УКРАЇНСЬКИЙ РАДІОЛОГІЧНИЙ ТА ОНКОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

ukroj.com

ТОМ XXIX
3 | 2021

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Унікальний префікс DOI видавництва журналу: 10.46879

Рекомендовано до друку Вченою радою Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (протокол № 5 від 09.06.2021 р.)

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації серія КВ 24433-14373 ПР від 26.05.2020 р.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції ДК № 7115 від 28.07.2020 р.

Адреса редакції:
вул. Пушкінська, буд. 82,
м. Харків, 61024, Україна
тел./факс: +38 (057) 725-50-74
e-mail: imr_omo@ukr.net

Засновник і видавець: Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»
Засновано 1993 року
Періодичність виходу – 4 рази на рік

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Входить до Переліку наукових друкованих фахових видань України (категорія «А»), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу Міністерства освіти і науки України від 29.06.2021 № 735) за спеціальностями: «222 – Медицина», «224 – Технології медичної діагностики та лікування»

Індексується в наукометричних базах, каталогах і бібліотеках

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

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

UKRAINIAN JOURNAL OF RADIOLOGY AND ONCOLOGY

ukroj.com

Founder and publisher: State Organization
«Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Established in 1993
Published 4 times a year

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category A)
which can publish theses results in «22 – Healthcare» field
(Annex 4 to Order No 735
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 29.06.2021)
on the specialties: «222 – Medicine»,
«224 – Technologies of Medical Diagnosis and Treatment»

Indexed in scientometrical databases, catalogs, and libraries

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

ICMJE INTERNATIONAL COMMITTEE of MEDICAL JOURNAL EDITORS

The content is available under license from Creative Commons “Attribution” 4.0

VOLUME XXIX
3 | 2021

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI unique prefix of the Journal
publishing house: 10.46879

Recommended to publishing
by the Academic Board
of State Organization
«Grigoriev Institute for
Medical Radiology and Oncology
of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»
(record No 5, 09/06/2021)

Certificate
of print media registration:
serial number КВ 244433-14373 ПР
Issued 26/05/2020

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register of Publishers,
Manufacturers and Distributors
of Printed Products ДК No 7115,
28/07/2020

Editorial office address:
82, Pushkinska Str.,
Kharkiv, 61024, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 725-50-74
e-mail: imr_omo@ukr.net

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ
EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Красносельський Микола Віллєнович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; завідувач кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вінніков Володимир Анатолійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Кулініч Галина Василівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ

Гладких Федір Володимирович – молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Абдуллаєв Різван Ягубович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Айнсбурі Елізабет – кандидат наук, головний науковий співробітник з радіаційного захисту, старший керівник наукової групи цитогенетики Відділу радіаційних ефектів Центру радіаційних, хімічних та екологічних небезпек Управління охорони здоров'я Англії (Великобританія)

Амарал Адемір – доктор наук, професор кафедри ядерної енергії університету Пернамбуку (м. Пернамбуку, Бразилія)

Бойко Валерій Володимирович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

CHIEF EDITOR

Krasnoselskyi Mykola Villenovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

DEPUTY EDITORS

Vinnikov Volodymyr Anatoliiovych – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Deputy Director for Research of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Kulinich Halyna Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Leading Researcher of Radiation Pathology and Palliative Care Group of Radiology Department, Head of Radiation Pathology and Palliative Care of State Organization «Grigoriev Institute f or Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Junior Research fellow of the group of radiation pathology and palliative medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Abdullaiev Rizvan Yahubovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Ultrasound Diagnosis Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Ainsbury Elizabeth – PhD, Principal Radiation Protection Scientist, Senior Scientific Group Leader of Cytogenetics Group of Radiation Effects Department of Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards of Public Health England (United Kingdom)

Amaral Ademir – Doctor of Science, Professor of Nuclear Energy of Federal University of Pernambuco (Pernambuco, Brazil)

Boiko Valerii Volodymyrovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciencesof Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of «V.T. Zaycev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Васильєв Леонід Якович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, головний лікар Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Вороньжев Ігор Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри рентгенології та дитячої рентгенології Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Гултекін Мурат – доктор наук, доцент кафедри гінекологічної онкології та кафедри акушерства і гінекології медичного факультету університету Хаджеттепе (м. Анкара, Туреччина)

Завгородній Ігор Володимирович – академік Національної академії наук вищої освіти України, доктор медичних наук, професор, професор кафедри гігієни та екології № 2, директор Навчально-наукового інституту якості освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Іванкова Валентина Степанівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Мазник Наталія Олександрівна – доктор біологічних наук, завідувачка лабораторії радіаційної цитогенетики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Матилевич Ольга Павлівна – доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділення онкогінекології Державної установи «Республіканський науково-практичний центр онкології та медичної радіології ім. М.М. Олександрова» (м. Мінськ, Білорусь)

Мітряєва Наталія Андріївна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

М'ясоєдов Валерій Васильович – доктор медичних наук, професор, проректор з наукової роботи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Оге Туфан – доктор наук, професор, доцент кафедри акушерства та гінекології Університету Ескішехіра Османгазі (м. Ескішехір, Туреччина)

Пейретті Мікеле – доктор наук, асистент кафедри гінекології та акушерства Університету Кальярі (м. Кальярі, Італія)

Сапардіель Ігнасіо – доктор наук, професор відділення гінекологічної онкології Університетської лікарні Ла-Пас; доцент Автономного університету Мадриду; науковий асистент Інституту біомедичних досліджень (Іспанія)

Vasylyev Leonid Yakovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Chief of Medicine of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Voronzhev Ihor Oleksandrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiology and Pediatric Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Gultekin Murat – MD, Associate Professor of Division of Gynecologic Oncology and Obstetrics and Gynecology Department of Faculty of Medicine of Hacettepe University (Ankara, Turkey)

Zavhorodnii Ihor Volodymyrovych – Academician of National Academy of Higher Education Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Hygiene and Ecology Department No 2, Director of Educational and Scientific Institute for Quality of Education of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Ivankova Valentyna Stepanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiation Oncology Research Department of National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Maznyk Nataliia Oleksandrivna – Doctor of Biological Sciences, Head of Radiation Cytogenetics Laboratory of State Organi-zation «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Matylevych Olha Pavlivna – Doctor of Medical Sciences, Leading Research Scientist of Gynecologic Oncology Department of State Institution «N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology» (Minsk, Belarus)

Mitriaieva Nataliia Andriivna – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of Radiation Oncology Laboratory of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Miasoiedov Valerii Vasylovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Research of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Öge Tufan – MD, Professor, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology Department of Eskisehir Osmangazi University (Eskisehir, Turkey)

Peiretti Michele – PhD, MD, Assistant at the Gynecology and Obstetrics Department of The University of Cagliari (Cagliari, Italy)

Zapardiel Ignacio – MD, PhD, Professor of Gynecologic Oncology Unit of La Paz University Hospital, Associate Professor of UAM University, Scientific Assistant Director IdiPAZ – Biomedical Research Institute (Spain)

Свинаренко Андрій Вікторович – доктор медичних наук, лікар-променевий терапевт відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Сімонова-Пушкар Лариса Іванівна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Солодянникова Оксана Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення ядерної медицини з сектором рентгенохірургії та ангіографії Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Стадник Лариса Львівна – кандидат біологічних наук, завідувачка Центральної лабораторії радіаційної безпеки та дозиметрії медичного опромінення Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Старенький Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіології, завідувач відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Сухін Владислав Сергійович – доктор медичних наук, провідний науковий співробітник Відділу онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Сухіна Олена Миколаївна – доктор медичних наук, професор, лікар-променевий терапевт Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Tiago де Салазар Фернандес – кандидат наук, професор, позаштатний викладач Федерального університету Пернамбуку (м. Пернамбуку, Бразилія)

Ткаченко Михайло Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Ханде Манур Пракаш – доцент кафедри фізіології Медичної школи Йон Лоо Лін Національного університету Сінгапуру (Сінгапур)

Чернявський Ігор Юрійович – кандидат технічних наук, професор кафедри радіаційного, хімічного, біологічного захисту Військового інституту танкових військ Національного технічного університету «Харківський

Svynarenko Andrii Viktorovych – Doctor of Medical Sciences, Radiation Oncologist of Radiation Therapy Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Simonova-Pushkar Larysa Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Radiation Oncology Laboratory of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Solodiannykova Oksana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research Department of Nuclear Medicine with X-ray Surgery and Angiography Unit of National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Stadnyk Larysa Lvivna – Candidate of Biological Sciences, Head of Central Laboratory of Radiation Safety and Medical Exposure Dosimetry of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Starenkyi Viktor Petrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiation Therapy Department, Head of Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Ukraine; Head of Radiology and Radiation Medicine Department of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Sukhin Vladyslav Serhiiovych – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Oncosurgery Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Sukhina Olena Mykolaivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Radiation Oncologist of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Thiago de Salazare Fernandes – PhD, Professor, Adjunct Professor at Federal University of Pernambuco (Pernambuco, Brazil)

Tkachenko Mykhailo Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiology and Radiation Medicine Dpartment of O.O. Bogomolets National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Hande Manoor Prakash – Associate Professor, Department of Physiology of Yong Loo Lin School of Medicine of National University of Singapore (Singapore)

Cherniavskyi Ihor Yuriiovych – Candidate of Technical Sciences, Professor of Radiation, Chemical and Biological Protection of Military Institute of Tank Troops of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Шармазанова Олена Петрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Щербіна Олег Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ, Україна)

Institute» Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Sharmazanova Olena Petrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiodiagnosis Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Shcherbina Oleh Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety Department of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

РЕДАКЦІЙНА РАДА
EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Алієв Джаміль Азіз Огли – академік Національної академії наук Азербайджану, доктор медичних наук, професор, генеральний директор Національного центру онкології Міністерства охорони здоров'я (м. Баку, Республіка Азербайджан)

Базика Дмитро Анатолійович – академік Національної академії медичних наук України, академік-секретар відділення теоретичної та профілактичної медицини, доктор медичних наук, професор Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Бебешко Володимир Григорович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, генеральний директор Державної установи «Науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Важенін Андрій Володимирович – академік Російської академії наук, професор, доктор медичних наук, головний лікар Челябінського окружного клінічного диспансеру (м. Челябінськ, Російська Федерація)

Давидов Михайло Іванович – академік Російської академії наук, доктор медичних наук, професор, директор Федеральної Державної Бюджетної установи «Російський онкологічний науковий центр ім. М.М. Блохіна» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (м. Москва, Російська Федерація)

Дикан Ірина Миколаївна – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Думанський Юрій Васильович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Донецького національного медичного університету (м. Київ, Україна)

Aliyev Dzhamil Azyz Ohly – Academician of Azerbaijan National Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General of National Oncology Centre of Azerbaijan (Baku, The Republic of Azerbaijan)

Bazyka Dmytro Anatoliiovych – Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Secretary Academician of Theoretical and Preventive Medicine Department, Doctor of Medical Sciences, Professor of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Bebeshko Volodymyr Hryhorovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Vazhenin Andrii Volodymyrovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Chief of Medicine of Chelyabinsk Regional Clinical Dispensary (Chelyabinsk, Russian Federation)

Davydov Mykhailo Ivanovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Federal State Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Dykan Iryna Mykolaivna – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Institution «Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Dumanskyy Yurii Vasylovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor of Donetsk National Medical University (Kyiv, Ukraine)

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Зікіряходжаєв Дилшод Зухурович – професор, головний онколог Міністерства охорони здоров'я Республіки Таджикистан (Республіка Таджикистан)

Капрін Андрій Дмитрович – академік Російської академії наук, доктор медичних наук, професор, генеральний директор Федеральної Державної Бюджетної Установи «Національний медичний дослідний центр радіології» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (м. Москва, Російська Федерація)

Лісовий Володимир Миколайович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Сердюк Андрій Михайлович – академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Чехун Василь Федорович – академік Національної академії наук України, професор, доктор медичних наук, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, керівник Центру колективного користування приладами «Молекулярна онкологія та біотехнологія» Національної академії наук України (м. Київ, Україна)

Чойнзонов Євген Лхамациренович – академік Російської академії наук, доктор медичних наук, професор, директор Науково-дослідного інституту онкології Томського національного дослідного медичного центру Російської академії наук (м. Томськ, Російська Федерація)

Zikiryakhodzhayev Dylshod Zukhurovych – Professor, Chief Oncologist of Ministry of Health The Republic of Tajikistan (The Republic of Tajikistan)

Kaprin Andrii Dmytrovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General of Federal State Institution «National Medical Research Radiological Centre» of Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Lisovyi Volodymyr Mykolaiovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Serdyuk Andrii Mykhailovych – Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Institution «O.M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Chekhun Vasyl Fedorovych – Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of R E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, Director of Centre for Collective Use «Molecular Oncology and Biotechnology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Choinzonov Yevhen Lkhamatsyrenovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Oncology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Чернявський І.Ю., Старенький В.П., Макієнко А.С., Авер'янова Л.О., Петриченко О.О., Поплавець С.І.
Контроль спектральних характеристик медичного прискорювача на основі порівняння масових коефіцієнтів ослаблення різних матеріалів **9**

Васильєв Л.Я., Радзішевська Є.Б., Савченко А.С., Кулініч Г.В., Солодовнікова О.О.
Оцінювання впливу спеціального лікування диференційованого раку щитоподібної залози на появу віддалених наслідків з боку сечовидільної системи **22**

Черкес М.Б.
Вплив форми верхньощелепних пазух на контакти з коренями зубів за даними комп'ютерної томографії **31**

Вирва О.Є., Головіна Я.О., Ашукіна Н.О., Малик Р.В., Данищук З.М..
Вплив γ-випромінювання та післяопераційного введення цисплатину на інкорпорацію кісткових алоімплантатів у щурів **51**

Лукашова О.П.
Структурно-функціональний стан карциноми Герена після локального фракційного ікс-опромінення та сумісного застосування опромінення та мелоксикаму **63**

Зелінська Г.В., Коваленко А.Є., Остафійчук М.В., Кваченюк А.М., Устименко Г.Я., Кулініченко Г.М., Гулеватий С.В., Бєлоусова Н.Б.
Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіойодорезистентності **76**

Семьонова О.В., Мироняк Л.А., Глазовська І.І., Іванова М.Ф., Красюк О.А.
Візуальні та довізуальні МРТ-критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції **89**

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Сафонова І.М., Шармазанова О.П., Бортний М.О., Шаповалова В.В.
Неімунний набряк плода: антенатальні ультразвукові моніторинги та результати вагітності у серії з 14 клінічних випадків **101**

Коморовський Р.Р., Паламарчук Ю.О., Лубкович О.І., Паламар Т.О., Гладких Ф.В.
Мультимодальна візуалізація і клінічне значення ізольованої вродженої відсутности перикарда **116**

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Сатир М.В., Солодянникова О.І., Новерко І.В., Гальченко О.Ю.
Функціональна візуалізація при захворюваннях суглобів: сучасний стан та перспективи розвитку (клінічна лекція) **125**

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Cherniavskiy I.Yu., Starenky V. P., Makienko A.S., Averyanova L.O., Petrychenko O.O., Poplavets S.I.
Control of medical accelerator spectrum characteristics based on comparing the mass attenuation coefficient of different materials **9**

Vasyliev L.Ya., Radzishevska Ye.B., Savchenko A.S., Kulinich H.V., Solodovnikova O.O.
Assessing the influence of special treatment of differentiated thyroid cancer on the urinary system long-term effects **22**

Cherkes M.B.
Relationship between maxillary sinuses' shapes and their contacts with upper jaw teeth roots according to computer tomography **31**

Vyrva O.Ye., Holovina Ya.O., Ashukina N.O., Malyk R.V., Danyshchuk Z.M.
Effects of gamma radiation and post-operative cisplatin injection on the incorporation of bone allografts in rats **51**

Lukashova O.P.
Structural and functional state of Heren carcinoma after local fractional X-irradiation and irradiation combined with meloxicam **63**

Zelinskaya G.V., Kovalenko A.E., Ostafiichuk M.V., Kvachenyuk A.M., Ustymenko G.Ya., Kulynychenko G.M., Bielousova N.B.
Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance **76**

Semonova O.V., Myronyak L.A., Glazovska I.I., Ivanova M.F., Krasyuk O.A.
Visual and previsual MRI-criteria for early diagnosis of cerebral small vessels disease in middle-aged patients: clinical and neuroimaging correlations **89**

A CASE FROM PRACTICE

Safonova I.M., Sharmazanova O.P., Bortniy M.O., Shapovalova V.V.
Non-immune fetal hydrops in late pregnancy: antenatal ultrasound monitoring and pregnancy outcomes in a series of 14 cases **101**

Komorovsky R.R., Palamarchuk Yu.O., Lubkovych O.I., Palamar T.O., Hladkykh F.V.
Multimodality imaging and clinical significance of isolated congenital absence of the pericardium **116**

CONTINUING MEDICAL EDUCATION AND HEALTH CARE ORGANIZATION

Satyr M.V., Solodiannykova O.I., Noverko I.V., Galchenko O.Yu.
Functional visualization in diseases of the joints: current status and prospects (clinical lecture) **125**

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 9–21
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):9–21
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

CC BY
OPEN ACCESS

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.09-21
УДК: 615.849+616-71/78

Контроль спектральних характеристик медичного прискорювача на основі порівняння масових коефіцієнтів ослаблення різних матеріалів

Чернявський І.Ю.[1], ORCID: 0000-0002-2785-0617, e-mail: chern.igor.71@gmail.com
Старенький В.П.[1], ORCID:0000-0002-6600-3381, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
Макієнко А.С.[1, 2], ORCID: 0000-0001-6021-7429, e-mail: makienko.alla@gmail.com
Авер'янова Л.О.[3], ORCID: 0000-0003-0803-7222, e-mail: lilya.averyanova@nure.ua
Петриченко О.О.[4], ORCID: 0000-0003-3226-2008, e-mail: medlu@ukr.net
Поплавець С.І.[5], ORCID: 0000-0001-6874-1938, e-mail: serg751505@gmail.com
[1]Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна
[2]Харківський радіотехнічний коледж Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна
[3]Харківський національний університет радіоелектроніки Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна
[4]Національна академія медичних наук України, Київ, Україна
[5]Харківський національний університет Повітряних Сил ім. Івана Кожедуба Міністерства оборони України, Харків, Україна

Control of spectral characteristics of the medical accelerator on the basis of comparison of mass weaking coefficients of different materials

Cherniavskiy I.Yu.[1], ORSID: 0000-0002-2785-0617, e-mail: chern.igor.71@gmail.com
Starenky V.P.[1], ORCID: 0000-0002-6600-3381, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
Makienko A.S.[1, 2], ORCID: 0000-0001-6021-7429, e-mail: makienko.alla@gmail.com
Averyanova L.O.[3], ORCID: 0000-0003-0803-7222, e-mail: lilya.averyanova@nure.ua
Petrychenko O.O.[4], ORCID: 0000-0003-3226-2008, e-mail: medlu@ukr.net
Poplavetz S.I.[5], ORCID: 0000-0001-6874-1938, e-mail: serg751505@gmail.com
[1]State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
[2]Kharkiv Radioengineering College of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
[3]Kharkiv National University of Radio Electronics of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
[4]National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[5]Ivan Kozhedub Kharkiv National University of the Air Force of the Ministry of Defense of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

спектральна характеристика, лінійний прискорювач, гальмівне випромінювання, масовий коефіцієнт ослаблення.

Для кореспонденції:

Старенький Віктор Петрович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділення радіаційної онкології;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com

© Чернявський І.Ю., Старенький В.П., Макієнко А.С., Авер'янова Л.О., Петриченко О.О., Поплавець С.І., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Гарантія радіаційного захисту пацієнтів під час лікування із застосуванням лінійних прискорювачів електронів, базується на забезпеченні сталості параметрів обладнання, встановлених під час введення в експлуатацію. Тому вивчення можливості оперативного оцінювання стабільності спектральних характеристик сформованого гальмівного випромінювання є досить актуальною задачею поряд із процедурами контролю стандартних дозиметричних параметрів. Мова перш за все йде про визначення середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання, яка дає об'єктивну оцінку сталості всього хвильового тракту прискорювача. Однак, спеціального діагностичного обладнання для визначення цього параметра не існує. У той же час дані літератури свідчать про зростаючий інтерес до застосування CdTe-датчиків для аналізу високоенергетичного випромінювання, в тому числі і у медичних прискорювачах.
Мета роботи – розробити та опробувати спеціальну діагностичну апаратуру на основі напівпровідникових CdTe-датчиків, яка б реалізовувала оцінку середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання медичного прискорювача 6 МеВ, шляхом порівняння масових коефіцієнтів ослаблення у свинці та алюмінії.
Матеріали та методи. У роботі проведена експериментальна оцінка спектральних характеристик медичного прискорювача Varian Clinac 600C (США) відділення радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» шляхом визначення середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання. Визначення серед-

ньої зваженої енергії гальмівного випромінювання прискорювача здійснювалось на основі порівняння двох масових коефіцієнтів ослаблення випромінювання матеріалами з суттєво різними атомними номерами – Al та Pb. Оцінка масових коефіцієнтів ослаблення здійснювалась на основі вимірювання середніх амплітуд сигналів CdTe-датчика, який працював у імпульсному режимі сумісно з 16-розрядним аналоговим цифровим перетворювачем (АЦП). Імпульси гальмівного випромінювання від лінійного прискорювача були зареєстровані піковим детектором протягом 10 секунд вимірювання апаратно-програмним комплексом при 400 моніторних одиницях CdTe-датчиком з алюмінієвим та свинцевим поглиначем. Дослідження проводилось на відстані «джерело-поверхня» 100 см з площею поля опромінення 20х20 см. Досліджено спектральний профіль енергії сформованого поля гальмівного випромінювання.
Результати та їх обговорення. Проведена апробація розробленої апаратури з CdTe-датчиком, яка була створена з урахуванням як енергетичної чутливості самого датчика, так і зі спектрально-часовими характеристиками імпульсного випромінювання прискорювача. Експериментально підтверджений підхід до оцінки середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання лінійного прискорювача електронів, який базується на залежності ослаблення випромінювання шаром поглинача від енергії випромінювання. Отримана теоретична залежність середнього значення зваженої енергії гальмівного випромінювання лінійного прискорювача від відношення масових коефіцієнтів ослаблення свинцю та алюмінію. Енергетичному діапазону від 0,1 до 6 МеВ відповідає відношення масових коефіцієнтів поглинання свинцю до алюмінію, які змінюються нелінійно від 33,8 до 1,639. Середній зваженій енергії лінійного прискорювача у 0,8 МеВ відповідає відношення масових коефіцієнтів близько 1,23 для даних матеріалів. Оцінена абсолютна похибка (від встановленого значення під час введення в експлуатацію лінійного прискорювача) визначеної середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання, яка не перевищує 12% (0,72 МеВ), що відповідає відношенню масових коефіцієнтів ослаблення – 1,340.
Висновки. Обґрунтована та практично реалізована спеціальна діагностична апаратура реєстрації спектральних характеристик лінійного прискорювача Varian Clinac 600C (США) на основі напівпровідникових CdTe-датчиків, які сумісно з 16-розрядним АЦП дозволяють оцінити середню зважену енергію гальмівного випромінювання, шляхом порівняння масових коефіцієнтів ослаблення у Al та Pb. Оцінка масових коефіцієнтів ослаблення здійснюється на основі вимірювання середніх амплітуд імпульсів CdTe-датчиків, працюючих у імпульсному режимі.

Для цитування:

Чернявський І.Ю., Старенький В.П., Макієнко А.С., Авер'янова Л.О., Петриченко О.О., Поплавець С.І. Контроль спектральних характеристик медичного прискорювача на основі порівняння масових коефіцієнтів ослаблення різних матеріалів. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. 29. № 3. С. 9–21. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.09-21

Key words:

spectrum characteristics, linear accelerator, bremsstrahlung, mass attenuation coefficient.

For correspondence:

Starenky Viktor Petrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Radiation Oncology Department;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com

© Cherniavskiy I.Yu., Starenky V.P., Makienko A.S., Averyanova L.O., Petrychenko O.O., Poplavets S.I., 2021

ABSTRACT

Background. Radiation protection of patients undergoing radiation therapy using linear electron accelerators is based on ensuring the constancy of the equipment parameters set during commissioning. Therefore, studying the possibility of operational assessment of the spectrum characteristics consistency of the generated bremsstrahlung is a priority along with standard dosimetric parameter control procedures. Primarily, this refers to specifying the average measured energy of bremsstrahlung which provides an impartial assessment of the constancy of the whole wave path of the accelerator. However, there is no special diagnostic equipment to determine this parameter. At the same time, the literature data represent a growing interest in the use of CdTe sensors for the analysis of high-energy radiation, including the ones in medical accelerators.
Purpose – developing and testing special diagnostic equipment based on semiconductor CdTe sensors, which would implement the assessment of the average measured energy of bremsstrahlung of the medical accelerator 6 MeV via comparing the mass attenuation coefficients in lead and aluminum.
Materials and Methods. The paper deals with experimental evaluation of the Varian Clinac 600C linear accelerator (USA) spectrum characteristics carried out at Radiation Oncology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» via determining the average measured energy of bremsstrahlung. The assessment of the average measured energy of the bremsstrahlung of the accelerator was performed based on comparing two mass attenuation coefficients of radiation with materials having significantly different atomic numbers, i.e. Al and Pb. The assessment of the mass attenuation coefficients was performed on the basis of measuring the average amplitudes of CdTe signals of the sensor, operating in the pulse mode in conjunction with a 16-bit ADC. Pulses of bremsstrahlung from the linear accelerator were recorded by a peak detector for 10 seconds of measurement by the hardware-software complex at 400 monitor units by CdTe sensor with aluminum and lead absorber. The study was performed at a distance of «source-surface» 100 cm with an area of the irradiation field of 20x20 cm. The spectral energy profile of the generated field of bremsstrahlung was studied.

Results. The developed equipment was tested by CdTe sensor, which was created taking into account the energy sensitivity of the sensor itself as well as the spectral-temporal characteristics of the pulsed radiation of the accelerator. The approach dealing with assessing the average measured energy of bremsstrahlung of the linear electron accelerator, based on the dependence of the attenuation of radiation by the absorber layer on the radiation energy, has been experimentally confirmed. The theoretical dependence of the average measured energy of bremsstrahlung of the linear accelerator on the ratio of the mass attenuation coefficients of lead and aluminum has been obtained. The energy range from 0.1 to 6 MeV corresponds to the ratio of mass absorption coefficients of lead to aluminum, varying nonlinearly from 33.8 to 1.639. The average measured energy of the linear accelerator of 0.8 MeV corresponds to a mass coefficient ratio of about 1.23 for these materials. The assessed absolute error (from the set value during commissioning the linear accelerator) of the specified measured average energy of bremsstrahlung is up to 12.5% (0.72 MeV), corresponding to the ratio of mass attenuation coefficients – 1.340.
Conclusions. The special diagnostic equipment for recording the spectrum characteristics of the Varian Clinac 600C linear accelerator (USA) based on semiconductor CdTe sensors, which along with 16-bit ADC make it possible to estimate the average measured energy of bremsstrahlung via comparing mass attenuation coefficients in Al and Pb has been substantiated and reduced to practice. The assessment of mass attenuation coefficients is carried out based on measuring the average amplitudes of pulses of CdTe sensors operating in a pulse mode.

For citation:

Cherniavskiy IYu, Starenky VP, Makienko AS, Averyanova LO, Petrychenko OO, Poplavets SI. Control of medical accelerator spectrum characteristics based on comparing the mass attenuation coefficient of different materials. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(3):9–21. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.9-21

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Оптимізація топометричної підготовки хворих на рак голови та шиї». Номер державної реєстрації: 0119U103013, прикладна, термін виконання: 01.2020–12.2022 рр., керівники – головний науковий співробітник групи променевої терапії відділу радіології, завідувач відділення радіаційної онкології, доктор медичних наук, професор Старенький В.П.; головний науковий співробітник групи променевої терапії відділу радіології, доктор медичних наук, професор Сухіна О.М.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» which is «Optimize topometric preparation for radiation therapy in patients with head and neck cancer». State registration number: 0119U103013, applied, period for performance: 01.2020–12.2022, led by Chief Researcher of Radiation Therapy Group of Radiology Department, Head of Radiation Oncology Department, Doctor of Medical Sciences, Professor V.P. Starenky; Chief Researcher of Radiation Therapy Group of Radiology Department, Doctor of Medical Sciences, Professor O.M. Sukhina.

ВСТУП

Метою контролю якості променевої терапії із застосуванням лінійних прискорювачів електронів є забезпечення сталості параметрів обладнання, встановлених під час введення в експлуатацію, що безумовно є ключовим елементом радіаційного захисту пацієнтів [1]. Багаторічний досвід експлуатації та технічного обслуговування лінійного прискорювача Varian Clinac 600C у відділенні променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» за умов щоденного інтенсивного навантаження на радіотерапевтичну систему (понад 40 пацієнтів), вказує, що неточність відтворення дозового профілю в полі опромінення може бути зумовлена не тільки нестабільністю інтенсивності сформованого потоку, але і спектральною неоднорідністю енергії фотонів гальмівного випромінювання. За рахунок зміни товщини поглинаючого матеріалу вирівнюючих фільтрів (Pb, W, Fe, Al та ін.), зменшують інтенсивність фотонного випромінювання у напрямку генерації пучка до середнього рівня [2, 3]. У результаті спектр сформованого випромінювання (рис. 1) у фокусі поля

INTRODUCTION

Radiation therapy quality control with the use of linear electron accelerators is aimed at ensuring the constancy of the equipment parameters set during commissioning, which is certainly a key element of radiation protection of patients [1]. Many years of experience in operation and maintenance of the Varian Clinac 600C linear accelerator (USA) at Radiation Therapy Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» under daily intensive load on the radiotherapy system (more than 40 patients), indicates that the inaccuracy of reproducing the dose profile in the irradiation area can be determined not only by the instability of the generated flow intensity, but also by spectral inhomogeneity of bremsstrahlung photon energy. By changing the thickness of the absorbing material of the flattening filters (Pb, W, Fe, Al, etc.), they reduce the intensity of photon radiation in the direction of beam generation to the average level [2, 3]. As a result, the spectrum of the generated radiation (Fig. 1) in the focus of the field also has the highest intensity with some average value of bremsstrahlung energy.

також має найбільшу інтенсивність з деяким середнім значенням енергії гальмівного випромінювання.

Даний середній рівень енергії також може змінюватись з часом експлуатації генеруючої системи та через нестабільність роботи системи охолодження мішені лінійного прискорювача, що змушує оперативно контролювати відхилення спектральних характеристик гальмівного випромінювання від встановлених норм. У цих випадках доцільно контролювати не стільки сам енергетичний розподіл випромінювання (рис. 1), а саме середню зважену енергію гальмівного випромінювання.

This average energy level can also change in the course of the operating time of the generating system and due to instability of the cooling system of the target of the linear accelerator, forcing it to quickly control the deviation of the spectrum characteristics of bremsstrahlung from the established normal range. In these cases, it is advisable to control not so much the energy distribution of radiation (Fig. 1), but the average measured energy of bremsstrahlung.

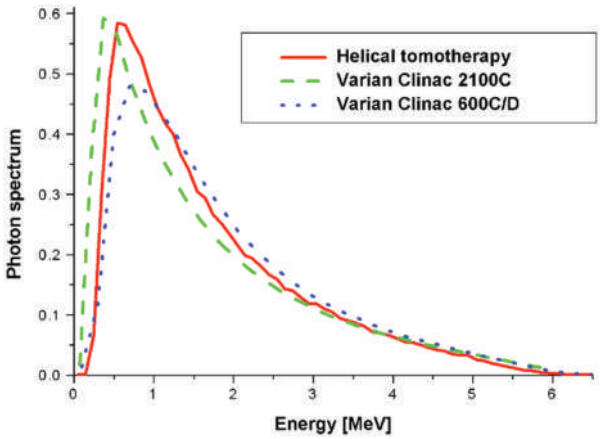


Рис. 1. Спектральний розподіл енергії фотонного випромінювання лінійних прискорювачів [3]
Fig. 1. Spectral distribution of photon radiation energy of linear accelerators [3]

Непрямий контроль спектра випромінювання для планувальної системи здійснюється шляхом попередньої оцінки відсоткової глибинної дози – розподіл дози вздовж центральної осі гальмівного випромінювання [4]. Це налаштування зараз здійснюється у результаті дозиметрії у водному фантомі, і є складною і високовартісною процедурою з використанням високоточних клінічних дозиметрів UNIDOS у комплексі з іонізаційною камерою. У той же час існуюча у терапевтичних прискорювачах подвійна трансмісійна іонізаційна камера [3, 5], дозволяє лише оперативно вимикати прискорювач при зміні рівня запланованої у планувальній системі енергії. Тому об'єктивну інформацію щодо якості генерованого спектра гальмівного випромінювання медичного лінійного прискорювача можуть дати тільки спеціально розроблені діагностичні системи, які призначені для атестації (верифікації) режимів роботи прискорювача, для контролю стабільності параметрів випромінювання [6, 7].

Таким чином, вивчення можливості оперативного оцінювання стабільності спектральних характеристик сформованого гальмівного випромінювання є досить актуальною науковою і прикладною задачею.

Мета роботи – розробка та опробування спеціальної діагностичної апаратури на основі напівпровідникових CdTe-датчиків, яка б реалізовувала оцінку середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання медичного прискорювача 6 МеВ, шляхом порівняння масових коефіцієнтів ослаблення у свинці та алюмінії.

Indirect control of the radiation spectrum for the planning system is carried out by preliminary assessment of the percentage depth dose – dose distribution along the central axis of bremsstrahlung [4]. This setup is now performed as a result of water phantom dosimetry, which is a complex and costly procedure using high-precision UNIDOS clinical dosimeters in combination with an ionization chamber. At the same time, the existing dual acceleration ionization chamber in therapeutic accelerators [3, 5] makes it possible only to quickly turn off the accelerator when the level of energy planned in the planning system changes. Therefore, objective information about the quality of generated bremsstrahlung spectrum of a medical linear accelerator can be provided only by specially developed diagnostic systems that are designed to certify (verify) the modes of the accelerator to control radiation parameter stability [6, 7].

Thus, studying the possibility of operative assessment of the stability of the spectrum characteristics of the generated bremsstrahlung is a rather important scientific and applied task.

Purpose – developing and testing special diagnostic equipment based on semiconductor CdTe sensors, which would implement the assessment of the average measured energy of bremsstrahlung of the medical accelerator 6 MeV via comparing the mass attenuation coefficients in lead and aluminum.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Аналіз літературних джерел і постановка проблеми

У науковій літературі існує низка досліджень щодо оцінки спектральних характеристик лінійних прискорювачів. У роботі [8] досліджено енергетичний спектр

Analysis of literary sources and problem statement

There are a number of studies in the literature dealing with assessing the spectrum characteristics of linear accelerators. The paper [8] is focused on studying the

лінійного прискорювача 6 МеВ за допомогою пристрою спектроскопії комптонівського розсіювання з використанням імпульсного детектора з германію (HPGe). Для точного визначення спектра виникає складність у оптимізації налаштування спектрометричного детектора та в цілому спектрометричного каналу.

Метод вимірювання середньої енергії квантів прискорювача ЛИУ-30, заснований на використанні детекторів з лінійними спектральними характеристиками викладено у роботі [9]. В роботі [10] описаний метод вимірювання середньої енергії квантів гальмівного випромінювання прискорювача на основі використання конвертора, який включає у себе сцинтилятор та встановлений перед ним комбінований шар речовини. Реалізована схема фізичного підсумовування інформації, у якій здійснюється реєстрація одним сцинтиляційним детектором розсіяних конвертором квантів, розповсюджених у повітрі, і світлового спалаху від сцинтилятора конвертора, переданого по волоконно-оптичній лінії зв'язку.

У роботі [11] проведено діагностування електронних пучків прискорювача ЛИУ-10М, ЛИУ-30 за спектрально-часовими характеристиками, які генеруються гальмівним випромінюванням у діапазоні до 60 МеВ. Автори використовують активаційний метод [12] та метод поглинаючих фільтрів з використанням фільтрів з різних матеріалів.

У [13] проведено моделювання процедури вимірювання енергії немонохроматичного пучка електронів методом ослаблення гальмівного випромінювання поглинаючим бар'єром. Виконано порівняння значення енергії, яка вимірюється даним методом, із середньою енергією і енергією максимуму спектра електронного пучка. У дослідженні для виявлення середньої енергії даний підхід реалізується тільки на легких матеріалах, який потребує нарощування товщини поглинаючої речовини для побудови графічної залежності лінійного коефіцієнта ослаблення від товщини матеріалу, тому не є оперативним та надійним.

У той же час відомо, що у поглиначі з алюмінію у широкому інтервалі енергій фотонів 50 кеВ<hv<15 МеВ домінує комптон-ефект. У поглиначі зі свинцю фотоефект же є домінуючим до енергії 0,5 МеВ, а при hv>5 МеВ основну роль грає процес утворення пар. Поглинання фотонів за рахунок фотоефекту у алюмінію дуже мале при заданих енергіях гальмівного випромінювання прискорювача. Коефіцієнт масового ослаблення для усіх елементів, за виключенням водню, має різкий підйом у ділянці низьких енергій, який вказує, що у цій ділянці домінуючим процесом взаємодії є фотоелектричне поглинання, а розташування даного підйому значно залежить від атомного номера речовини [14]. В алюмінії він спостерігається при енергії приблизно 20 МеВ, у міді – при 8 МеВ та у свинцю – 3,4 МеВ.

Таким чином, у зв'язку з такою різницею в зазначених ефектах взаємодії випромінювання з легким матеріалом – алюмінієм (Al) та з важким – свинцем (Pb), з'являється теоретична можливість визначити середню зважену енергію гальмівного випромінювання шляхом порівняння двох масових коефіцієнтів ослаблення цих матеріалів μ_m^{Pb} / μ_m^{Al}. У роботах [15, 16] було підтверджено, що крива пропускання матеріалів з високим порядковим номером Z впливає на точність відновлення спектра більше, ніж з низьким Z. Однак це питання недостатньо вивчено як у теоретичному, так і в практичному плані. Для реалізації даного підходу виникає

energy spectrum of 6 MeV linear accelerator by means of Compton scattering spectroscopy device using a pulsed germanium detector (HPGe). To accurately determine the spectrum, there is a difficulty in optimizing the settings of the spectrometric detector and the spectrometric channel as a whole.

The method of measuring the average energy of the quanta of LIU-30 accelerator based on the use of detectors with linear spectrum characteristics is described in [9]. The paper [10] describes a method for measuring the average energy of bremsstrahlung quanta of the accelerator based on the use of a converter, which includes a scintillator and a combined layer of matter installed in front of it. The scheme of physical summation of information, in which the registration of converter-scattered quanta, spread over the air and a flash of light from the converter scintillator transmitted over the fiber-optic communication line, is carried out via one scintillation detector, has been implemented.

In [11], the electron beams of LIU-10M and LIU-30 accelerators were diagnosed by spectral-temporal characteristics generated by bremsstrahlung in the range up to 60 MeV. The authors use the activation method [12] and the method of absorbing filters involving the filters made of different materials.

In [13], the procedure for measuring the energy of a nonmonochromatic electron beam by the method of attenuation of bremsstrahlung by an absorption barrier was performed. The comparison of the value of energy measured by this method with the average energy and the maximum energy of the electron beam spectrum is carried out. In the paper, in order to detect the average energy, this approach is being implemented only on light materials, which requires increasing the thickness of the absorbent to build a graphical dependence of the linear attenuation coefficient on the thickness of the material, so it is not fast and reliable.

At the same time, it is known that the Compton effect dominates in the aluminum absorber in a wide range of photon energies of 50 keV <hv <15 MeV. In a lead absorber, the photoeffect is dominant to the energy of 0.5 MeV, and at hv> 5 MeV the main role is played by the process of vapor formation. The absorption of photons due to the photoeffect in aluminum is very small at given energies of the accelerator bremsstrahlung. The mass attenuation coefficient for all elements, except hydrogen, has a sharp rise in the low-energy region, which indicates that the dominant interaction process in this region is photoelectric absorption, and the location of this rise depends on the atomic number of the substance [14]. In aluminum it is observed at the energy of about 20 MeV, in copper at 8 MeV and in lead – 3.4 MeV.

Thus, due to such difference in these effects of interaction of radiation with light material – aluminum (Al) AND with heavy one – lead (Pb), there is a theoretical possibility to assess the average measured energy of bremsstrahlung by comparing two mass attenuation coefficients of these materials μ_m^{Pb} / μ_m^{Al}. In [15, 16], it has been confirmed that the material transmission curve with a high sequence number Z affects the accuracy of spectrum recovery more than with a low Z. However, this issue is insufficiently studied, both theoretically and practically. To implement this approach, there is an urgent need to have special diagnostic equipment designed in accordance with the spectral-temporal

Таблиця 1. Теоретична залежність середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання (МеВ) лінійного прискорювача від відношення масових коефіцієнтів ослаблення свинцю (ρ=11,34 г/см³) та алюмінію (ρ=2,70 г/см³)
Table 1. Theoretical dependence of the average weighted braking energy (MeV) of a linear accelerator on the ratio of the mass attenuation coefficients of lead (ρ = 11.34 g/cm³) and aluminum (ρ = 2.70 g/cm³)

E_γ, МеВ	μ_m^{Pb} см²/г cm²/g	μ_m^{Al} см²/г cm²/g	μ_m^{Pb} / μ_m^{Al}
0,1	5,32	0,157	33,88
0,145	2,17	0,134	16,19
0,15	1,92	0,132	12,8
0,2	0,242	0,119	7,91
0,279	0,410	0,106	3,86
0,5	0,150	0,0839	1,807
0,6	0,117	0,0774	1,511
0,662	0,104	0,0743	1,399
0,8	0,0840	0,0681	1,233
1,0	0,0680	0,0612	1,111
1,25	0,0580	0,0550	1,054
1,5	0,0509	0,0500	1,018
2,0	0,0448	0,0431	1,039
2,75	0,0420	0,0368	1,141
3,0	0,0413	0,0355	1,163
4,0	0,0416	0,0310	1,341
5,0	0,0424	0,0283	1,498
6,0	0,0459	0,0266	1,639

гостра необхідність мати спеціальну діагностичну апаратуру, розроблену за спектрально-часовими характеристиками високоінтенсивного імпульсного гальмівного випромінювання прискорювача, яка спроможна вимірювати середню зважену енергію гальмівного випромінювання прискорювача.

Залежність масових коефіцієнтів ослаблення від енергії гамма-випромінювання для різних матеріалів відома в літературі з похибкою приблизно 1–2%. Відношення масових коефіцієнтів ослаблення μ_m^{Pb} / μ_m^{Al} можна виміряти з великою точністю [14], а похибка визначення енергії буде залежати від величини похідної $d\mu_m / dE_\gamma$.

У таблиці 1 представлені результати оцінки відношення масових коефіцієнтів μ_m^{Pb} / μ_m^{Al} свинцю та алюмінію для спектра гальмівного випромінювання лінійного прискорювача Varian Clinac 600C [3].

Енергетичному діапазону гальмівного випромінювання лінійного прискорювача від 0,1 до 6 МеВ відповідає відношення масових коефіцієнтів ослаблення свинцю до алюмінію, які змінюються нелінійно від 33,8 до 1,639. Для середньої зваженої енергії лінійного прискорювача у 0,8 МеВ відношення масових коефіцієнтів має складати близько 1,233 для даних матеріалів.

Але на практиці істотним джерелом похибок при визначенні середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання за μ_m^{Pb} / μ_m^{Al} може стати недостатньо хороша «геометрія» експерименту, при якому у датчик може потрапляти частина розсіяного випромінювання. Щоб зменшити можливість його попадання необхідно або використовувати по можливості вузький пучок гальмівного випромінювання, (перед датчиком використовувати коліматор), або використовувати датчик малих розмірів. При великій товщині шару поглинача,

characteristics of high-intensity pulsed bremsstrahlung of the accelerator which is able to measure the average measured energy of accelerator bremsstrahlung.

The dependence of the mass attenuation coefficients on gamma radiation energy for different materials is known in the literature with an error of about 1–2%. The ratio of mass attenuation coefficients μ_m^{Pb} / μ_m^{Al} can be measured with a great accuracy [14], while the error in determining the energy will depend on the value of the derivative $d\mu_m / dE_\gamma$.

Table 1 represents the outcomes of assessing the ratio of the mass coefficients μ_m^{Pb} / μ_m^{Al} of lead and aluminum for the bremsstrahlung spectrum of the Varian Clinac 600C linear accelerator (USA) [3].

The energy range of bremsstrahlung of the linear accelerator from 0.1 to 6 MeV corresponds to the ratio of the mass attenuation coefficients of lead to aluminum, which varies nonlinearly from 33.8 to 1.639. For the average measured energy of the linear accelerator of 0.8 MeV, the ratio of the mass coefficients should be about 1.233 for these materials.

However, in effect, a significant source of errors in determining the average measured energy of bremsstrahlung μ_m^{Pb} / μ_m^{Al} can be the experiment «geometry» which is not quite good, in which the sensor can get part of the scattered radiation. To reduce the possibility of its impact, it is necessary to either use as narrow beam of bremsstrahlung as possible (use a collimator before the sensor), or use a small sensor. With a large thickness of the absorber layer, due to repeated scattering of radiation, soft radiation occurs. This scattered radiation can enter the sensor even with good collimation. That is why the thickness of the absorber layer should not exceed the average free path length of bremsstrah-

за рахунок багаторазового розсіювання випромінювання, виникає м'яке випромінювання. Це розсіяне випромінювання може потрапляти у датчик навіть при хорошій колімації. Тому товщина шару поглинача не повинна перевищувати середню довжину вільного пробігу гальмівного випромінювання (максимальна товщина для Pb дорівнює 2 см, для Al – 13,8 см). З метою усунення впливу розсіяних квантів, поглиначі з алюмінію і свинцю були зроблені циліндричної форми товщиною 1,3 см (вага Al поглинача 770 г, Pb – 954 г), які повністю накривають CdTe-датчик (розміром 5 х 5 х 2 мм) з усіх боків (рис. 2).

lung (maximum thickness for Pb is 2 cm, for Al – 13.8 cm). In order to eliminate the influence of scattered quanta, absorbers made of aluminum and lead were made cylindrical with the thickness of 1.3 cm (the weight of Al absorber – 770 g, Pb – 954 g), which completely cover the CdTe sensor (5 x 5 x 2 mm) on all sides (Fig. 2).



Рис. 2. Геометрія експерименту під час визначення середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання лінійного прискорювача (свинцевий поглинач)
Fig. 2. Geometry of the experiment in determining the weighted average braking energy of a linear accelerator (lead absorber)

Датчик було розташовано у поглиначі на відстані одного сантиметру від його поверхні. На відмінність від застосованих у роботі [10] датчиків (збірка сцинтилятор – ФЕП) CdTe-датчик має малі габарити та вагу, широкий динамічний діапазон вимірювальних енергій, більш високий квантовий вихід та надійність роботи. Крім того він має більшу радіаційною стійкість та кращу енергетичну роздільну здатність [17–22]. На відмінність від датчиків на основі сцинтиляторів CdTe-датчик здійснює пряме перетворення енергії гальмівного випромінювання у електричний сигнал з урахуванням енергії фотонів гальмівного випромінювання.

У експерименті реєстрація середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання лінійного прискорювача здійснювалась апаратно-програмним комплексом вимірювання ІТМ (версія 4.4.1.2) в основі якого є комп'ютерний вимірювальний прилад – електронний блок, який включає чотириканальний 16-розрядний АЦП, мікроконтролер, інтерфейс сполучення з комп'ютером (рис. 3). До електронного блоку через підсилювач під'єднується CdTe-датчик, який працює в імпульсному режимі.

Для точного вимірювання амплітуди окремого імпульсу гальмівного випромінювання був включений

The sensor was located in the absorber at a distance of one centimeter from its surface. Unlike the sensors (scintillator-FEP) used in [10], the CdTe sensor has a small size and weight, a wide dynamic range of measuring energies, a higher quantum yield and reliability. In addition, it has greater radiation resistance and better energy separating power [17–22]. Unlike sensors based scintillators, CdTe sensor directly converts bremsstrahlung energy into an electrical signal, taking into account the energy of bremsstrahlung photons.

In the experiment, the registration of the average measured bremsstrahlung of the linear accelerator was carried out by the hardware-software complex of ITM measurement (version 4.4.1.2) based on a computer measuring device – an electronic unit that includes a four-channel 16-bit ADC, microcontroller, interface of connection with a computer (Fig. 3). CdTe sensors operating in pulse mode are connected to the electronic unit via intensifier.

A peak detector was included to accurately measure the amplitude of a single bremsstrahlung pulse. In the pulse scheme of involving the CdTe sensor with a peak detector, the rate from bremsstrahlung will be determined by the

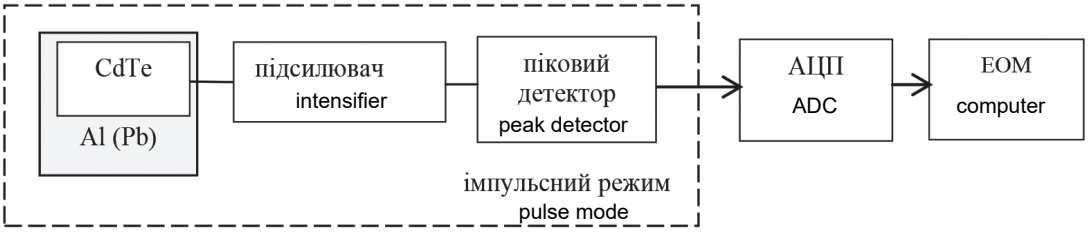


Рис. 3. Функціональна схема діагностичної установки дослідження спектральних характеристик прискорювача
Fig. 3. Functional diagram of the diagnostic installation for the study of the spectral characteristics of the accelerator

піковий детектор. При імпульсній схемі включення CdTe-датчика з піковим детектором швидкість лічби від гальмівного випромінювання буде визначатися амплітудою імпульсу, тоді під час використання Al та Pb поглиначів, можливо записати вираз:

$$A_m^{Al} \cdot \mu_m^{Al} = A_m^{Pb} \cdot \mu_m^{Pb} \quad (1)$$

де A_m^{Al} (A_m^{Pb}) – амплітуда імпульсу (у відносних одиницях АЦП) з алюмінієвим поглиначем визначеної товщини (г/см^3) та свинцевим відповідно.

Співвідношення значень μ_m^{Pb}/μ_m^{Al} визначалось за відношенням середніх значень амплітуд імпульсів A_m^{Al}/A_m^{Pb} за визначений проміжок часу. Точність визначення середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання лінійного прискорювача, залежіть від похибки застосованого 16-розрядного АЦП (0,06%) та врахування різниці ваги поглиначів $K_{попр} = \frac{\Gamma_{Al}}{\Gamma_{Pb}} = 0{,}807$.

Суть визначення середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання лінійного прискорювача полягає у реалізації виразу:

$$\mu_m^{Pb}/\mu_m^{Al} = \left(A_m^{Al}/A_m^{Pb}\right) \times K_{попр} \quad (2)$$

Таким чином, запропонований підхід полягає у послідовному вимірюванні середньої амплітуди імпульсів з алюмінієвим та свинцевим поглиначем та подальшому порівнянні отриманого співвідношення з існуючою залежністю масових коефіцієнтів ослаблення від енергії випромінювання (табл. 1).

amplitude of the pulse, then when using Al and Pb absorbers, it is possible to write the expression:

$$A_m^{Al} \cdot \mu_m^{Al} = A_m^{Pb} \cdot \mu_m^{Pb} \quad (1)$$

where A_m^{Al} (A_m^{Pb}) – pulse amplitude (in relative ADC units) with an aluminum absorber of certain thickness (g/cm^3) and lead, respectively.

The ratio of values μ_m^{Pb}/μ_m^{Al} was determined by the ratio of the average values of the pulse amplitudes A_m^{Al}/A_m^{Pb} for a certain period of time. The accuracy of determining the average measured energy of bremsstrahlung of the linear accelerator depends on the error of the applied 16-bit ADC (0.06%) and the difference in weight of the absorbers $K_{попр} = \frac{\Gamma_{Al}}{\Gamma_{Pb}} = 0{,}807$.

The essence of determining the average measured energy of bremsstrahlung of the linear accelerator consists in implementing the expression:

$$\mu_m^{Pb}/\mu_m^{Al} = \left(A_m^{Al}/A_m^{Pb}\right) \times K_{попр} \quad (2)$$

Thus, the suggested approach is to sequentially measure the average pulse amplitude with aluminum and lead absorber and then compare the obtained relationship with the existing dependence of the mass attenuation coefficients on the radiation energy (Table 1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментальна оцінка середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання прискорювача проводилась у відділенні радіаційної онкології інституту на лінійному прискорювачі Varian Clinac 600C на відстані 100 см з площею поля 20 х 20 см. На рис. 4 та 5 наведені форми імпульсів, зареєстрованих піковим детектором протягом 10 секунд вимірювання запропонованим апаратно-програмним комплексом при 400 моніторних одиницях (потужність дози 4 Гр/хв).

Середнє значення амплітуди склало близько 15777 та 9500 відносних одиниць АЦП з алюмінієвим та зі свинцевим поглиначем відповідно. Відношення масових коефіцієнтів ослаблення – 1,340, що відповідає середній зваженій енергії гальмівного випромінювання у 0,72 МеВ (рис. 6) та відрізняться на 12,5% від встановленого значення під час введення лінійного прискорювача в експлуатацію.

Шляхом зміни розташування датчика вдовж радіальної осі розповсюдження гальмівного випромінювання у

RESULTS AND DISCUSSION

Experimental evaluation of the average measured energy of bremsstrahlung of the accelerator was performed by means of the Varian Clinac 600C linear accelerator (USA) at Radiation Oncology Department of the Institute at a distance of 100 cm with a field area of 20x20 cm. Figures 4 and 5 show the forms of pulses registered by the peak detector during 10 seconds of measurement by the proposed hardware and software complex at 400 monitor units (dose rate 4 Gy/min.)

The average amplitude values were about 15777 and 9500 relative units of ADC with aluminum and lead absorber, respectively. The ratio of mass attenuation coefficients was 1.340, which corresponds to the average measured energy of bremsstrahlung of 0.72 MeV (Fig. 6) and differs by 12.5% from the set value during the commissioning of the linear accelerator.

By changing the location of the sensor along the radial axis of spreading bremsstrahlung within the formed field (20x20 cm), we obtained the dependence of the average

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

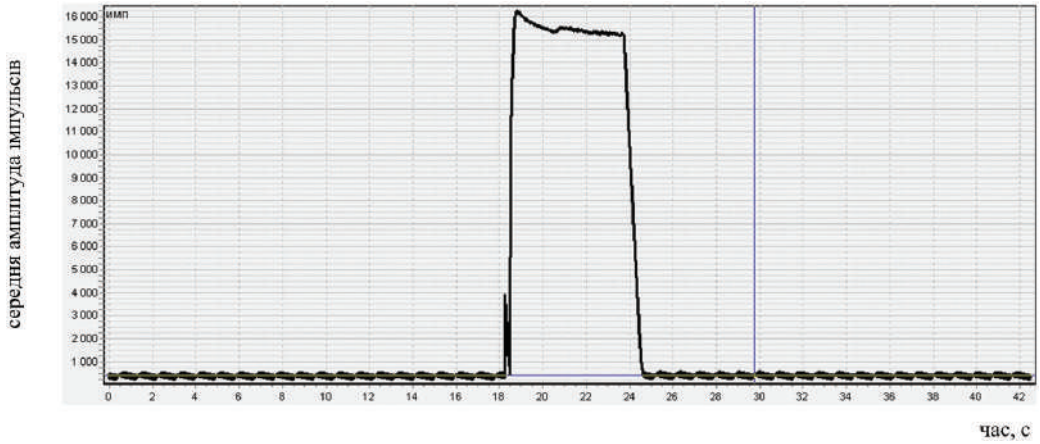


Рис. 4. Середня амплітуда зареєстрованих імпульсів CdTe-датчиком з алюмінієвим поглиначем (A_m^{Al} =15777 відносних одиниць АЦП)
Fig. 4. The average amplitude of the registered CdTe pulses by a sensor with an aluminum absorber (A_m^{Al} = 15777 relative units of ADC)

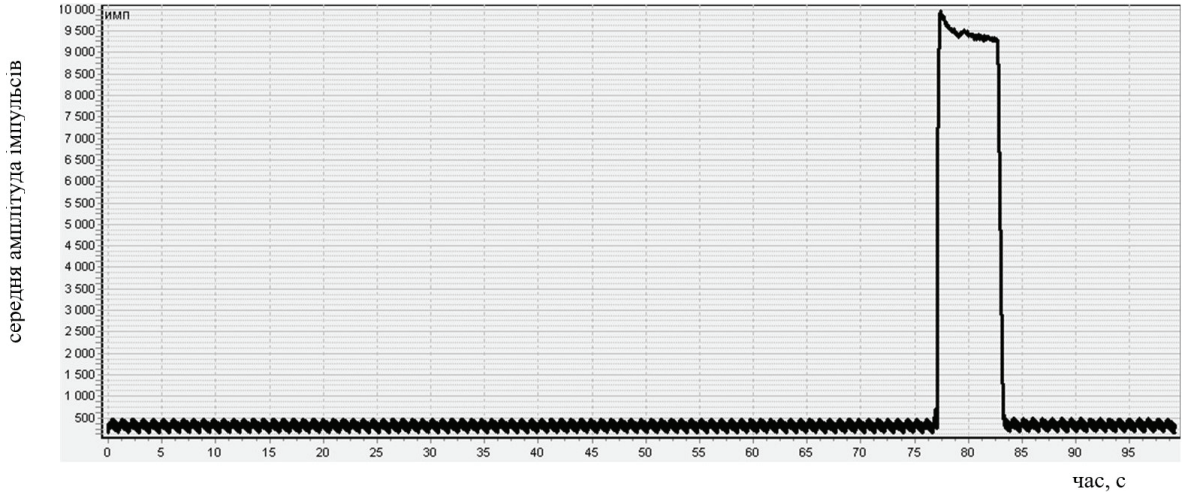


Рис. 5. Середня амплітуда зареєстрованих імпульсів CdTe-датчиком зі свинцевим поглиначем (A_m^{Pb} =9500 відносних одиниць АЦП)
Fig. 5. The average amplitude of the registered CdTe pulses by the sensor with a lead absorber (A_m^{Pb} = 9500 relative units of ADC)

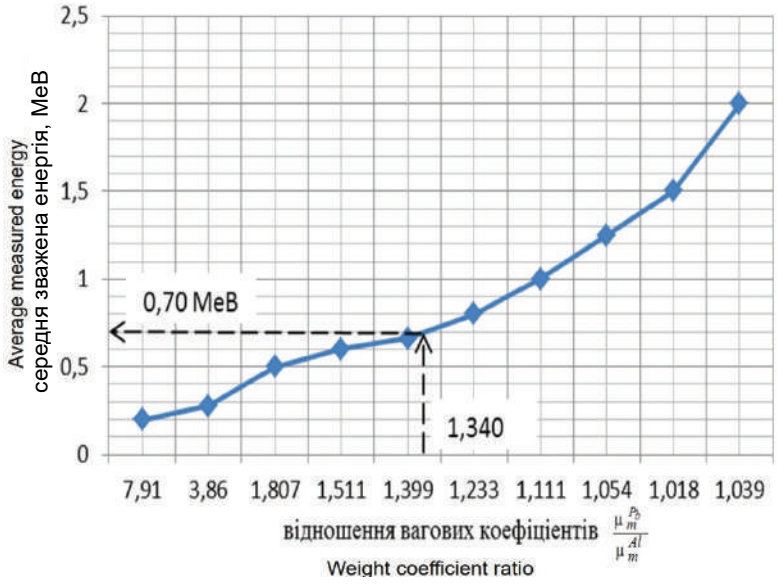


Рис. 6. Залежність середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання від відношення масових коефіцієнтів ослаблення
Fig. 6. Dependence of the average weighted energy of bremsstrahlung on the ratio of mass attenuation coefficients

межах сформованого поля (20 х 20 см) нами отримана залежність середньої зваженої енергії від радіусу (рис. 7). Отриманий важливий параметр, який впливає на енергетичний спектр сформованого поля гальмівного випромінювання лінійного прискорювача – це середня енергія як функція радіусу від центральної осі випромінювання. Дана залежність необхідна для оцінки ефекту «згладжування» спектра гальмівного випромінювання існуючим фільтром.

measured energy on the radius (Fig. 7). The obtained important parameter that affects the energy spectrum of the generated field of bremsstrahlung of the linear accelerator is the average energy as a function of the radius from the central axis of radiation. This dependence is necessary to assess the effect of «smoothing» the spectrum of bremsstrahlung by an existing filter.

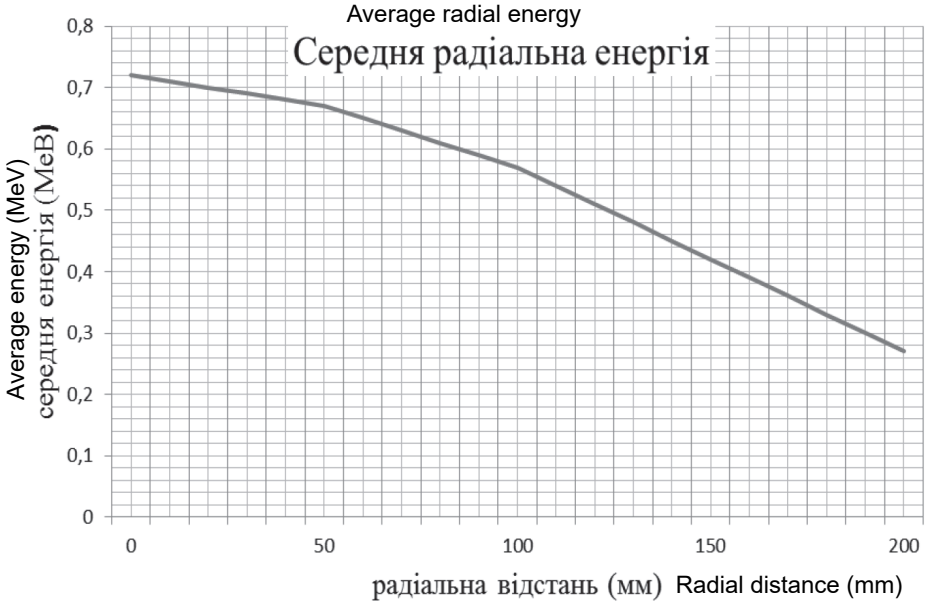


Рис. 7. Залежність середньої зваженої енергії від відстані від центральної осі поля гальмівного випромінювання
Fig.7. Dependence of the average weighted energy on the distance from the central axis of the field of bremsstrahlung

З метою більш оперативної оцінки спектральних характеристик лінійного прискорювача, враховуючи особливості радіального розподілу (рис. 7), а також існуючі вільні канали АЦП, можливо одночасно використовувати запропоновані циліндричні поглиначі без зменшення точності вимірювання середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання.

Таким чином, експериментально підтверджений підхід до оцінки середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання лінійного прискорювача, який базується на залежності ослаблення випромінювання шаром поглинача від енергії випромінювання.

In order to more quickly assess the spectrum characteristics of the linear accelerator, taking into account the peculiarities of the radial distribution (Fig. 7), as well as existing free ADC channels, it is possible to use the suggested cylindrical absorbers without reducing the accuracy of measuring the average measured energy of bremsstrahlung.

Thus, the approach to estimate the average measured energy of bremsstrahlung of the linear accelerator, based on the dependence of attenuation of radiation by the absorber layer on the radiation energy, has been experimentally confirmed.

ВИСНОВКИ

1. Отримана теоретична залежність середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання лінійного прискорювача від відношення масових коефіцієнтів ослаблення свинцю та алюмінію. Енергетичному діапазону від 0,1 до 6 МеВ відповідає відношення масових коефіцієнтів ослаблення свинцю до алюмінію яке змінюється нелінійно від 33,8 до 1,639. Для середньої зваженої енергії лінійного прискорювача у 0,8 МеВ відношення масових коефіцієнтів складає близько 1,23 для даних матеріалів.

2. Обґрунтована та практично реалізована спеціальна діагностична апаратура реєстрації спектральних характеристик лінійного прискорювача Varian Clinac 600C (США) на основі напівпровідникових CdTe-датчиків, які сумісно з 16-розрядним АЦП, дозволяють оцінити середню зважену енергію гальмівного випромінювання, шляхом порівняння масових

CONCLUSIONS

1. The theoretical dependence of the average measured energy of bremsstrahlung of the linear accelerator on the ratio of the mass attenuation coefficients of lead and aluminum has been obtained. The energy range from 0.1 to 6 MeV corresponds to the ratio of the mass attenuation coefficients of lead to aluminum, which varies nonlinearly from 33.8 to 1.639. For average measured energy of the linear accelerator of 0.8 MeV, the ratio of mass coefficients is about 1.23 for these materials.

2. The special diagnostic equipment for recording the spectrum characteristics of the Varian Clinac 600C linear accelerator (USA) based on semiconductor CdTe sensors, which along with 16-bit ADC make it possible to estimate the average measured energy of bremsstrahlung via comparing mass attenuation coefficients in Al and Pb, has been substantiated and reduced to practice. The assessment of mass attenuation coefficients is carried out

коефіцієнтів ослаблення у Al та Pb. Оцінка масових коефіцієнтів ослаблення здійснюється на основі вимірювання середніх амплітуд імпульсів CdTe-датчиків, працюючих у імпульсному режимі. Аналіз показав, що істотним джерелом похибок при визначенні середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання може стати недостатньо хороша «геометрія» експерименту, при якому у датчик може потрапляти частина розсіяного випромінювання. Для зменшення м'якого розсіяного випромінювання поглиначі з алюмінію і свинцю були зроблені циліндричної форми.

3. Абсолютна похибка (відносно встановленого значення під час введення в експлуатацію лінійного прискорювача) визначеної середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання не перевищує 12,5% (0,72 МеВ), що відповідає відношенню масових коефіцієнтів ослаблення – 1,340.

4. Аналіз отриманої залежності розподілу середньої зваженої енергії вдовж центральної осі поля гальмівного випромінювання дає можливість оцінювати ефект «згладжування» спектра гальмівного випромінювання існуючим фільтром та одночасно використовувати запропоновані циліндричні поглиначі без зменшення точності вимірювання середньої зваженої енергії гальмівного випромінювання. Це відкриває широкі можливості застосування CdTe-датчиків для створення діагностичних систем лінійного прискорювача медичного призначення.

based on measurement of average amplitudes of pulses of CdTe of the sensors operating in a pulse mode. The analysis has shown that a significant source of errors in determining the average measured energy of bremsstrahlung can be the experiment «geometry» which is not quite good, in which the sensor can get part of the scattered radiation. Aluminum and lead absorbers were made in a cylindrical shape to reduce soft scattered radiation.

3. The absolute error (towards the set value during the commissioning of the linear accelerator) of the specified average measured energy of bremsstrahlung is up to 12.5% (0.72 MeV), corresponding to the ratio of mass attenuation coefficients – 1.340.

4. The analysis of the obtained dependence of the average measured energy distribution along the central axis of the bremsstrahlung field makes it possible to assess the effect of «smoothing» the bremsstrahlung spectrum by the existing filter and simultaneously use the suggested cylindrical absorbers without reducing the accuracy of measuring the average bremsstrahlung energy. This offers the potential for the use of CDTe sensors to create diagnostic systems for linear accelerators for medical purposes.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Титович Е. В., Тарутин И. Г., Киселев М. Г. Методика определения ошибки в опорном значении дозы при калибровке радиационного выхода линейного ускорителя. *Приборы и методы измерений*. 2016. Т. 7, № 2. С. 203–210. DOI: https://doi.org/10.21122/2220-9506-2016-7-2-203-210
2. Lye J. E., Butler D. J., Ramanathan G., Franich R. D. Spectral differences in 6 MV beams with matched PDDs and the effect on chamber response. *Physics in medicine and biology.* 2012. Vol. 21,57(22). P. 7599–7614. DOI: https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/22/7599
3. Jeraj R., Mackie T. R., Balog J., Olivera G., Pearson D., Kapatoes J., Ruchala K., Reckwerdt P. Radiation characteristics of helical tomotherapy. *Medical physics.* 2004. Vol. 31(2). P. 396–404. DOI: https://doi.org/10.1118/1.1639148. PMID: 15000626
4. Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of x- or gamma-rays in radiotherapy procedures. *ICRU*. 1976. Report 24.
5. Старенький В. П., Авер'янова Л. О. Апарати дистанційної променевої терапії. Планета-Прінт. 2015. 160 с. URL: http://openarchive.nure.ua/handle/document/2514
6. International atomic energy agency. Design and Implementation of a Radiotherapy Programme: Clinical, Medical Physics, Radiation Protection and Safety Aspects, IAEA-TECDOC-1040. IAEA. Vienna. 1998. URL: https://www.iaea.org/publications/5337/design-and-implementation-of-a-radiotherapy-programme-clinical-medical-physics-radiation-protection-and-safety-aspects
7. Kutcher G. J., Coia L., Gillin M., Hanson W. F., Leibel S. et al. Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. *Medical physics.* 1994. Vol. 21(4). P. 581–618. DOI: https://doi.org/10.1118/1.597316. PMID: 8058027
8. Taneja S., Bartol L. J., Culberson W., De Werd L. A. Measurement of the Energy Spectrum of a 6 MV Linear Accelerator Using Compton Scattering Spectroscopy and Monte Carlo-Generated Corrections. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*. 2020. Vol. 9. P. 186–200. DOI: https://doi.org/10.4236/ijmpcero.2020.94017
9. Миронов Н. К., Лазарев С. А., Грунин А. В., Залялов А. Н. Измерение средней энергии квантов тормозного излучения ускорителя ЛИУ-30 методом детекторов с линейными спектральными характеристиками. *Труды РФЯЦ-ВНИИЭФ.* 2010. Вып. 15. С. 332–338.
10. Миронов Н. К. Метод измерения средней энергии квантов тормозного излучения ускорителя ЛИУ-30. *Труды РФЯЦ-ВНИИЭФ*. 2015. № 20(1). С. 161–172. URL: https://rucont.ru/efd/556569
11. Герасимов А. И., Гордеев В. С., Горностай-Польский С. А. и др. Измерение характеристик высокоинтенсивных полей излучений при проведении радиационных исследований на моделирующих

REFERENCES

1. Titovich EV, Tarutin IG, Kiselev MG. Method for determining the error in the reference dose value when calibrating the radiation output of a linear accelerator. *Instruments and methods of measurement.* 2016;7(2):203–10. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.21122/2220-9506-2016-7-2-203-210
2. Lye JE, Butler DJ, Ramanathan G, Franich RD. Spectral differences in 6 MV beams with matched PDDs and the effect on chamber response. *Physics in medicine and biology.* 2012;21,57(22):7599–614. (In English). DOI: https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/22/7599
3. Jeraj R, Mackie TR, Balog J, Olivera G, Pearson D, Kapatoes J, Ruchala K, Reckwerdt P. Radiation characteristics of helical tomotherapy. *Medical physics.* 2004;31(2):396–404. (In English). DOI: https://doi.org/10.1118/1.1639148. PMID: 15000626
4. Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of x- or gamma-rays in radiotherapy procedures. *ICRU*. 1976;24. (In English).
5. Starenky VP, Averyanova LO. Devices of remote radiation therapy. Planet Print. 2015;160. (In Ukrainian). URL: http://openarchive.nure.ua/handle/document/2514
6. International atomic energy agency. Design and Implementation of a Radiotherapy Programme: Clinical, Medical Physics, Radiation Protection and Safety Aspects, IAEA-TECDOC-1040. *IAEA*. Vienna. 1998. (In English). URL: https://www.iaea.org/publications/5337/design-and-implementation-of-a-radiotherapy-programme-clinical-medical-physics-radiation-protection-and-safety-aspects
7. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S et al. Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. *Medical physics.* 1994;21(4):581–618. (In English). DOI: https://doi.org/10.1118/1.597316. PMID: 8058027
8. Taneja S, Bartol LJ, Culberson W, De Werd LA. Measurement of the Energy Spectrum of a 6 MV Linear Accelerator Using Compton Scattering Spectroscopy and Monte Carlo-Generated Corrections. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology.* 2020;9:186–200. (In English). DOI: https://doi.org/10.4236/ijmpcero.2020.94017
9. Mironov NK, Lazarev SA, Grunin AV, Zalyalov AN. Measurement of the average energy of the bremsstrahlung quanta of the LIU-30 accelerator by the method of detectors with linear spectral characteristics. *Proceedings of RFNC-VNIIEF*. 2010;15:332–8. (In Russian).
10. Mironov NK. Method for measuring the average energy of the bremsstrahlung quanta of the LIU-30 accelerator. *Proceedings of RFNC-VNIIEF.* 2015;20(1):161–72. (In Russian). URL: https://rucont.ru/efd/556569
11. Gerasimov AI, Gordeev VS, Gornostay-Polsky SA et al. Measurement of characteristics of high-intensity radiation fields during radiation

установках и комплексах. РФЯЦ-ВНИИЭФ. *Приборы и техника эксперемента.* 2006. С. 73–80.
12. Одинцов Ю. М., Крыжановский А. А., Маслов Г. Н., Кошелев А. С. и др. Определение спектра тормозного излучения ускорителя ЛИУ-30 активационным методом. *Физика ядерних реакторов*. 1999. Вып. 3–4. С. 35–42.
13. Овчинникова Л. Ю., Шведунов В. И. Влияние энергетического спектра пучка электронов на оценку его энергии методом ослабления тормозного излучения поглощающим барьером. *Ученые записки физического факультета московского университета*. 2018. № 1. С. 1–4.
14. Немец О. Ф., Гофман Ю. В. Справочник по ядерной физике. Киев. Наукова думка. 1975.
15. Choi H. J., Park H., Yi C. Y., Kim B-C. et al. Determining the energy spectrum of clinical linear accelerator using an optimized photon beam transmission protocol. *International Journal of Medical Physics Research and Practise*. 2019. Vol. 46(7). P. 3285–3297. DOI: https://doi.org/10.1002/mp.13569
16. Takagi H., Murata I. Energy Spectrum Measurement of High Power and High Energy (6 and 9 MeV) Pulsed X-ray Source for Industrial Use. *Journal of Radiation Protection and Reseasrch.* 2016. Vol. 41(2). P. 93–99. DOI: https://doi.org/10.14407/jrpr.2016.41.2.093
17. Чернявский И. Ю., Тютюник В. В., Калугин В. Д., Пудло И. В. Использование методов дозиметрии ионизирующих излучений для оценки воздействия на живые организмы низкоэнергетического гамма-излучения на радиоактивно зараженной локальной территории в рамках проведения радиационного мониторинга в Украине. *Харківський національний університет Повітряних Сил ім. Івана Кожедуба.* 2017. Вип. 3(149). С. 169–179.
18. Rybka A. V., Davydov L. N., Shlyakhov I. N., Kutny V. E., Prokhoretz I. M., Kutny D. V., Orobinsky A. N. Gamma-radiation dosimetry with semiconductor CdTe and CdZnTe detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 2004. Vol. 531(1–2). P. 147–156. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nima.2004.05.107
19. Berger M., Hubbell J., Seltzer S. et al. XCOM: Photon cross sections database. *NIST Standard Reference Database 8 (XGAM).* URL:http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/Text/XCOM.html
20. Эльяш С. Л., Родигин А. В., Лойко Т. В., Поляков А. И., Капитанов С. В. CdTe детекторы для регистрации импульсов рентгеновского излучения с субнаносекундным разрешением. *ПТЭ*. 2011. № 4. С. 86–88.
21. Scheiber C. CdTe and CdZnTe detectors in nuclear medicine. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 2000. Vol. 448(3). P. 513–524. DOI: https://doi.org/10.1016/S0168-9002(00)00282-5.
22. Scheiber C., CGiakos G. Medical applications of CdTe and CdZnTe detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 2001.Vol. 458(1–2). P. 12–25. DOI: https://doi.org/10.1016/S0168-9002(00)01032-9
23. Nagarkar V., Squillante M., Entine G., Stern I., Sharif D. CdTe detectors in nuclear radiation dosimetry. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 1992. Vol. 322(3). P. 623–627. DOI: https://doi.org/10.1016/0168-9002(92)91242-2

research on simulating installations and complexes. RFNC-VNIIEF. *Instruments and shades of experiment*. 2006;73–80. (In Russian).
12. Odintsov YuM, Kryzhanovskiy AA, Maslov GN, Koshelev AS et al. Determination of the bremsstrahlung spectrum of the LIU-30 accelerator by the activation method. *Physics of nuclear reactors*. 1999;3–4:35–42. (In Russian).
13. Ovchinnikova LYu, Shvedunov VI. Influence of the energy spectrum of an electron beam on the estimation of its energy by the method of attenuation of bremsstrahlung by an absorbing barrier. *Scientific Notes of the Physics Faculty of Moscow University.* 2018;1:1–4. (In Russian).
14. Nemets OF, Hoffman YuV. Nuclear Physics Handbook. Kiev. Naukova dumka. 1975. (In Russian).
15. Choi HJ, Park H, Yi CY, Kim B-C et al. Determining the energy spectrum of clinical linear accelerator using an optimized photon beam transmission protocol. *International Journal of Medical Physics Research and Practise.* 2019;46(7):3285–97. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/mp.13569
16. Takagi H, Murata I. Energy Spectrum Measurement of High Power and High Energy (6 and 9 MeV) Pulsed X-ray Source for Industrial Use. *Journal of Radiation Protection and Reseasrch.* 2016;41(2):93–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.14407/jrpr.2016.41.2.093
17. Chernyavsky IYu, Tyutyunik VV, Kalugin VD, Pudlo IV. Using ionizing radiation dosimetry methods to assess the impact of low-energy gamma radiation on living organisms in a radioactively contaminated local area within the framework of radiation monitoring in Ukraine. *Kharkiv National University of the Powers of the Im. Ivana Kozheduba.* 2017;3(149):169–79. (In Russian).
18. Rybka AV, Davydov LN, Shlyakhov IN, Kutny VE, Prokhoretz IM, Kutny DV, Orobinsky AN. Gamma-radiation dosimetry with semiconductor CdTe and CdZnTe detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 2004;531(1–2):147–56. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.nima.2004.05.107
19. Berger M, Hubbell J, Seltzer S et al. XCOM: Photon cross sections database. *NIST Standard Reference Database 8 (XGAM).* (In English). URL:http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/Text/XCOM.html
20. Elyash SL, Rodigin AV, Loiko TV, Polyakov AI, Kapitanov SV. CdTe detectors for recording X-ray pulses with subnanosecond resolution. *PTE*. 2011;4:86–8. (In Russian).
21. Scheiber C. CdTe and CdZnTe detectors in nuclear medicine. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 2000;448(3):513–24. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S0168-9002(00)00282-5
22. Scheiber C, CGiakos G. Medical applications of CdTe and CdZnTe detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 2001;458(1–2):12–25. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S0168-9002(00)01032-9
23. Nagarkar V, Squillante M, Entine G, Stern I, Sharif D. CdTe detectors in nuclear radiation dosimetry. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 1992;322(3):623–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0168-9002(92)91242-2

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вдосконаленні апаратної частини діагностичного комплексу шляхом задіяння всіх чотирьох каналів АЦП. У можливості комплексу виявляти відсотковий внесок різних діапазонів енергій гальмівного випромінювання медичного прискорювача за допомогою різних рівнів дискримінації АЦП.

Prospects for further research

Prospects for further research consist in improving the hardware of the diagnostic complex by using all four ADC channels. The complex is able to detect the percentage contribution of different ranges of bremsstrahlung energies of the medical accelerator by means of different levels of ADC discrimination.

Конфлікт інтересів

Автори не мають заявлених конкуруючих інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Чернявський Ігор Юрійович – кандидат технічних наук, доцент, старший науковий співробітник відділення радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та

Cherniavskiy Igor Yurievich – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher of Radiation Oncology Department of State Organization «Grigoriev Institute

INFORMATION ABOUT AUTHORS

онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: chern.igor.71@gmail.com
моб.: +38 (063) 247-20-43
Внесок автора: *формування ідеї та мети дослідження, проведення дослідження, обробка та узагальнення результатів дослідження, наукове редагування статті.*

Старенький Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
моб.: +38 (067) 578-21-47
Внесок автора: *загальне керівництво проведенням дослідження.*

Макієнко Алла Сергіївна – інженер-фізик відділення радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; викладач фізики Харківського радіотехнічного коледжу Міністерства освіти і науки України; вул. Сумська, буд. 18/20, м. Харків, Україна, 61166;
e-mail: makienko.alla@gmail.com
моб.: +38 (063) 105-20-15
Внесок автора: *проведення дослідження, підготовка статті до друку.*

Авер'янова Лілія Олександрівна – доцент кафедри біомедичної інженерії Харківського національного університету радіоелектроніки Міністерства освіти і науки України; просп. Науки, буд. 14, м. Харків, Україна, 61166;
e-mail: lilya.averyanova@nure.ua
моб.: +38 (067) 570-63-39
Внесок автора: *проведення дослідження, підготовка статті до друку.*

Петриченко Олександр Олександрович – доктор медичних наук, заступник начальника лікувально-організаційного управління президії Національної академії наук України, старший науковий співробітник Національної академії медичних наук України; вул. Юрія Іллєнка, буд. 53, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: medlu@ukr.net
моб.: +38(095) 575-51-46
Внесок автора: *організаційні питання дослідження.*

Поплавець Сергій Іванович – доктор філософії, доцент кафедри тактики та загальновійськових дисциплін Харківського національного університету Повітряних Сил імені Івана Кожедуба Міністерства оборони України; вул. Сумська, буд. 77/79, м. Харків, Україна, 61023;
e-mail: serg751505@gmail.com
моб.: + 38 (098) 832-71-89
Внесок автора: *організаційні питання дослідження.*

for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: chern.igor.71@gmail.com
ph: +38 (063) 247-20-43
Author's contribution*: forming the idea and purpose of the study, conducting the study, processing and summarizing the results, scientific editing of the article.*

Starenkyi Viktor Petrovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiation Oncology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
ph: +38 (067) 578-21-47
Author's contribution: *general management of the study.*

Makienko Alla Serhiivna – Engineering physicist of Radiation Oncology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; Physics instructor of Kharkiv RadioEngineering College of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 18/20, Sumska Str., Kharkiv, Ukraine, 61166;
e-mail: makienko.alla@gmail.com
ph: +38 (063) 105-20-15
Author's contribution: *conducting the study, preparing the article for publication.*

Averyanova Lilia Oleksandrivna – Associate Professor of Biomedical Engineering Department Kharkiv National University of Radio Electronics of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 14, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61166;
e-mail: lilya.averyanova@nure.ua
ph: +38 (067) 570-63-39
Author's contribution: *conducting the study, preparing the article for publication.*

Petrychenko Oleksandr Oleksandrovych – Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Medical and Organizational Department of the Presidium of the National Academy of Sciences of Ukraine, Senior Research Fellow of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 53, Yuri Ilyenko Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: medlu@ukr.net
ph: + 38 (095) 575-51-46
Author's contribution: *organizational issues of the study.*

Poplavetz Serhii Ivanovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor of Tactics and General Military Disciplines Ivan Kozhedub Kharkiv National University of the Air Force of the Ministry of Defense of Ukraine; 77/79, Sumska Str., Kharkiv, Ukraine, 61023;
e-mail: serg751505@gmail.com
ph: + 38 (098) 832-71-89
Author's contribution: *organizational issues of the study.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 09.07.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 25.08.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 07.09.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 22–30
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):22–30
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

CC BY
OPEN ACCESS

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.22-30
УДК: 612.44:615.849.2

Оцінювання впливу спеціального лікування диференційованого раку щитоподібної залози на появу віддалених наслідків з боку сечовидільної системи

Васильєв Л.Я., ORCID:0000-0003-0385-6632, e-mail: lejava@ukr.net
Радзішевська Є.Б., ORCID: 0000-0001-9149-7689, e-mail: radzishevska@ukr.net
Савченко А.С., ORCID:0000-0002-7055-117X, e-mail: rozdilskaja@gmail.com
Кулініч Г.В., ORCID:0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Солодовнікова О.О., ORCID: 0000-0002-4576-2004, e-mail: sol13ea@ukr.net
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Assessing the influence of special treatment of differentiated thyroid cancer on the urinary system long-term effects

Vasyliev L.Ya., ORCID:0000-0003-0385-6632, e-mail: lejava@ukr.net
Radzishevska Ye.B., ORCID: 0000-0001-9149-7689, e-mail: radzishevska@ukr.net
Savchenko A.S., ORCID:0000-0002-7055-117X, e-mail: rozdilskaja@gmail.com
Kulinich H.V., ORCID:0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Solodovnikova O.O., ORCID: 0000-0002-4576-2004, e-mail: sol13ea@ukr.net
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkov, Ukraine

Ключові слова:

диференційований рак щитоподібної залози, віддалені соматичні наслідки, захворювання органів сечовидільної системи.

Для кореспонденції:

Радзішевська Євгенія Борисівна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»;
вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: radzishevska@ukr.net

© Васильєв Л.Я., Радзішевська Є.Б., Савченко А.С., Кулініч Г.В., Солодовнікова О.О., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) є найбільш поширеною пухлиною ендокринної системи. Його розповсюдженість коливається у межах 1,0 – 2,2% від усіх злоякісних новоутворень. Стандартна тактика спеціального лікування ДРЩЗ складається з послідовного застосування хірургічного втручання, радіонуклідної терапії і гормонотерапії (ГТ). Теоретично кожна ланка лікувального процесу може бути ініціатором появи в майбутньому небажаних соматичних наслідків лікування, вивчення яких може сприяти їх запобіганню та корекції.
Мета роботи – оцінити можливі віддалені негативні ефекти лікування ДРЩЗ у вигляді патологій сечовидільної системи (СВС) на підставі катамнестичних даних тривалого спостереження з використанням сучасних інформаційних технологій.
Матеріали та методи. Підставою для проведення дослідження були катамнестичні дані 157 фізичних осіб, які проходили комбіноване лікування ДРЩЗ у клініці інституту з 1993 по 2015 роки у повному обсязі та регулярні скринінгові обстеження після його завершення. База даних, сформована для проведення дослідження, містила у максимально доступному обсязі цифровані масиви катамнестичних даних паперових історій хвороби про перебіг та наслідки захворювання пацієнтів із періодом спостереження, що перевищував 1 рік після спеціального лікування. Кількість логічних записів про віддалені наслідки у сформованій базі даних становила 463 одиниці – один запис на один вид віддаленого наслідку кожного з 157 пацієнтів. Статистичну обробку даних проводили за двома напрямками: порівняння частоти зустрічальності патологій СВС до початку лікування та на віддалених термінах після спеціального лікування й виявлення факторів статистично значущого впливу на появу патологій СВС серед характеристик лікування. Для висунення гіпотез та їх перевірки використовували пакети WizWhy (категорія Data Mining) та пакет програм загального призначення STATISTICA.
Результати та їх обговорення. Аналіз доступних джерел літератури продемонстрував, що існує лише обмежена кількість робіт, присвячених стану СВС у хворих на ДРЩЗ. Проте комплексний аналіз віддалених наслідків лікування таких пацієнтів виявив суттєве статистично значуще підвищення рівня захворювань органів СВС у період 3,75–4,8 роки після спеціального лікування. Показано, що загальна кількість патологій СВС збільшилася в 2,04 рази по відношенню до захворюваності СВС перед початком спеціального лікування. Вікової залежності ці відмінності не мали: медіана віку пацієнтів до лікування – 51 рік, після нього – 50 років. Додатково було з'ясовано, що особливої уваги з огляду на виникнення сечокам'яної хвороби потребують пацієнти, в яких на фоні гормонотерапії спостерігаються епізоди декомпенсації післяопераційного гіпотиреозу на фоні прийому дози L-тироксину, що не перевищувала 2,5 мкг/кг.

Отримані залежності є доволі прогнозованими, оскільки, по-перше, відомим є факт, що гормони щитоподібної залози впливають на нирковий розвиток та фізіологію, і, по-друге, значний відсоток ^{131}I протягом радіойодотерапії виводиться із сечею і депонується в сечовому міхурі, що може сприяти появі радіоіндукованих ефектів.
Висновки. Спеціальне лікування ДРЩЗ призводить до збільшення патологій СВС більш ніж удвічі. Термін появи післялікувальних патологій становить 2,5 (3,75–4,8) роки. Групою підвищеного ризику визнані пацієнти, в яких під час гормонотерапії мають місце епізоди декомпенсації післяопераційного гіпотиреозу на фоні прийому дози L-тироксину, що не перевищує 2,5 мкг/кг.

Для цитування:

Васильєв Л.Я., Радзішевська Є.Б., Савченко А.С., Кулініч Г.В., Солодовнікова О.О. Оцінювання впливу спеціального лікування диференційованого раку щитоподібної залози на появу віддалених наслідків з боку сечовидільної системи. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. 29. № 3. С. 22–30. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.22-30.

Key words:

differentiated thyroid cancer, long-term somatic consequences, urinary system diseases.

For correspondence:

Radzishevska Yevheniya Borysivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;
82, Puskinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: radzishevska@ukr.net

© *Vasyliev L.Ya., Radzishevska Ye.B., Savchenko A.S., Kulinich H.V., Solodovnikova O.O., 2021*

ABSTRACT

Background. Differentiated thyroid cancer (DTC) is the most common endocrine tumour. Its prevalence varies from 1.0% to 2.2% of all malignant neoplasms. The standard strategy of special treatment of DTC consists of surgery, radionuclide therapy and hormone therapy being sequentially applied. Theoretically, each component of the treatment process can cause adverse somatic consequences in future, the study of which can help to prevent and correct them.
Purpose – to evaluate possible long-term effects of the treatment of differentiated thyroid cancer in the form of the urinary system (US) pathologies on the basis of follow-up data of long-term observation using sophisticated information technologies.
Materials and methods. The study was based on follow-up data of 157 individuals who were undergoing combination treatment of DTC at the Institute clinic from 1993 to 2015, received it in full and underwent regular screening examinations after treatment. The database created for the study contained, as much as possible, digitized arrays of follow-up data of paper case-records on the disease and its consequences in patients with a follow-up period exceeding 1 year after special treatment. The number of logical records of long-term consequences in the generated database was 463 units – one record for one type of long-term consequences of each of 157 patients. Statistical processing of data was carried out in two ways: comparing the incidence of US pathologies before treatment and at a long time after special treatment and identifying factors of statistically significant influence on the occurrence of US pathologies among the treatment peculiarities. WizWhy packages (Data Mining category) and the general purpose software package STATISTICA were used to make hypotheses and test them.
Results and discussion. The analysis of the available references has shown that there is only a limited number of papers dealing with the US status of DTC patients. However, a comprehensive analysis of the long-term consequences of treatment of DTC patients revealed a statistically significant increase of US disease cases within the period of 3.75 – 4.8 years after special treatment. It was shown that the total number of US pathologies was 2.04 times higher in comparison with US incidence before the oncet of special treatment. These differences did not depend on age: the median for age of patients before treatment was 51 years, after treatment – 50 years. Additionally, it has been found that patients with or without episodes of postoperative hypothyroidism decompensation with a dose of L-thyroxine not exceeding 2.5 μg/kg need special attention due to the occurrence of urolithiasis.
The obtained dependences are quite predictable, since, firstly, it is known that thyroid hormones affect kidney development and physiology, and secondly, the major percent of ^{131}I in radioiodine therapy is excreted with the urine and deposited in the bladder, that can result in a radio-induced carcinogenic effect.
Conclusions. Special treatment of DTC increases US pathologies more than twice. The term of post-treatment pathologies is 2.5 (3.75 – 4.8) years. Patients who have episodes of postoperative hypothyroidism during hormone therapy with a dose of L-thyroxine not exceeding 2.5 μg / kg represent the high-risk group.

For citation:

Vasyliev LYa, Radzishevska YeB, Savchenko AS, Kulinich HV, Solodovnikova OO. Assessing the influence of special treatment of differentiated thyroid cancer on the urinary system long-term effects. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(3):22–30. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.22-30

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіо-

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project «To evaluate risks of late oncological and somato-

логії та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Оцінити ризики появи віддалених онкологічних і соматоневрологічних наслідків лікування раку щитовидної залози для обґрунтування клініко-методологічного супроводу спеціальної терапії». Номер державної реєстрації: 0118U001713, прикладна, термін виконання: 01.01.2019 – 31.12.2021. Науковий керівник – головний лікар, кандидат медичних наук Васильев Л.Я.

neurological effects of the treatment of thyroid cancer for the substantiation of clinical and methodological support of special therapy», performed at State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». State registration No: 0118U001713, applied, period for performance: 01.01.2019 – 31.12.2021. Led by Chief Physician, Candidate of Medical Sciences, L.Ya. Vasyliev.

ВСТУП

Згідно зі світовою статистикою, диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) є найбільш поширеною пухлиною ендокринної системи. Його розповсюдженість коливається у межах 1,0–2,2% від усіх злоякісних новоутворень. Кількість уперше виявлених випадків зростає протягом останніх трьох десятиліть на всіх континентах, виключаючи Африку. Останнє, можливо, пов'язано з недостатнім ступенем виявлення даної патології на її теренах. Диференційований РЩЗ вважається п'ятим за поширеністю захворюванням на рак у жінок, а у деяких країнах (наприклад, Італії) є найбільш частим раком у жінок віком до 45 років. Лише у декількох північних країнах (Норвегія, Швеція) рівень захворюваності на ДРЩЗ поступово знижується і становить близько 3,0 випадків на 100 тис. жителів [1].

Відомо, що стандартна тактика спеціального лікування ДРЩЗ складається з послідовного застосування хірургічного втручання, радіонуклідної терапії (РНТ) і гормонотерапії. Теоретично, кожна ланка лікувального процесу може бути ініціатором появи в майбутньому небажаних соматичних наслідків лікування [2–4], серед яких найбільш типовими є наслідки з боку серцево-судинної системи [5–8], жіночої статевої сфери [9, 10], опорно-рухової системи [11–13], ендокринної системи [14], органів зору [15,16].

З лікувальною метою використовують радіоактивний ^{131}I з періодом напіврозпаду 8,05 діб. ^{131}I є змішаним бета- та гамма-випромінювачем, що дозволяє підвести велику разову дозу випромінювання до патологічного осередку без пошкодження навколишніх структур [17]. Радіоактивний ізотоп йоду-131 накопичується, переважно, у щитоподібній залозі (ЩЗ) або метастазах раку цього органа. Кінетика поглинання ^{131}I щитоподібною залозою (щодо введеної кількості) становить, в середньому, 2 години – 14%, 4 години – 19%, 24 години – 27%. Протягом доби близько 60% препарату виводиться нирками і через кишечник. Значення величин накопичення і швидкості виведення препарату з органів і тканин залежать від метаболізму неорганічного йоду-131 і тиреоїдних гормонів у них, об'єму залишкової тканини ЩЗ, функціонального стану ЩЗ, наявності метастазів, віку і статі пацієнта. Відомо, що побічні ефекти радіонуклідної терапії залежать, насамперед, від фізико-хімічних характеристик радіофармпрепарату та дози опромінення. В різні роки в літературі дослідниками описано ранні ускладнення радіойодотерапії (РЙТ) такі, як загальний інтоксикаційний синдром, сіалоаденіт, гастрит, кістковомозкова депресія (гематологічні ускладнення – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), цистит, пульмоніт, дисменорея, аменорея, аспермогенія, набряк головного та спинного мозку, гіпопаратиреоз.

Пізні й віддалені (які розвинулися через 100 і більше діб) ефекти радіойодотерапії вивчені недостатньо,

INTRODUCTION

According to world statistics, differentiated thyroid cancer (DTC) is the most common endocrine tumor. Its prevalence varies from 1.0% to 2.2% of all malignant neoplasms. The number of new cases has been rising over the past three decades on all continents except Africa. The latter may be due to the insufficient degree of detection of this pathology in its territory. DTC is considered to be the fifth most common cancer in women, and, in some countries (such as Italy), DTC is the most common cancer in women aged less than 45 years. Only in a few northern countries (Norway, Sweden), DTC incidence is gradually declining and is about 3.0 cases per 100 thousand inhabitants [1].

The standard strategy of special treatment of DTC is known to consist of surgery, radionuclide therapy (RNT) and hormone therapy being sequentially applied. Theoretically, each component of the treatment process can cause adverse somatic consequences in future [2–4], among which the most typical ones affect the cardio-vascular system [5, 8], female genital area [9, 10], musculoskeletal system [11, 13], endocrine system [14], visual organs [15, 16].

Radioactive ^{131}I with a half-life of 8.05 days is used for therapeutic purposes. ^{131}I is a mixed beta and gamma emitter that makes it possible to apply a large single dose of radiation on the pathological focus without damaging the surrounding structures [17]. The radioactive isotope iodine-131 accumulates mainly in the thyroid gland or thyroid cancer metastases. The absorption kinetics of iodine-131 by the thyroid gland (relative to the administered amount) is, on average, in 2 hours – 14%, in 4 hours – 19%, in 24 hours – 27%. During the day about 60% of the drug is excreted by the kidneys and intestines. The values of accumulation and rate of excretion of the drug from organs and tissues depend on the metabolism of inorganic iodine-131 and thyroid hormones in them, the volume of residual thyroid tissue, functional status of the thyroid gland, the presence of metastases, age and sex of the patient. It is known that the side effects of radioactive iodine therapy depend primarily on the physicochemical properties of the radiopharmaceutical and the radiation dose. Over the years, early RIT (radioiodine therapy) complications such as general intoxication syndrome, sialadenitis, gastritis, bone marrow depression (hematological complications like anemia, leukopenia, thrombocytopenia), cystitis, pulmonitis, dysmenorrhea, dysmenorrhea, amenorrhea, aspermogenesis, cerebral and spinal cord swelling, hypoparathyroidism were being described by researchers in literature.

Late and long-term effects (developed in 100 days or more) of radioiodine therapy have not been studied enough, however there are data regarding radiation salivary gland fibrosis, radiation pulmonary fibrosis, leukemia, hepatocellular carcinoma, salivary gland cancer, breast cancer occurring in patients.

проте накопичено дані про виникнення у хворих променевого фіброзу слинних залоз, променевого фіброзу легень, лейкозів, гепатоцелюлярного раку, раку слинних залоз, раку грудної залози.

На фоні активного обговорення описаних вище ускладнень існує обмежена кількість робіт, присвячених стану сечовидільної системи (СВС) у хворих на ДРЩЗ.

Наприклад, результати дослідження [18] щодо функції нирок у таких пацієнтів продемонстрували зниження загальної функції нирок після РЙТ. Зміни виявилися помірно стабільного характеру і були пов'язані як з гіпотиреозом, так і з радіаційним фактором.

Роботу [19] присвячено вивченню циститів, ускладнених РЙТ. Автори твердять, оскільки основний шлях кліренсу ^{131}I проходить через нирки та сечовий міхур, накопичення сечі, яка містить радіойод, потенційно може спричинити запалення в цьому органі.

Однак результати наших досліджень, отриманих під час виконання науково-дослідної роботи «Оцінити ризики появи віддалених онкологічних і соматоневрологічних наслідків лікування раку щитоподібної залози для обґрунтування клініко-методологічного супроводу спеціальної терапії» свідчать про досить відчутну частоту зустрічальності цієї патології.

Дослідження оцінки ризику соматоневрологічних наслідків (ОРСН) ґрунтується на використанні технології Data Mining та статистичного аналізу по відношенню до цифрованих масивів катамнестичної інформації паперових історій хвороби для виявлення раніше невідомих нетривіальних даних, доступних і практично корисних, необхідних для прийняття рішень у медицині.

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» є однією з провідних в Україні з лікування патології щитоподібної залози і має в своєму розпорядженні великий архів паперових історій хвороби, які індексувалися у службовій базі даних, починаючи з 1992 р. Фактично, дослідження ОРСН було спрямоване на виявлення прихованих знань з історій хвороби пацієнтів з ДРЩЗ із використанням сучасних інформаційних технологій, а робота, що пропонується, є фрагментом цього дослідження з огляду на стан СВС.

Мета роботи – оцінити можливі віддалені ефекти лікування ДРЩЗ у вигляді патологій СВС на підставі катамнестичних даних тривалого спостереження з використанням сучасних інформаційних технологій.

In the setting of active discussion of the complications described above, there is a limited number of papers dealing with the state of the urinary system (SUS) in DTC patients. For example, the results of the study [18] on renal function in DTC patients showed a decrease in overall renal function after RIT. The changes were moderately steady and were associated with both hypothyroidism and radiation.

The paper [19] is devoted to studying cystitis as a RIT complication. The authors suggest that because the major clearance pathway of 131I is through the kidneys and bladder, the accumulation of radioiodine-containing urine can potentially cause inflammation in this organ.

However, the results of our research, obtained within the scope of the research work «To evaluate risks of late oncological and somato-neurological effects of the treatment of thyroid cancer for the substantiation of clinical and methodological support of special therapy», indicate significant frequency of this pathology.

Studying the assessment of somatic neurological consequence risk is based on using Data Mining technology and statistical analysis in relation to digitized arrays of follow-up information on paper case records to identify previously unknown non-trivial «raw data», available and practically useful for decision-making in medicine.

State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» is one of the leading institutions in Ukraine specializing in the treatment thyroid pathologies and has a large archive of paper case records, which have been indexing in the official database since 1992. In fact, studying the assessment of somatic neurological consequence risk was aimed at uncovering hidden knowledge in the case records of DTC by means of modern information technology, and the paper is a fragment of studying the urinary system status.

Purpose – to evaluate possible long-term effects of the treatment of differentiated thyroid cancer in the form of the urinary system (US) pathologies on the basis of follow-up data of long-term observation using sophisticated information technologies.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підставою для проведення дослідження були катамнестичні дані 157 фізичних осіб, які проходили комбіноване лікування ДРЩЗ у клініці інституту з 1993 по 2015 роки, отримали його у повному обсязі та брали участь у регулярних скринінгових обстеженнях після завершення лікування.

База даних, сформована для проведення дослідження ОРСН, містила такі характеристики хворих: стать хворого, його вік на момент встановлення діагнозу і на момент появи віддалених наслідків, стадія основного захворювання, гістологічна структура пухлини, супутні захворювання, шкідливі звички, спадковість, дані гінекологічного анамнезу, характеристика РЙТ та гормонотерапії на всіх етапах після РЙТ до останнього моменту спостереження (супресивна (СГТ), замісна (ЗГТ)), ступінь компенсації післяопераційного гіпотиреозу (компен-

MATERIALS AND METHODS

The study was based on follow-up data of 157 individuals who were undergoing combination treatment of DTC at the Institute clinic from 1993 to 2015, received it in full and underwent regular screening examinations after treatment.

The database formed for studying the assessment of somatic neurological consequence risk contained the following patient data: sex, his age at the time of diagnosis and at the time of distant consequences, stage of the underlying disease, histological structure of the tumor, comorbidities, bad habits, heredity, gynecological history, detailed characteristics of RIT, characteristics of hormone therapy at all stages after RIT until the last moment of observation (hormone-suppressive therapy (HST), hormone-replacement therapy (HRT)), the degree of compensation of postoperative hypothyroidism (compensated, uncom-

сований, некомпенсований (НГ)). Ступінь компенсації оцінювали на підставі динаміки показників тиреотропного гормону (ТТГ) і дози тироксину.

За гендерною ознакою група складалася з 27 чоловіків (17,2%) та 130 жінок (82,8%) віком 13 – 76 років (медіана – 48 років). Стадії захворювання характеризувалися таким чином: T1bN0M0 – 62 (39,5%) особи, T2N0M0 – 57 (36,3%), T1-3N0-1aM0 – 24 (15,3%), T1-4N0-1a,бM0 – 14 (9%) пацієнтів.

Гістологічно у 126 (80,3%) осіб було діагностовано папілярний рак і у 25 (16%) – фолікулярний, 6 пацієнтів (3,7%) – папілярно-фолікулярний рак. Інвазію в капсулу ЩЗ було виявлено у 38 пацієнтів (24,2%).

У подальшому викладені вибіркові характеристики подаються у вигляді Me (LQ; UQ), де Me – медіана, LQ – нижня квартіль, UQ – верхня квартіль.

Сумарна лікувальна активність препарату ^{131}I в досліджувальній групі становила 4440 (3050; 7400) МБк із кількістю курсів 4 (2; 6), загальною тривалістю 20 (7; 55) міс., тривалістю між курсами 6(5; 6) міс. Тривалість ЗГТ становила 10 (1; 16,5) міс. при дозі гормону на 1 кг маси тіла 2,6 (1,25; 3) мкг/кг й рівнем ТТГ 1,66 (1,47; 2,1) мМО/л. Тривалість СГТ становила 6,7 (2; 14) міс. при дозі гормону на 1 кг маси тіла 2,5 (2,04; 2,34) мкг/кг й рівнем ТТГ 0,29 (0,15; 0,5) мМО/л. Тривалість НГ становила 10,3 (3,3; 14,5) міс. при дозі гормону на 1 кг маси тіла 2,34 (1,9; 2,9) мкг/кг і рівнем ТТГ 25,8 (16,19; 33,2) мМО/л.

Кількість логічних записів про віддалені наслідки у сформованій базі даних становила 463 одиниці – один запис на один вид віддаленого наслідку кожного зі 157 пацієнтів.

Статистичну обробку даних дослідження проводили за двома напрямками: порівняння частоти зустрічальності патологій СВС до початку лікування та на віддалених термінах після проведеного спеціального лікування й виявлення факторів статистично значущого впливу на появу патологій СВС серед характеристик лікування.

Для висунення гіпотез та їх перевірки використовували пакети WizWhy (категорія Data Mining) та пакет програм загального призначення STATISTICA (License Number: 139-956-866). Застосовували непараметричні методи – критерій «хі» – квадрат Пірсона (КХП) і критерій Манна–Уїтні (КМУ)

pensated (UH)). The degree of compensation was assessed on the basis of the changes of measures of thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroxine dose.

The group consisted of 27 men (17.2%) and 130 women (82.8%) aged 13 – 76 years (median – 48 years). Stages of the disease were characterized as follows: T1bN0M0 62 (39.5%), T2N0M0 57 (36.3%), T1-3N0-1aM0 24 (15.3%); T1-4 N0-1a, bM0-14 (9%) patients.

Histologically, 126 (80.3%) patients were diagnosed with papillary cancer and 25 patients (16%) with follicular cancer, and 6 patients (3.7%) with papillary follicular cancer. Invasion of the thyroid capsule was detected in 38 patients (24.2%).

Further, the sample characteristics are presented in the form of Me (LQ; UQ), where Me is the median, LQ is the lower quartile, and UQ is the upper quartile.

The total therapeutic activity of 131I in the study group was 4440 (3050; 7400) MBq with the number of courses 4 (2; 6), the total duration of 20 (7; 55) months, the duration between courses of 6 (5; 6) months. The duration of HRT was 10 (1; 16.5) months at a dose of hormone per 1 kg of body weight 2.6 (1.25; 3) μg/kg and TSH level 1.66 (1.47; 2.1) mIU/l. The duration of SHT was 6.7 (2; 14) months at a dose of hormone per 1 kg of body weight 2.5 (2.04; 2.34) μg/kg and a TSH level of 0.29 (0.15; 0.5) mIU/l. The duration of hormone deficiency (HD) was 10.3 (3.3; 14.5) months at a dose of hormone per 1 kg of body weight 2.34 (1.9; 2.9) μg/kg and TSH level 25.8 (16.19; 33.2) mIU/l.

The number of logical records of long-term consequences in the generated database was 463 units – one record for one type of long-term effect of each of 157 patients.

Statistical processing of the study data was carried out in two ways: comparing the incidence of US pathologies before treatment and at a long time after special treatment and identifying factors of statistically significant influence on the occurrence of US pathologies among the treatment characteristics.

WizWhy packages (Data Mining category) and the general purpose software package STATISTICA (License Number: 139-956-866) were used to make hypotheses and test them. Nonparametric methods were used such as Pearson's chi-square test and the Mann-Whitney test (MWT).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патології СВС, що вивчалися у дослідженні, класифікували за напрямками: запальні захворювання (ЗЗ), сечокам'яна хвороба (СКХ) та кіста нирки (КН). Частоти їх появи як супутніх патологій на початку лікування становили: ЗЗ – 39 випадків, СКХ – 13 випадків, КН – 3 випадки. Після проведення спеціального лікування загальна кількість патологій СВС збільшилася в 2,04 рази.

Зокрема, загальна кількість випадків ЗЗ підвищилася на 28 та досягла рівня 14,5 проти 8,4% на початку лікування (КХП, p=0,0001). Кількість випадків СКХ зросла на 15 та досягла рівня 6,1 проти 2,8% на початку лікування (КХП, p < 0,01). Кількість випадків КН збільшилася на 9, тобто підвищилася з 0,7 до 2,6 % (КХП, p < 0,01). У 2 пацієнтів виявили хронічну ниркову недостатність (рис. 1).

Вікової залежності виявлені розбіжності не мали, переважна більшість пацієнтів до лікування та після нього були віком від 46 до 55 років, медіана 51 рік,

RESULTS AND DISCUSSION

The urinary system pathologies under study were classified into the following areas: inflammatory diseases (ID), urolithiasis and renal cysts (RC). The frequencies of appearance of those as concomitant pathologies at the beginning of treatment were: ID – 39 cases, urolithiasis – 13 cases, RC – 3 cases. After special treatment, the total number of urolithiasis pathologies was 2.04 times increased.

In particular, the total number of ID cases increased by 28 cases and reached the level of 14.5% vs 8.4% at the beginning of treatment (Pearson's chi-square test, p = 0.0001). The number of cases of urolithiasis increased by 15 cases and reached the level of 6.1% vs 2.8% at the beginning of treatment (Pearson's chi-square test, p <0.01). The number RC cases increased by 9 cases and increased from 0.7% to 2.6% (Pearson's chi-square test, p <0.01). Two patients developed chronic renal failure (Fig. 1).

There were no age-related differences, the vast majority of patients before and after treatment belonged to the age range from 46 to 55 years, the median age of patients

у групі хворих після лікування – 50 років. Медіальне значення терміну появи післялікувальних патологій СВС становило 2,5 роки з IP = 3,75 – 4,8 роки.

Статистично значущі відмінності (КМУ, p=0,0141) між характеристиками проведеного лікування у пацієнтів з патологією сечовидільної системи та без неї було виявлено по відношенню до СКХ за характеристиками дози L-тироксину на тлі НГ (рис. 2).

before treatment was 51 years, in the group of patients after treatment – 50 years. The medial value of the term of appearance of post-treatment US pathologies was 2.5 years with interquartile range IR = 3.75 – 4.8 years.

Statistically significant differences (MWT, p = 0.0141) between the features of the treating patients with urinary system pathology and without it were revealed in relation to urolithiasis according to characteristics of the dose of L-thyroxine on the background of HD (Figure 2).

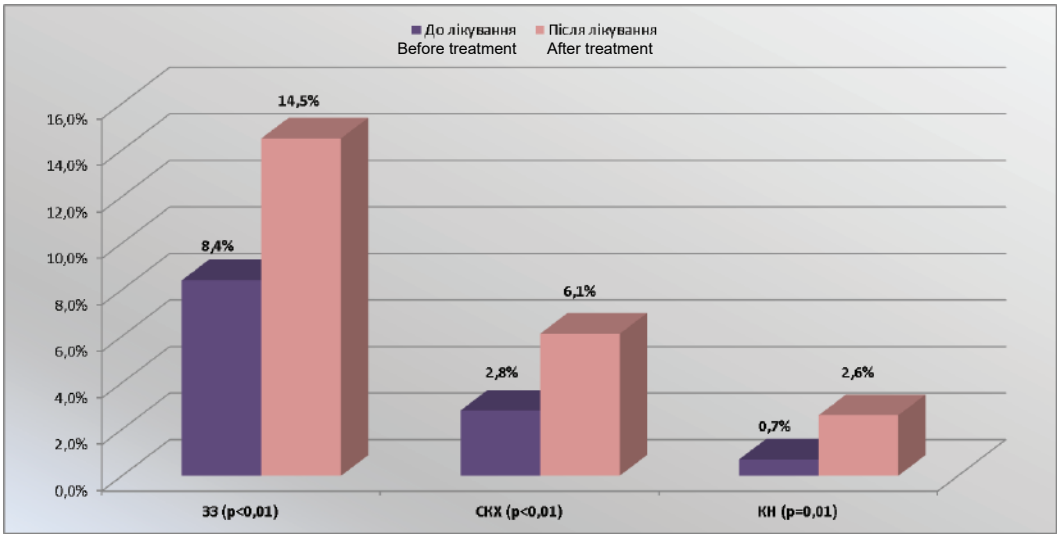


Рис. 1. Порівняльні діаграми кількості патологій СВС до початку лікування та після проведення спеціального лікування
Fig. 1. Comparative diagrams of the number of US pathologies before treatment and after special treatment

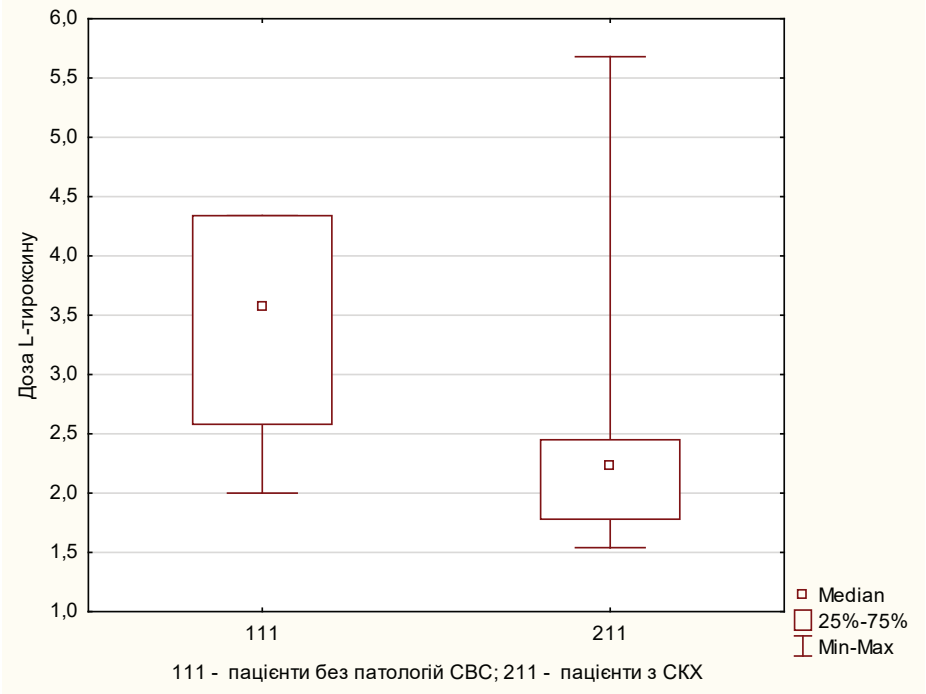


Рис. 2. Доза гормонів на 1 кг ваги у пацієнтів із НГ під час гормонотерапії
Fig. 2. The dose of hormones per 1 kg of body weight in patients with HD during hormone therapy

Як можна бачити, у пацієнтів із СКХ значення дози L-тироксину становило 2,3 (1,7–2,4) мкг/кг, у пацієнтів без патології – 3,6 (2,6–4,3) мкг/кг.

Збільшення частоти ускладнень з боку СВС у хворих на ДРЩЗ на віддалених термінах після проведеного спеціального лікування є доволі прогнозованим, оскільки відомим є факт, що вплив тиреоїдних гормонів на нирки

As was obvious, in patients with urolithiasis, the dose of L-thyroxine was 2.3 (1.7–2.4) μg/kg, in patients without pathology – 3.6 (2.6–4.3) μg/kg.

The increase in the incidence of US complications in patients with long-term DTC after special treatment is quite predictable, since thyroid hormones are known to affect the kidneys and thus provide regulation of electro-

забезпечує регуляцію електролітного обміну і підтримку судинного тонусу, що в кінцевому підсумку призводить до збільшення швидкості кровотоку, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і діурезу. При гіпотиреозі в нирках відбуваються значні функціональні зміни: порушення процесів екскреції і реабсорбції, зміна судинного тонусу, супроводжуються зниженням ШКФ і швидкості ниркового кровотоку. Наявні відомості про взаємозв'язок функціонального стану щитоподібної залози, зокрема її гіперфункції, і роботи нирок поки ще не дають цілковитого уявлення щодо прогнозу функціональної активності сечовидільної системи в умовах тривалого тиреотоксикозу. Дані літератури про частоту, характер порушень функції нирок у хворих з тиреотоксикозом нечисленні й суперечливі, вивчені недостатньо.

Крім того, відомим є факт впливу РЙТ на органи сечовидільної системи. Так, рівень захворювань на рак сечового міхура, за прогнозними розрахунками, може зростати в 6 разів, у порівняні із загальною популяцією, за рахунок припущення радіоіндукованого канцерогенного ефекту ^{131}I, особливо при кумулятивній дозі 1000 мКі (37 ГБк), отриманої за короткий проміжок часу. До того ж, латентний період розвитку раку сечового міхура дорівнює 15–20 років [17].

Таким чином, не можна виключати негативний вплив компонентів спеціального лікування раку щитоподібної залози на функції нирок та виникнення патологій СВС.

Досить прогнозованою є також залежність між появою СКХ та дозою L-тироксину у пацієнтів з епізодами НГ під час гормонального лікування: зниження обмінних процесів у пацієнтів з декомпенсованим гіпотиреозом призводить до застою сечі, що може провокувати появу СКХ.

Викладене вище дозволяє констатувати, що обґрунтованим елементом післялікувального скринінгу пацієнтів, які проходили спеціальне лікування ДРЩЗ, має бути обов'язкове всебічне обстеження стану органів сечовидільної системи. Особливої уваги потребують пацієнти, в яких упродовж гормонотерапії мають місце епізоди декомпенсації післяопераційного гіпотиреозу на фоні прийому дози L-тироксину, що не перевищувала 2,5 мкг/кг.

lyte metabolism and maintenance of vascular tone, which ultimately leads to increased blood flow rate, glomerular filtration rate (GFR) and diuresis. In case of hypothyroidism, there are considerable functional changes in the kidneys: disturbances in excretion and reabsorption processes, vascular tone changes accompanied by decreased GFR and speed of the renal blood flow. The available information on the relationship between the functional state of the thyroid gland, in particular its hyperfunction, and renal function do not yet give a complete idea of the prognosis of the functional activity of the urinary system under long-term thyrotoxicosis. Literature data on the frequency and nature of renal dysfunction in patients with thyrotoxicosis are few and contradictory, insufficiently studied.

In addition, it is known that RIT affects the US organs. Thus, bladder cancer is predicted to increase 6-fold compared to the general population, due to the supposed radio-induced carcinogenic effect of ^{131}I, especially at a cumulative dose of 1000 mCi (37 GBq) obtained in a short period of time. The latent period of bladder cancer is 15–20 years [17].

Thus, the influence of special treatment components of thyroid cancer on renal function and the occurrence of US pathologies should not be ruled out.

The relationship between the occurrence of urolithiasis and the dose of L-thyroxine in patients with episodes of HD during hormonal treatment is also quite predictable: a decrease in metabolic processes in patients with decompensated hypothyroidism leads to urinary stagnation, which can provoke the occurrence of urolithiasis.

The foregoing allows us to state that a reasonable element of post-treatment screening of patients who have undergone special treatment for thyroid disease should be a mandatory comprehensive study of the US. Particular attention should be paid to patients with episodes of decompensation of postoperative hypothyroidism associated with hormone therapy at a dose of L-thyroxine not exceeding 2.5 μg/kg.

ВИСНОВКИ

Спеціальне лікування хворих на ДРЩЗ призводить до збільшення патологій СВС більш ніж удвічі. Термін виникнення післялікувальних патологій становить 2,5 (3,75 – 4,8) роки. Групою підвищеного ризику визнані пацієнти, у яких під час гормонотерапії мають місце епізоди декомпенсації післяопераційного гіпотиреозу на фоні прийому дози L-тироксину, що не перевищує 2,5 мкг/кг.

CONCLUSIONS

Special treatment of DTC increases US pathologies more than twice. The term of post-treatment pathologies is 2.5 (3.75 – 4.8) years. Patients who have episodes of postoperative hypothyroidism during hormone therapy with a dose of L-thyroxine not exceeding 2.5 μg/kg represent the high-risk group.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C., Squatrito S., Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of cancer epidemiology.* 2013. Vol. 2013. 965212 p. DOI: https://doi.org/10.1155/2013/965212
2. Древаль А. В., Нечаева О. А., Гарбузов П. И. Показатели качества жизни, психоэмоциональный статус больных диффузным токсическим зобом в отдаленные сроки после радиойодтерапии. *Проблемы эндокринологии*. 2013. № 3. С. 13–18. DOI: https://doi.org/https10.14341/probl201359313-18
3. YooS. H., Choi-Kwon S. Changes in quality of life and related factors in thyroid cancer patients with radioactive iodine remnant ablation. *Journal of Korean Academy of Nursing.* 2013. Vol. 43, № 6. P. 801–811. DOI: https://doi.org/10.4040/jkan.2013.43.6.801
4. Parker W., Edafe O., Balasubramanian S. Long-term treatment-related morbidityin differentiated thyroid cancer: a systematic reviewof the

REFERENCES

1. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of cancer epidemiology.* 2013;2013:965212. (In English). DOI: https://doi.org/10.1155/2013/965212
2. Dreval AV, Nechaeva OA, Garbuzov PI. Indicators of quality of life, psychoemotional status of patients with diffuse toxic goiter in the long term after radioiodine therapy. *Endocrinology problems*. 2013;3:13–8. (In Russian). DOI: https://doi.org/https10.14341/probl201359313-18
3. YooS. H, Choi-Kwon S. Changes in quality of life and related factors in thyroid cancer patients with radioactive iodine remnant ablation. *Journal of Korean Academy of Nursing.* 2013;43(6):801–11. (In English). DOI: https://doi.org/10.4040/jkan.2013.43.6.801
4. Parker W, Edafe O, Balasubramanian S. Long-term treatment-related morbidityin differentiated thyroid cancer: a systematic reviewof the

literature. *Pragmatic and observational research.* 2017. Vol. 8. P. 57–67. DOI: https://doi.org/10.2147/POR.S130510
5. Klein Hesselink E. N., Klein Hesselink M. S., de Bocketal G. H. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: anobservational study. *Journal of clinical oncology.* 2013. Vol. 31. P. 4046–4053. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.1043
6. Abdulrahman R. M., Delgado V., Hoftijzer H. C., Ng A. C., Ewe S. H. et al. Both exogenous subclinical hyperthyroidism and short-term overt hypothyroidism affect myocardial strain in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011. Vol. 21(5). P. 471–476. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2010.0319
7. Pajamäki N., Metso S., Hakala T., Ebeling T. et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clinical endocrinology.* 2018. Vol. 88. P. 303–310. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1111/cen.13519
8. Klein Hesselink E. N., Lefrandt J. D., Schuurmans E. P., Burgerhof J. G., Groen B. et al. Increased Risk of Atrial Fibrillation after treatment for differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2015. Vol. 100(12). P. 4563–4569. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2015-2782
9. Sawka A. M., Lakra D. C., Lea J., Alshehri B., Tsang R.W. et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clinical endocrinology.* 2008. Vol. 69(3). P. 479–490. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x
10. Metso S., Jaatinen P., Huhtala H. et al. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical endocrinology.* 2004. Vol. 61. P. 641–648. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02152.x
11. Zhang P., Xi H., Yan R. Effects of thyrotropin suppression on lumbar bone mineral density in postmenopausal women with differentiated thyroid carcinoma. *OncoTargets and therapy.* 2018. Vol. 11. P. 6687–6692. DOI: https://doi.org/10.2147/OTT.S171282
12. Blackburn B. E., Ganz P. A., Rowe K., Snyder J., Wan Y. et al. Reproductive and gynecological complication risks among thyroid cancer survivors. *Journal of cancer survivorship.* 2018. Vol. 12(5). P. 702–711. DOI: https://doi.org/10.1007/s11764-018-0707-7
13. Lin S. Y., Lin C. L., Chen H. T., Kao C. H. Risk of osteoporosis in thyroid cancer patients using levothyroxine: a population-based study. *Current medical research and opinion.* 2018. Vol. 34(5). P. 805–812. DOI: https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1378174
14. Samadi R., Ghanbari M., Shafiei B., Gheibi S., Azizi F., Ghasemi A. High dose of radioactive iodine per se has no effect on glucose metabolism in thyroidectomized rats. *Endocrine*. 2017. Vol. 56(2). P. 399–407. DOI: https://doi.org/10.1007/s12020-017-1274-9
15. Lin S. Y., Hsu W. H., Lin C. L., Lin C. C., Lin J. M. et al. Evidence for an Association between Macular Degeneration and Thyroid Cancer in the Aged Population. *International journal of environmental research and public health*. 2018. Vol. 15(5). 902 p. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph15050902
16. Alexander C., Bader J. B., Schaefer A., Finke C., Kirsch C. M. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine.* 1998. Vol. 39(9). P. 1551–1554.
17. Ребеко В. Я., Ребеко И. В.. Осложнения и отдаленные последствия радиойодтерапии рака щитовидной железы. *Медицинские новости*. 2000. № 6. С. 17–19.
18. Vasil'ev L. Ia., Rozdil'skiĭ S. I., Tkachenko G. I. Radionuclide research on liver and kidney function in thyroid cancer after radioiodine therapy. *Medical radiology.* 1987. Vol. 32(3). P. 38–41.
19. Silberstein E. B., Henkin R. E., Bova D., Dillehay G. L., Halama J. R. The treatment of thyroid malignant neoplasms. *Nuclear medicine*. 2006. P. 1576–1588.
20. Basu G., Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012. Vol. 16(2). P. 204–213. DOI: https://doi.org/10.4103/2230-8210.93737

literature. *Pragmatic and observational research*. 2017;8:57–67. (In English). DOI: https://doi.org/10.2147/POR.S130510
5. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bocketal GH. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: anobservational study. *Journal of clinical oncology.* 2013;31:4046–53. (In English). DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.1043
6. Abdulrahman RM, Delgado V, Hoftijzer HC, Ng AC, Ewe SH et al. Both exogenous subclinical hyperthyroidism and short-term overt hypothyroidism affect myocardial strain in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011;21(5):471–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2010.0319
7. Pajamäki N, Metso S, Hakala T, Ebeling T et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clinical endocrinology.* 2018;88:303–10. (In English). DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1111/cen.13519
8. Klein Hesselink EN, Lefrandt JD, Schuurmans EP, Burgerhof JG, Groen B et al. Increased Risk of Atrial Fibrillation after treatment for differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2015;100(12):4563–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2015-2782
9. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clinical endocrinology.* 2008;69(3):479–90. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x
10. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H et al. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical endocrinology.* 2004;61:641–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02152.x
11. Zhang P, Xi H, Yan R. Effects of thyrotropin suppression on lumbar bone mineral density in postmenopausal women with differentiated thyroid carcinoma. *OncoTargets and therapy.* 2018;11:6687–92. (In English). DOI: https://doi.org/10.2147/OTT.S171282
12. Blackburn BE, Ganz PA, Rowe K, Snyder J, Wan Y et al. Reproductive and gynecological complication risks among thyroid cancer survivors. *Journal of cancer survivorship.* 2018;12(5):702–11. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11764-018-0707-7
13. Lin SY, Lin CL, Chen HT, Kao CH. Risk of osteoporosis in thyroid cancer patients using levothyroxine: a population-based study. *Current medical research and opinion.* 2018;34(5):805–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1378174
14. Samadi R, Ghanbari M, Shafiei B, Gheibi S, Azizi F, Ghasemi A. High dose of radioactive iodine per se has no effect on glucose metabolism in thyroidectomized rats. *Endocrine*. 2017;56(2):399–407. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s12020-017-1274-9
15. Lin SY, Hsu WH, Lin CL, Lin CC, Lin JM et al. Evidence for an Association between Macular Degeneration and Thyroid Cancer in the Aged Population. *International journal of environmental research and public health.* 2018;15(5):902. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph15050902
16. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine.* 1998;39(9):1551–4. (In English).
17. Rebeko VYa, Rebeko IV. Complications and long-term consequences of radioiodine therapy for thyroid cancer. *Medical news.* 2000;6:17–9. (In Russian).
18. Vasil'ev LIa, Rozdil'skiĭ SI, Tkachenko GI. Radionuclide research on liver and kidney function in thyroid cancer after radioiodine therapy. *Medical radiology.* 1987;32(3):38–41. (In English).
19. Silberstein EB, Henkin RE, Bova D, Dillehay GL, Halama JR. The treatment of thyroid malignant neoplasms. *Nuclear medicine. 2006;1576–88. (In English).*
20. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(2):204–13. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/2230-8210.93737

Перспективи подальших досліджень

Висновки, представлені в статті, не є остаточними і потребують подальшого дослідження. Необхідно продовжити подальше вивчення та аналіз віддалених результатів комбінованого лікування диференційованого раку щитоподібної залози.
Можна внести корекцію у стандарти лікування та післялікувального моніторингу хворих на диференційований рак щитоподібної залози.

Prospects for further research

The conclusions presented in the paper are not final and need further research. It is essential to continue further study and analysis of the long-term results of combined treatment of differentiated thyroid cancer.
It is possible to make adjustments to the standards of treatment and post-treatment monitoring of patients with differentiated thyroid cancer.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування | **Funding information**

Робота фінансується видатками Державного бюджету України. | The study is financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Радзішевська Євгенія Борисівна – кандидат фізико-математичних наук, керівник групи медичної інформатики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доцент кафедри медичної та біологічної фізики, медичної інформатики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: radzishevska@ukr.net
моб.: +38 (067) 799-36-63
Внесок автора: *розробка та формування бази даних пацієнтів, загальне керівництво проведенням статистичних досліджень, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.*

Васильєв Леонід Якович – кандидат медичних наук, головний лікар Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: lejava@ukr.net
моб.: +38 (050) 400-02-97
Внесок автора: *загальне керівництво проведенням клінічних досліджень, розробка концепції клінічного розділу дослідження.*

Кулініч Галина Василівна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: kulinich.galina@gmail.com
моб.: +38 (067) 799-08-36
Внесок автора: *аналіз та інтерпретація отриманих результатів, корегування клінічного розділу виконаної роботи.*

Савченко Антоніна Степанівна – кандидат медичних наук, лікар з радіонуклідної діагностики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: rozdilskaja@gmail.com
моб.: +38 (098) 928-19-85
Внесок автора: *набір пацієнтів за темою роботи, корегування клінічного розділу виконаної роботи, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту статті.*

Солодовнікова Олена Олександрівна – молодший науковий співробітник групи медичної інформатики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: sol13ea@ukr.net
моб.: +38 (066) 635-21-62
Внесок автора: *адміністрування бази даних.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Radzishevska Yevheniya Borysivna – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of Medical and Biological Physics and Medical Information Science Department of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Head of Medical Information Science Group of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: radzishevska@ukr.net
ph: +38 (067) 799-36-63
Author's contribution: *development and formation of a database of patients, general management of statistical study, analysis of the results, writing the manuscript.*

Vasyliev Leonid Yakovych – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: lejava@ukr.net
phone: +38 (057) 725-50-50
Author's contribution: *general management of clinical study, development of the study clinical section concept.*

Kulinich Halyna Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Head of Radiation Pathology and Palliative Medicine Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: kulinich.galina@gmail.com
phone: +38 (067) 799-08-36
Author's contribution*: adjustment of clinical section of the study, analysis and interpretation of the results.*

Savchenko Antonina Stepanovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Oncology, Radiology and Radiation Medicine Department of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Radionuclide Diagnosis Physician of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 4, Maidan Svobody, Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: rozdilskaja@gmail.com
phone: +38 (098) 928-19-85
Author's contribution: *study accrual, adjustment of clinical section of the study, analysis and interpretation of the results, writing the manuscript.*

Solodovnikova Olena Oleksandrivna – junior researcher Medical Informatics Group «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: sol13ea@ukr.net
phone: +38 (066) 635-21-62
Author's contribution: *database administration.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 25.05.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 10.06.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 06.07.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 31–50
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):31–50
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.31-50
УДК: 616.216.1-02:616.314.16]-073.7

Взаємозв'язок форм верхньощелепних пазух з їх контактами з коренями зубів за даними комп'ютерної томографії

Черкес М.Б.[1,2], ORCID: 0000-0002-6553-974X, e-mail: maryana.cherkes@gmail.com
[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України, Львів, Україна
[2]Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня міста Львова», Львів, Україна

Relationship between maxillary sinuses' shapes and their contacts with upper jaw teeth roots according to computer tomography

Cherkes M.B.[1,2], ORCID: 0000-0002-6553-974X, e-mail: maryana.cherkes@gmail.com
[1]Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine
[2]Kunicipal non-profit enterprise Lviv City Children's Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Ключові слова:

верхньощелепна пазуха, конусно-променева комп'ютерна томографія, корені зубів, верхня щелепа.

Для кореспонденції:

Черкес Мар'яна Богданівна
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;
вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;
e-mail: maryana.cherkes@gmail.com

© *Черкес М.Б., 2021*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Синусити, як верхньощелепні, так і інших пазух, є мультидисциплінарною проблемою, з якою постійно стикаються лікарі-отоларингологи, стоматологи, неврологи, офтальмологи. Існує неабияка діагностична цінність антропометричних показників верхньощелепних пазух осіб різної статі і зрілого віку за допомогою КТ-сканування.

Мета роботи – встановити взаємозв'язок між формою верхньощелепних пазух та можливими контактами коренів зубів верхньощелепного зубного ряду (ВЩЗР) у здорових чоловіків та жінок зрілого віку.

Матеріали та методи. Дослідження виконано за результатами опрацювання 102 конусно-променевих комп'ютерних томограм з варіантами норми верхньощелепних пазух (ВЩП) у осіб зрілого віку у фронтальній та сагітальній проекції на конусно-променевому томографі Point 3D Combi 500. Дослідження належить до категорії «опис серії випадків» – вид дослідження, що визнається доказовою медициною і не претендує на статистичну значущість результатів.

Результати та їх обговорення. При розгляді комп'ютерних томограм чоловіків та жінок досліджуваної групи було з'ясовано вплив форми верхньощелепних пазух на контакт коренів зубів із кортикальною пластинкою та слизовою оболонкою верхньощелепних пазух. Визначено шість основних форм ВЩП: трапецієвидна, квадратна, кругла, овальна, прямокутна та трикутна.

У фронтальній проекції КПКТ найчастіший контакт з кортикальною пластинкою ВЩП спостерігаємо при трикутній та прямокутній формі ВЩП, а саме: при прямокутній формі ВЩП контактує з 15, 25-м коренем зуба у 13 осіб (56,5% випадків) та при трикутній формі ВЩП контактує з 15, 25-м коренем зуба у 17 осіб (56,5% випадків).

У сагітальній проекції найчастіший контакт з кортикальною пластинкою лівої ВЩП спостерігаємо при трикутній формі ВЩП, а саме – пазуха контактує з 25-м коренем зуба у 38 осіб (59,4% випадків). Найрідше у сагітальній проекції КПКТ спостерігався контакт із коренями зубів при квадратній та круглій формі ВЩП. При квадратній формі ВЩП 13-й та 14-й корені зубів взагалі не контактують з її кортикальною пластинкою, а зі слизовою оболонкою відсутній контакт усіх коренів зубів крім 16-го, при чому лише у 1-ї особи.

Висновки. Результати проведених нами досліджень дозволили простежити низку закономірностей впливу форми верхньощелепної пазухи на контактування коренів зубів із нею. Контакт кортикальної пластинки ВЩП найчастіше спостерігається з 16-м та 26-м коренями зубів, а слизової оболонки ВЩП – з 17-м та 27-м коренями зубів верхньощелепного зубного ряду. Встановлено, що при будь-якій формі пазухи у фронтальній проекції не було виявлено жодного контакту коренів 13-го, 23-го і 24-го зубів ВЩЗР зі слизовою оболонкою верхньощелепної пазухи. У фронтальній проекції КПКТ було виявлено, що найчастіший контакт з кортикальною пластинкою ВЩП спостерігаємо при трикутній, трапецієвидній та прямокутній формі ВЩП, а найрідший – при овальній, квадратній та круглій формі ВЩП.

Вдалось встановити, що у сагітальній проекції КПКТ найчастіший контакт з кортикальною пластинкою ВЩП спостерігаємо при трикутній формі ВЩП, а найрідший – при круглій.

Для цитування:

Черкес М.Б. Вплив форми верхньощелепних пазух на контакти з коренями зубів за даними комп'ютерної томографії. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. 29. № 3. С. 31–50. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.31-50.

Key words:

maxillary sinus, CBCT, tooth roots, upper jaw (maxilla).

For correspondence:

Cherkes Maryana Bohdanivna
Lviv National Medical University;
69, Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;
e-mail: maryana.cherkes@gmail.com

© *Cherkes M.B.*, *2021*

ABSTRACT

Background. Rhinosinusitis, affecting both maxillary and other sinuses, is a multidisciplinary issue which otolaryngologists, dentists, neurologists and ophthalmologists are constantly dealing with. There is a remarkable diagnostic value of anthropometric indicators of maxillary sinuses of people of different genders, using CT scan images of mature age patients.

Purpose – establish a relationship between the shape of the maxillary sinuses and possible contacts of the tooth roots of the maxillary dental arch in healthy mature men and women.

Materials and methods. The study was performed based on the results of 102 CBCT with normal maxillary sinuses variations in adults in the frontal and sagittal plane. The examinations were performed on Point 3D Combi 500 cone-beam tomograph. The paper belongs to the «description of case series» category whis is a type of study recognized by evidence based medicine and does not claim statistical significance of the results.

Results and discussion. When examining the computer tomograms of men and women in the study group, it has been found out how the shape of the maxillary sinuses (MS) affects the contact of the tooth roots with the cortical plate and the mucous membrane of the maxillary sinuses. Six main shapes of the MS are defined: trapezoidal, square, round, oval, rectangular and triangular.

In the frontal plane of CBCT, the most frequent contact with the MS cortical plate is observed in the triangular and rectangular shape of the MS, that is: in the MS rectangular shape it is in contact with the 15th, 25th tooth root in 13 people (56.5% of cases) and in the triangular shape – with the 15th, 25th tooth root in 17 people (56.5% of cases).

Analyzing CBCT in the sagittal plane, the most frequent contact with the cortical plate of the left MS is observed in the MS triangular shape, namely – the sinus is in contact with the 25th tooth root in 38 people (59.4% of cases). In the sagittal plane of CBCT, the contact with the tooth roots was rarely observed in the MS square and round shape. In the MS square shape, the 13th and 14th tooth roots do not come into contact with its cortical plate, and, with the mucous membrane, there is no contact of all the roots of the teeth except the 16th, in 1 person only.

Conclusions. The results of the study have made it possible to trace a number of patterns of influence of the maxillary sinus shape on the tooth roots contacting it. The contact of the MS cortical plate is most often observed with 16th and 26th tooth roots, while the MS mucous membrane – with 17th and 27th tooth roots of the upper jaw. It was found that in any shape of sinus in the frontal plane, no contact of the 13th, 23rd and 24th tooth roots of the maxillary dental arch with the mucous membrane of the maxillary sinus was detected. In the CBCT frontal plane, it has been found that the most frequent contact with the MS cortical plate is observed in triangular, trapezoidal and rectangular form of the MS, and the rarest one – in oval, square and round form of MS.

The study has established that in the sagittal plane of CBCT the most frequent contact with the MS cortical plate is observed in the MS triangular shape, and the rarest – in the round one.

For citation:

Cherkes MB. Relationship between maxillary sinuses' shapes and their contacts with upper jaw tooth roots according to computer tomography. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(3):00–00. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.31-50

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової наукової роботи кафедри нормальної анатомії та кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо- та позаутробному періодах розвитку, за умов дії екзо- та ендогенних факторів». Номер державної реєстрації 0115U000041, фундаментальна, термін виконання: 2015–2021 рр. Керівник теми професор Метещук-Вацеба Л.Р.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of Department of Normal Anatomy and Department of Operative Surgery and Topographical Anatomy of Danylo Halytsky Lviv National Medical University «Structural organization, angio-architectonics and anthropometric peculiarities of the organs in the intra- and extrauterine periods of development, under exogenous and endogenous factors». Statfessor L.R. Mateshuk-Vatseba.e registration number: 0115U000041, fundamental, period for performance: 2015–2021, led by Pro.

ВСТУП

Синусити, як верхньощелепні, так і інших пазух (лобної, решітчастої, клиноподібної) є мультидисциплінарною проблемою, з якою постійно стикаються лікарі – отоларингологи, стоматологи, імплантологи, неврологи, офтальмологи. Причинами риносинуситів можуть бути збудники, які потрапляють у приносові пазухи риногенними та одонтогенними шляхами [1, 3, 4, 5, 9, 10, 22, 35, 36].

Важливу роль у патогенезі синуситів відіграє блокування природних отворів пазух внаслідок набряку слизової оболонки, порушення мукоциліарного кліренсу, викривлення носової перегородки та потрапляння збудників у верхньощелепну пазуху через корені зубів верхньощелепного зубного ряду (ВЩЗР) [1, 2, 4, 6, 7, 8, 14, 16, 28, 32, 38].

Існує діагностична цінність антропометричних показників верхньощелепних пазух осіб різної статі за допомогою зображень КТ-сканування пацієнтів зрілого віку [7, 9, 10, 11, 13, 23, 29, 30, 31, 36, 37, 39]. Статеві показники відіграють важливу роль у клінічній картині синуситів.

Форма верхньощелепної пазухи також є дуже важливою у патогенезі різноманітних патологічних станів. Згідно з сучасною класифікацією існують такі форми ВЩП: неправильна, сферична, трикутна, чотирикутна [41].

Нами описана методика для детального дослідження на 2D- та 3D-візуальних моделях верхньощелепної пазухи. Для цього використовували програмне забезпечення DICOM Image Viewer і будували на ПК об'ємну модель верхньощелепної пазухи (ВЩП). На такій моделі можна побачити форму, розмір і конфігурацію ВЩП та виміряти її розміри: об'ємні та лінійні [3, 12, 17, 21, 24, 25, 27, 30, 32, 33]. Моделі як пацієнтів з присутніми зубами верхньощелепного зубного ряду, так і з відсутністю їх, можуть бути використані для демонстрації анатомічних відмінностей ВЩП і відношення коренів зубів до нижньої стінки ВЩП [9, 10, 15, 18, 19, 20, 26, 34, 36, 39].

Незважаючи на численні публікації, дана тематика є актуальною, оскільки вивчення морфометричних показників верхньощелепних пазух та їх взаємозв'язок з коренями зубів ВЩЗР є дуже важливою для постановки діагнозу лікарем-отоларингологом або стоматологом для планування оперативного втручання на пазухах носа, плануванні та проведенні дентальної імплантації, а також для вирішення вірогідної тактики ведення пацієнта.

Мета роботи – встановити взаємозв'язок між формою верхньощелепних пазух та можливими контактами коренів зубів верхньощелепного зубного ряду (ВЩЗР) у здорових чоловіків та жінок зрілого віку.

INTRODUCTION

Rhinosinusitis, affecting both maxillary and other sinuses (frontal, ethmoidal, sphenoidal) is a multidisciplinary issue which otolaryngologists, dentists, implant surgeons, neurologists and ophthalmologists are constantly dealing with. The causative agents of rhinosinusitis can be the ones getting into the paranasal sinuses via rhinogenic and odontogenic ways [1, 3, 4, 5, 9, 10, 22, 35, 36].

Blocking the natural sinus orifices due to mucosal edema, mucociliary clearance disorder, deviated septum and pathogens entering the maxillary sinus through the roots of the maxillary dental arch are of great importance in sinusitis pathogenesis [1, 2, 4, 6, 7, 8, 14, 16, 28, 32, 38].

There is a remarkable diagnostic value of anthropometric indicators of maxillary sinuses of people of different genders, using CT scan images of mature age patients [7, 9, 10, 11, 13, 23, 29, 30, 31, 36, 37, 39]. The gender peculiarities are essential to clinical presentation of sinusitis.

The shape of the maxillary sinus is also very important in pathogenesis of various pathological conditions. According to the modern classification, the MS shapes are as follows: irregular, spherical, triangular, quadrangular [41].

The paper is focused on describing the technique for detailed studying the maxillary sinus on 2D and 3D visual models. To achieve this, DICOM Image Viewer software was used along with building a 3D model of the maxillary sinus on a PC. The model like this makes it possible to see the shape, size and configuration of the MS and measure its dimensions: 3D and linear ones [3, 12, 17, 21, 24, 25, 27, 30, 32, 33]. The models of patients with teeth of the maxillary dental arch, as well as the ones with missing teeth of the maxillary dental arch, can be used to demonstrate the anatomical differences of the MS and connection of the tooth roots with the MS lower wall [9, 10, 15, 18, 19, 20, 26, 34, 36, 39].

In spite of numerous contributions, this subject area is relevant since studying the morphometric parameters of the maxillary sinuses and their relationship with the roots of the teeth of the maxillary dental arch is an essential for diagnosis made by otolaryngologist or dentist for planning surgery on the sinuses, planning and fulfilling dental implant procedures, as well as choosing the strategy for patient management.

Purpose – establish a relationship between the shape of the maxillary sinuses and possible contacts of the roots of the maxillary dental arch in healthy mature men and women.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано за результатами опрацювання 102 серій комп'ютерних томограм пацієнтів з варіантами норми ВЩП (55 жінок та 47 чоловіків) віком 21–65 років. Даним особам було проведено конусно-променеву комп'ютерну томографію (КПКТ) у фронтальній та сагітальній проєкціях за направленням лікарів-оториноларингологів або стоматологів у зв'язку з патологією зубів верхньощелепного зубного ряду, гіпертрофією піднебінних мигдаликів, гіпертрофією

MATERIALS AND METHODS

The study was performed based on the results of 102 CT series with normal maxillary sinuses variations in adults (55 women and 47 men) aged 21 to 65 years. The patients underwent cone-beam computerized tomography (CBCT) in the frontal and sagittal planes with the referral from otorhinolaryngologists or dentists associated with maxillary dental arch pathology, hypertrophy of palatine tonsils, hypertrophy of the adenoid vegetations, deviated septum, temporomandibular joint pathologies.

аденоїдних вегетацій, викривленою перегородкою носа, патологіями, пов'язаними із скронево-нижньощелепним суглобом.

В обстежуваних пацієнтів не було патологій, які б впливали на розмір чи об'єм пазух, вони не мали в анамнезі патологічних станів, які могли б вплинути на стан пазух (хронічні чи гострі риносинусити, поліпозні, кістоподібні утворення ВЩП), без оперативних утручань в анамнезі.

Обстеження пацієнтів виконували на конусно-променевому томографі Point 3D Combi 500 у «Центрі Медичної 3D Діагностики» у Львові. Програмне забезпечення для візуалізації – Software Xelis dental. Даний томограф входить до комп'ютерних томографів преміум-класу, що дозволяє робити дослідження на щелепно-лицевій ділянці з високим рівнем розрізнювальної здатності та будувати 3D-моделі структур, які необхідні для опису пацієнтів.

Дослідження належить до категорії «опис серії випадків» – вид дослідження, що визнається доказовою медициною і не претендує на статистичну значущість результатів. На вибірках такого обсягу критерій Стьюдента–Фішера не застосовується.

The examined patients had no pathologies that would affect the size or volume of the sinuses, neither had they history of pathological conditions that could have influenced the state of the sinuses (chronic or acute rhinosinusitis, polyposis, MS cyst formations), without pre-existing surgery.

The examination was performed by means of Point 3D Combi 500 tomograph at Medical 3D Diagnosis Center in Lviv. The software for visualization was Software Xelis dental. This tomograph is one of the premium computed tomographs which makes it possible to study the maxillofacial area with a high level of resolution and build 3D models of structures necessary to describe patients.

The paper belongs to the «description of case series» category whis is a type of study recognized by evidence based medicine and does not claim statistical significance of the results. The Student-Fisher test is not applied to samples of such volume.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При розгляді комп'ютерних томограм чоловіків та жінок досліджуваної групи було з'ясовано вплив форми верхньощелепних пазух (ВЩП) на контакт коренів зубів із кортикальною пластинкою та слизовою оболонкою. Дослідження верхньощелепних пазух проводили у двох проекціях – фронтальній та сагітальній.

Було визначено шість основних форм ВЩП, а саме: трапецієвидна, квадратна, кругла, овальна, прямокутна та трикутна.

Встановлено, що при будь-якій формі пазухи у фронтальній проекції на всіх досліджуваних нами комп'ютерних томограмах лівої ВЩП не було виявлено жодного контакту коренів 23-го і 24-го зубів верхньощелепного зубного ряду (ВЩЗР) зі слизовою оболонкою верхньощелепної пазухи (табл. 1)

При формі «трапеція» найчастіший контакт зі слизовою оболонкою ВЩП спостерігаємо у 27-го кореня зуба ВЩЗР, а саме у 19 осіб (70,3% випадків) – рис.1, 2.

Контакт зі слизовою оболонкою ВЩП 25-го та 28-го коренів зубів ВЩЗР спостерігаємо у 6 осіб (22,2% випадків). Корінь 26-го зуба ВЩЗР контактує зі слизовою оболонкою у 14 осіб (51,8% випадків).

Що стосується контакту з кортикальною пластинкою ВЩП коренів зубів при формі «трапеція», то найчастіше спостерігали контакт 25-го та 26-го коренів зубів ВЩЗР, а саме у 11-ти та 9-ти осіб відповідно (40,7% та 33,3% випадків), а найрідше – 23-й корінь зуба – у 2 осіб (7,4% випадків). 24-й, 27-й та 28-й корені зубів ВЩЗР контактують з кортикальною пластинкою ВЩП у 7 осіб (25,9% випадків), 5 осіб (18,5% випадків) та 6 осіб (22,2% випадків) відповідно (табл.1, рис. 2).

При квадратній формі контакт з кортикальною пластинкою ВЩП рівномірно розповсюджується на 24-й, 25-й, 26-й та 27-й корені зубів – по двоє осіб (33,3% випадків), а 23-й та 28-й корені зубів контактують з кортикальною пластинкою у 1 особи кожен (16,7% випадків). Контакт зі слизовою оболонкою ВЩП рівномірно розповсюджується на 26-й та 27-й корені зубів – по 3 особи (50% випадків).

RESULTS AND DISCUSSION

When examining the computer tomograms of men and women in the study group, it has been found out how the shape of the maxillary sinuses (MS) affects the contact of the tooth roots with the cortical plate and the mucous membrane of the maxillary sinuses. The maxillary sinuses were studied in 2 planes: frontal and sagittal.

Six main shapes of the MS were defined: trapezoidal, square, round, oval, rectangular and triangular.

It was found that, in any form of the sinus, the frontal plane on all our computed tomograms of the left MS under study did not show any contact of the roots of the 23rd and 24th teeth of the maxillary dental arch with the mucous membrane of the maxillary sinus (Table 1).

In the «trapezoid» shape, the most frequent contact with the mucous membrane of the MS is observed in the 27th root of the tooth of the maxillary dental arch, that is in 19 people (70.3% of cases), Fig. 1, 2.

The contact with the mucous membrane of the MS of the 25th and 28th roots of the maxillary dental arch is observed in 6 people (22.2% of cases). The root of the 26th tooth of the maxillary dental arch is in contact with the mucous membrane in 14 people (51.8% of cases).

Regarding the contact with the cortical plate of the MS tooth roots in the «trapezoid» shape, the most common was the contact of the 25th and 26th roots of the teeth of the maxillary dental arch, that is in 11 and 9 people, respectively (40.7% and 33, 3% of cases), while least often – the 23rd root of the tooth – in 2 people (7.4% of cases). The 24th, 27th and 28th roots of the teeth of the maxillary dental arch are in contact with the MS cortical plate in 7 people (25.9% of cases), 5 people (18.5% of cases) and 6 people (22.2% of cases), respectively (Table 1, Fig. 2).

In case of the square shape, the contact with the MS cortical plate is evenly distributed on the 24th, 25th, 26th and 27th roots of the teeth – two people per each (33.3% of cases), while the 23rd and 28th the roots of the teeth are in contact with the cortical plate in 1 person each (16.7% of cases). The contact with the MS mucous membrane is evenly distributed on the 26th and 27th root of the teeth – 3 people per each (50% of cases).

Таблиця 1. Можливі варіанти контактів коренів зубів верхньощелепного зубного ряду із лівою верхньощелепною пазухою у фронтальній проекції КПКТ
Table 1. Possible variations of contacts of the tooth roots of the maxillary dental arch with the left maxillary sinus in the frontal plane of CBCT

Контакт із коренями зубів ВЩЗР Contact with tooth roots of the maxillary dental arch	Контакт коренів зубів ВЩЗР із кортикальною пластинкою ВЩП, кількість/% Contact of tooth roots of the maxillary dental arch with MS cortical plate, amount / %						Контакт коренів зубів ВЩЗР зі слизовою оболонкою ВЩП, кількість/% Contact of tooth roots of the maxillary dental arch with MS mucous membrane, amount/ %					
Форма ВЩП MS shape	23	24	25	26	27	28	23	24	25	26	27	28
Трапецієвидна форма ВЩП Trapezoidal shape of MS	2/7,4	7/25,9	11/40,7	9/33,3	5/18,5	6/22,2	0/0	0/0	6/22,2	14/51,8	19/70,3	6/22,2
Квадратна форма ВЩП Square shape of MS	1/16,7	2/33,3	2/33,3	2/33,3	2/33,3	1/16,7	0/0	0/0	1/16,7	3/50	3/50	1/16,7
Кругла форма ВЩП Round shape of MS	0/0	2/22,2	4/44,4	4/44,4	3/33,3	2/22,2	0/0	0/0	2/22,2	3/33,3	4/44,4	1/11,1
Овальна форма ВЩП Oval shape of MS	1/14,3	3/42,9	5/71,4	0/0	1/14,3	2/28,6	0/0	0/0	2/28,6	6/85,7	6/85,7	4/57,4
Прямокутна форма ВЩП Rectangular shape of MS	0/0	2/8,7	13/56,5	11/47,8	7/30,4	7/30,4	0/0	0/0	1/4,3	1/4,3	7/30,4	12/52,8
Трикутна форма ВЩП Triangular shape of MS	4/13,3	4/13,3	17/56,7	11/36,7	13/43,3	12/40	0/0	0/0	2/6,7	13/43,3	13/43,3	5/16,7

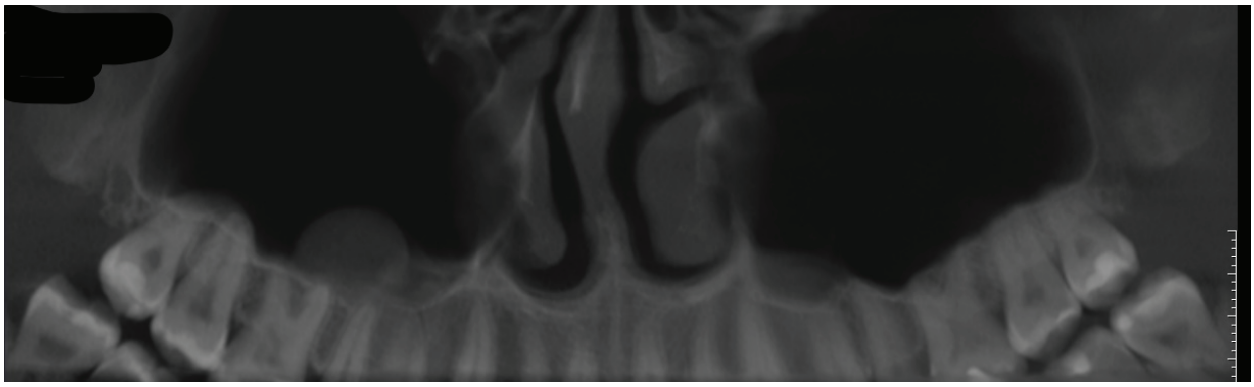


Рис. 1. Фронтальна проекція КПКТ жінки, 28 років, наявний контакт 25–28-го коренів зубів ВЩЗР зі слизовою оболонкою ВЩП трапецієвидної форми
Fig. 1. Frontal plane of the CBCT of a 28-year-old woman with a contact of the 25–28th roots of the teeth of the maxillary dental arch with the mucous membrane of the trapezoidal MS

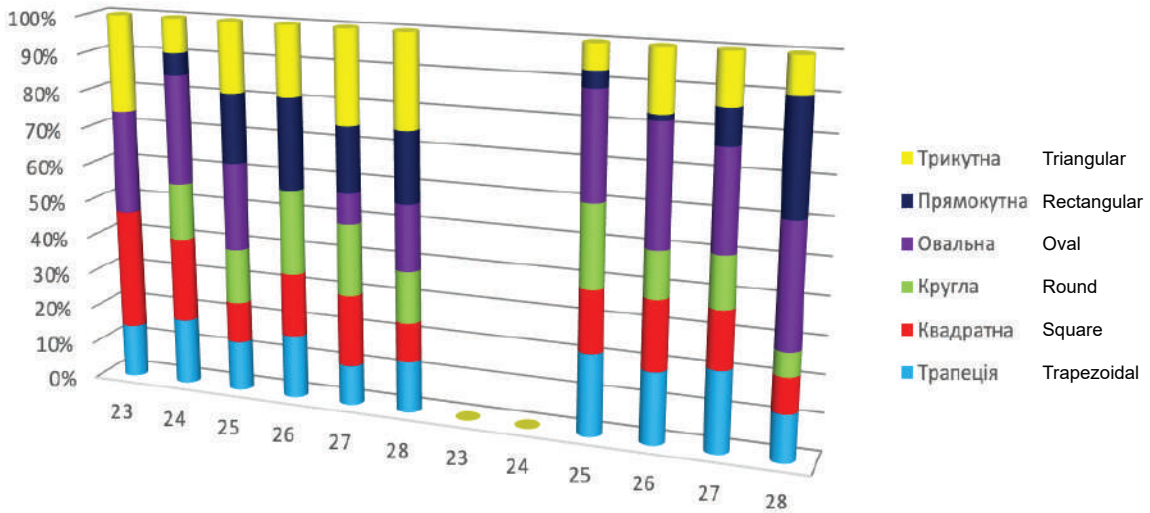


Рис. 2. Вплив форми лівої верхньощелепної пазухи на контакти з коренями зубів у фронтальній проекції КПКТ
Fig. 2. Impact of the shape of the left maxillary sinus on the contacts with the tooth roots in the CBCT frontal plane

25-й та 28-й корені зубів ВЩЗР контактують зі слизовою оболонкою по 1 особі у кожному випадку (16,7% випадків) – табл. 1, рис. 2.

При круглій формі контакт з кортикальною пластинкою також є рівномірним на 25-й та 26-й корені зубів – по 4 особи кожен (44,4% випадків). 24-й та 28-й корені зубів контактують з кортикальною пластинкою ВЩП у 2 осіб кожен (22,2% випадків), а у 3 осіб (33,3% випадків) контакт припадає на 27-й корінь зуба ВЩЗР.

Найчастіше спостерігаємо контакт 27-го кореня зуба зі слизовою оболонкою круглої форми ВЩП – у 4 осіб (44,4% випадків), найрідше – контакт 28-го кореня зуба – у 1 особи (11,1% випадків), а 25-й та 26-й корені зубів контактують зі слизовою оболонкою у 2 (22,2% випадків) та 3 (33,3% випадків) осіб відповідно (табл.1, рис.2).

При овальній формі найчастіший контакт з кортикальною пластинкою ВЩП припадає на 25-й корінь зуба – у 5 осіб (71,4% випадків), найрідше – на 23-й та 27-й корені зубів – по 1 особі відповідно (14,3% випадків) та взагалі відсутні у 26-го кореня зуба. 24-й та 28-й корені зубів ВЩЗР контактують з кортикальною пластинкою ВЩП овальної форми у 3 (42,9% випадків) та 2 осіб (28,6% випадків) відповідно.

Контактування коренів зубів зі слизовою оболонкою ВЩП рівномірно розповсюджується на 26-й та 27-й зуби – по 6 осіб (85,7% випадків). 25-й та 28-й корені зубів ВЩЗР контактують зі слизовою оболонкою ВЩП овальної форми у 2 (28,6% випадків) та 4 осіб (57,4% випадків) відповідно (табл. 1, рис. 2).

При прямокутній формі контакт з кортикальною пластинкою ВЩП є найчастішим для 25-го та 26-го коренів зубів ВЩЗР – у 13 (56,5% випадків) т а 11(47,8% випадків) осіб відповідно. Контакт 24-го кореня зуба з кортикальною пластинкою ВЩП зустрічається найрідше – у 2 осіб (8,7% випадків) та взагалі відсутній з 23-м коренем зуба. Контакт 27-го та 28-го коренів зубів із кортикальною пластинкою спостерігався для кожного по 7 осіб (30,4% випадків).

Зі слизовою оболонкою найчастіше спостерігаємо контакт 28-го кореня зуба – у 12 осіб (52,8% випадків). Для 25-го та 26-го коренів зубів контакт розподіляється однаково – по 1 особі (4,3% випадків) кожен. Для 7 осіб (30,4% випадків) контакт спостерігався з 27-м коренем зуба (табл.1, рис. 2).

Для трикутної форми найчастіше спостерігали контакт з кортикальною пластинкою 25-го кореня зуба – у 17 осіб (56,7% випадків), а найрідше для 23-го та 24-го коренів зубів – по 4 особи кожен (13,3% випадків). 26-й, 27-й та 28-й корені зубів контактують з кортикальною пластинкою у 11 (36,7% випадків), 13 (43,3% випадків) та 12 (40,0% випадків) осіб відповідно.

Зі слизовою оболонкою рівномірно контактують 26-й та 27-й корені зубів – по 13 осіб (43,3% випадків). Найрідше спостерігали контакт 25-го кореня зуба – у 2 осіб (6,7% випадків). 28-й корінь зуба контактував зі слизовою оболонкою ВЩП у 5 осіб (16,7% випадків) – табл. 1, рис. 2.

У фронтальній проекції КПКТ найчастіший контакт з кортикальною пластинкою лівої ВЩП спостерігаємо при трикутній та прямокутній формі ВЩП, а саме: при прямокутній формі ВЩП контактує з 25-м коренем зуба у 13 осіб (56,5% випадків) та з 26-м коренем зуба – у 11 осіб (47,8% випадків) та при трикутній

The 25th and 28th roots of the maxillary dental arch are in contact with the mucous membrane, i.e. 1 person in each case (16.7% of cases) – Table 1, Fig. 2.

In case of the round shape, the contact with the cortical plate is also uniform on the 25th and 26th root of the teeth – 4 people each (44.4% of cases). The 24th and 28th roots of the teeth are in contact with the MS cortical plate in 2 people each (22.2% of cases), and while 3 people (33.3% of cases) the contact is on the 27th root of the tooth of the maxillary dental arch.

The most frequent is the contact of the 27th root of the tooth with the mucous membrane of the round shape of the MS – in 4 people (44.4% of cases), the least frequent is the contact of the 28th root of the tooth – in 1 person (11.1% of cases), while the 25th and the 26th root of the teeth are in contact with the mucous membrane in 2 (22.2% of cases) and 3 (33.3% of cases) persons, respectively (Table 1, Fig. 2).

In case of the oval shape, the most frequent contact with the MS cortical plate occurs on the 25th root of the tooth – in 5 people (71.4% of cases), the least often – on the 23rd and 27th root of the teeth – 1 person, respectively (14.3% of cases) and are generally absent in the 26th root of the tooth. The 24th and 28th roots of the teeth of the maxillary dental arch are in contact with the MS oval-shaped cortical plate in 3 (42.9% of cases) and 2 people (28.6% of cases), respectively.

The contact of the roots of the teeth with the MS mucous membrane is evenly distributed on the 26th and 27th teeth – 6 people (85.7% of cases). The 25th and 28th roots of the teeth of the maxillary dental arch are in contact with the MS mucous membrane of the oval shave in 2 (28.6% of cases) and 4 people (57.4% of cases), respectively (Table 1, Fig. 2).

In the rectangular shape, the contact with the MS cortical plate is the most common for the 25th and 26th roots of the teeth of the maxillary dental arch – in 13 (56.5% of cases) and 11 (47.8% of cases) people, respectively. The contact of the 24th root of the tooth with the MS cortical plate is the least common – in 2 people (8.7% of cases) and is completely absent with the 23rd root of the tooth. The contact of the 27th and 28th roots of the teeth with the cortical plate was observed in 7 people each (30.4% of cases).

The contact with the mucous membrane is most frequently observed in the 28th root of the tooth – 12 people (52.8% of cases). For the 25th and 26th roots of the teeth, the contact is distributed equally – 1 person (4.3% of cases) each. For 7 people (30.4% of cases), the contact was observed with the 27th root of the tooth (Table 1, Fig. 2).

For the triangular shape, the contact with the cortical plate of the 25th root of the tooth was most often observed – in 17 people (56.7% of cases), and least often – for the 23rd and 24th roots of the tooth – 4 people each (13.3% of cases). The 26th, 27th and 28th roots of the teeth are in contact with the cortical plate in 11 (36.7% of cases), 13 (43.3% of cases) and 12 (40.0% of cases) people, respectively.

The 26th and 27th roots of the teeth are evenly in contact with the mucous membrane – 13 people each (43.3% of cases). The contact of the 25th root of the tooth was observed the least often – in 2 people (6.7% of cases). The 28th root of the tooth was in contact with the MS mucous membrane in 5 people (16.7% of cases) – Table. 1, Fig. 2.

In CBCT frontal plane, the most frequent contact with the cortical plate of the left MS is observed in the triangular and rectangular shape of the MS, that is: in the

формі ВЩП контактує з 25-м коренем зуба у 17 осіб (56,5% випадків), з 26-м коренем зуба – у 11 осіб (36,7% випадків), з 27-м коренем зуба – у 13 осіб (43,3% випадків) та з 28-м коренем зуба – у 12 осіб (40,0% випадків). Найрідше контакт з кортикальною пластинкою ВЩП спостерігаємо при овальній та круглій формі ВЩП, а саме: при овальній формі ВЩП взагалі не контактує з 26-м коренем зуба та контактує з 23-м та 27-м коренями зубів – лише у 1 особи кожен (14,3% випадків) та при круглій формі ВЩП взагалі не контактує з 23-м коренем зуба та контактує з 24-м та 28-м коренями зубів – лише у 2 осіб кожен (22,2% випадків) – табл.1, рис. 2.

Оцінювати взаємозв'язок між коренями зубів ВЩЗР і нижньою стінкою ВЩП дуже важливо для клініцистів при плануванні будь-якої процедури (діагностичної чи лікувальної) з метою уникнення ускладнень. Потенційно існує багато ризиків, що пов'язані з коренями зубів ВЩЗР. Наприклад, під час процедури імплантації зуба є ризик перфорації дна пазухи хірургічним інструментарієм. У випадку виникнення синуситів нерідко пацієнти первинно мали процедури на зубах верхньощелепного зубного ряду, які і спричинили запалення ВЩП.

Що стосується контактів зі слизовою оболонкою лівої ВЩП у фронтальній проекції КПКТ, то найчастіший контакт спостерігаємо при трапецієвидній та трикутній формі ВЩП, а саме: при трапецієвидній формі ВЩП контактує з 26-м коренем зуба у 14 осіб (51,8% випадків) та з 27-м коренем зуба – у 19 осіб (70,3% випадків), а при трикутній формі ВЩП контактує з 25-м та 27-м коренями зубів по 13 осіб кожен (43,3% випадків). Найрідше контакт зі слизовою оболонкою ВЩП спостерігаємо при квадратній формі ВЩП, а саме: ВЩП взагалі не контактує з 23-м та 24-м коренями зубів та контактує з 23-м та 27-м коренями зубів – лише у 1 особи кожен (16,7% випадків) та з 26-м і 26-м коренями зубів – по 3 особи (50% випадків) – табл. 1, рис. 2.

Слід зазначити, що при використанні звичайних ортопантомограм неможливо визначити можливих ризиків перфорації дна ВЩП, саме тому однозначно рекомендовано використовувати конусно-променеву комп'ютерну томографію.

При аналізі КПКТ під час виконання нашого дослідження було встановлено, що дуже важливо визначати контакти коренів зубів ВЩЗР як з кортикальною пластинкою ВЩП, так і з її слизовою оболонкою. Відомо, що мікроорганізми та токсичні речовини, які є як і в періапікальних ділянках коренів зубів, так і в самій ВЩП, можуть мігрувати через кровоносні/лімфатичні судини та існує позитивна кореляція між ураженням парадонту та потовщенням слизової оболонки верхньощелепної пазухи [42].

При розгляді та аналізі правої ВЩП у фронтальній проекції, було виявлено, що при будь-якій формі пазухи відсутній контакт 13-го кореня зуба зі слизовою оболонкою ВЩП, також не виявлено жодного контакту кореня 14-го зуба зі слизовою оболонкою ВЩП при круглій, овальній, прямокутній та трикутній її формі (табл. 2, рис. 3, 4).

При формі «трапеція» найчастіший контакт спостерігаємо 16-го кореня зуба зі слизовою оболонкою ВЩП – у 17 осіб (51,5% випадків) – табл. 2, рис. 3.

Контакт зі слизовою оболонкою ВЩП 14-го, 15-го, 17-го та 18-го коренів зубів ВЩЗР спостерігаємо у

rectangular shape, the MS is in contact with the 25th root of the tooth in 13 people (56.5% of cases) and with the 26th root of the tooth in 11 people (47.8% of cases) and in case of the triangular shape, the MS is in contact with the 25th root of the tooth in 17 people (56.5% of cases), with the 26th root of the tooth – in 11 people (36.7% of cases), with the 27th root of the tooth – in 13 people (43.3% of cases) and with the 28th root of the tooth – in 12 people (40.0% of cases). The rarest contact with the MS cortical plate is observed in the oval and round shapes of the MS, namely: in the oval shape, the MS does not come into contact with the 26th root of the tooth while it comes into contact with the 23rd and 27th roots of the teeth – only 1 person each (14.3% of cases) and, in the round form, the MS does not come into contact with the 23rd root of the tooth while it comes into contact with the 24th and 28th roots of the teeth – only 2 people each (22.2% of cases) – Table 1, Fig. 2.

Assessing the relationship between the roots of the teeth of the maxillary dental arch and the lower wall of the MS is very important for clinicians when planning any procedure (diagnostic or therapeutic) in order to avoid complications. Potentially, there are a great number of risks associated with tooth roots of the maxillary dental arch. For example, during a tooth implantation procedure, there is a risk of perforation of the sinus floor with surgical instruments. In case of sinusitis, patients often had primary procedures on the teeth of the maxillary dental arch, which caused inflammation of the MS.

Regarding the contacts with the mucous membrane of the left MS in the CBCT frontal plane, the most common contact is observed in the trapezoidal and triangular shape of the MS, that is: in the trapezoidal form, the MS is in contact with the 26th root of the tooth in 14 people (51.8%) and with the 27th root of the tooth – in 19 people (70.3% of cases), while in the triangular shape, the MS is in contact with the 25th and 27th roots of the teeth – 13 people each (43.3% of cases). The rarely contact with the mucous membrane of the MS is observed in the square shape of the MS, namely: the MS does not come into contact with the 23rd and 24th roots of the teeth at all while it comes into contact with the 23rd and 27th roots of the teeth – only 1 person per each (16.7% of cases) and with the 26th and 26th roots of the teeth – 3 people per each (50% of cases) – Table. 1, Fig. 2.

It is worth mentioning that standard dental panoramic radiography does not make it possible to determine the possible risks of perforation of the MS floor, that is why it is clearly recommended to use cone-beam computed tomography.

When analysing CBCT during our study, it has been found that it is very important to determine the contacts of the roots of the teeth of the maxillary dental arch with the MS cortical plate, and with its mucous membrane. It is known that microorganisms and toxic substances that are present both in the periapical areas of the tooth roots and in the MS itself can migrate through blood/lymphatic vessels and there is a positive correlation between periodontal lesions and thickening of the maxillary sinus mucosa [42].

When examining and analyzing the right MS in the frontal plane, it has been found that in any form of sinus there is no contact of the 13th root of the tooth with the mucous membrane of the MS as well as no contact of the root of the 14th tooth with the MS mucosa in round, oval, rectangular and triangular shapes is detected (Table 2, Fig. 3, 4).

Таблиця 2. Можливі варіанти контактів коренів зубів верхньощелепного зубного ряду з правою верхньощелепною пазухою у фронтальній проекції КПКТ
Table 2. Possible variations of contacts of the tooth roots of the maxillary dental arch with the right maxillary sinus in the frontal plane of CBCT

Контакт із коренями зубів ВЩЗР Contact with tooth roots of the maxillary dental arch	Контакт коренів зубів ВЩЗР із кортикальною пластинкою ВЩП, кількість / % Contact of tooth roots of the maxillary dental arch with MS cortical plate, amount / %						Контакт коренів зубів ВЩЗР зі слизовою оболонкою ВЩП, кількість / % Contact of tooth roots of the maxillary dental arch with MS mucous membrane, amount/ %					
Форма ВЩП MS shape	13	14	15	16	17	18	13	14	15	16	17	18
Трапецієвидна форма ВЩП Trapezoidal shape of MS	3/12,1	6/18,2	18/54,5	7/21,2	14/42,4	13/39,4	0/0	1/3,0	9/27,3	17/51,5	13/39,4	6/18,2
Квадратна форма ВЩП Square shape of MS	0/0	0/0	5/55,6	4/44,4	4/44,4	2/22,2	0/0	1/11,1	0/0,0	3/33,3	5/55,6	3/33,3
Кругла форма ВЩП Round shape of MS	1/14,3	1/14,3	4/57,1	3/42,9	2/28,6	2/28,6	0/0	0/0	1/14,3	3/42,7	3/42,7	2/28,3
Овальна форма ВЩП Oval shape of MS	1/7,1	1/7,1	7/50	8/57,1	4/28,6	2/14,3	0/0	0/0	1/7,1	3/21,4	7/50	3/21,4
Прямокутна форма ВЩП Rectangular shape of MS	1/7,1	1/7,1	9/64,3	4/28,6	5/35,7	6/42,9	0/0	0/0	1/7,1	6/42,9	6/42,9	0/0
Трикутна форма ВЩП Triangular shape of MS	2/8,3	5/20,8	11/45,8	8/33,3	4/16,7	9/37,5	0/0	0/0	4/16,7	14/58,3	19/79,2	6/20,8

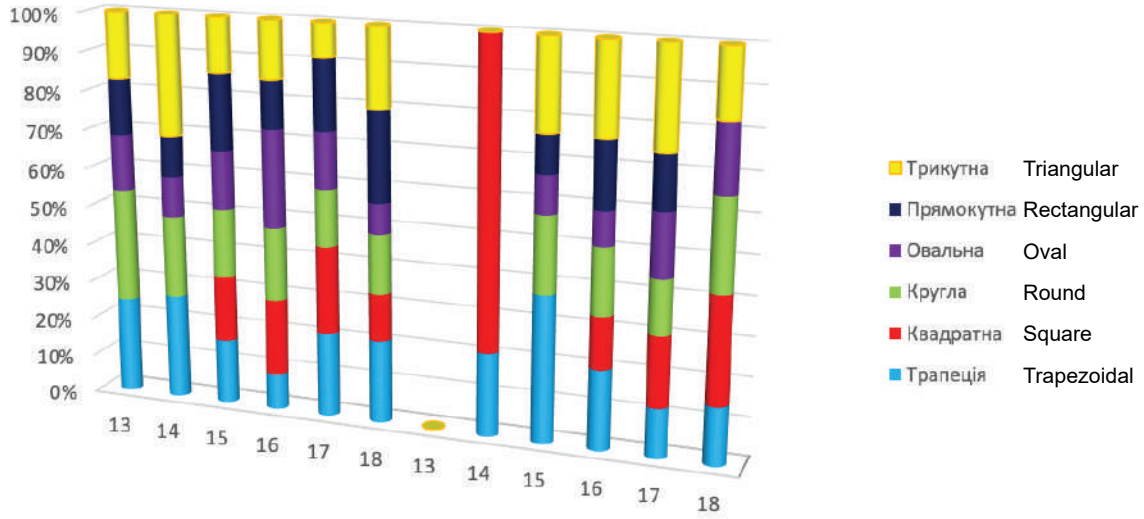


Рис. 3. Вплив форми правої верхньощелепної пазухи на контакти з коренями зубів у фронтальній проекції КПКТ
Fig. 3. Impact of the shape of the right maxillary sinus on the contacts with the tooth roots in the CBCT frontal plane

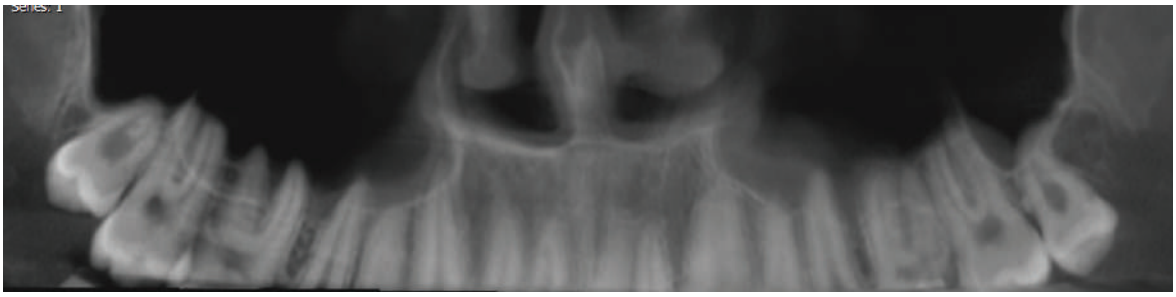


Рис. 4. Фронтальна проекція КПКТ чоловіка, 22 роки, з відсутністю контакту 13-го, 14-го коренів зубів ВЩЗР зі слизовою оболонкою ВЩП трикутної форми
Fig. 4. Frontal plane of CBCT of a 22-year-old man, with no contact of the 13th, 14th roots of the teeth of the maxillary dental arch with the mucous membrane of the MS of the triangular shape

1 особи (3% випадків), 9 осіб (27,3% випадків), 13 осіб (39,4% випадків) та 6 осіб (18,2% випадків) відповідно. Що стосується контактів з кортикальною пластинкою ВЩП коренів зубів при формі «трапеція», то найчастіше спостерігали контакт 15-го, 17-го та 18-го коренів зубів ВЩЗР, а саме у 18, 14 та 13 осіб відповідно (54,5%, 42,4 та 39,4% випадків), а найрідше – 13-й корінь зуба – у 3 осіб (12,1% випадків). 14-й та 16-й корені зубів ВЩЗР контактують з кортикальною пластинкою ВЩП у 6 осіб (18,2% випадків) та 7 осіб (21,2% випадків) відповідно (табл. 2, рис. 3).

При квадратній формі контакт з кортикальною пластинкою ВЩП найчастіше припадає на корінь 15-го зуба – у 5 осіб (55,6 % випадків) та незначно менший на 16-й та 17-й корені зубів – по 4 особи (44,4% випадків). Контакт зі слизовою оболонкою ВЩП кореня 18-го зуба виявлено у 2 осіб (22,2% випадків). Корені 13-го та 14-го зубів взагалі не контактують з кортикальною пластинкою квадратної ВЩП.

Контакт зі слизовою оболонкою квадратної ВЩП рівномірно розповсюджується на 16-й та 18-й корені зубів – по 3 особи (33,3% випадків). 14-й та 17-й корені зубів ВЩЗР контактують зі слизовою оболонкою у 1 особи (11,1% випадків) та у 5 осіб (55,6% випадків) відповідно та не спостарігалось жодного контакту 15-го кореня зуба ВЩЗР (табл. 2, рис. 3, 4)

При круглій формі контакт з кортикальною пластинкою також є рівномірним на 13-й та 14-й корені зубів – по 1 особі кожен (14,3 % випадків) та на 17-й та 18-й корені зубів – по 2 особи кожен (28,6% випадків). 15-й корінь зуба контактує з кортикальною пластинкою ВЩП у 4 осіб (57,1 % випадків), а у 3 осіб (42,9 % випадків) контакт припадає на 16-й корінь зуба ВЩЗР.

Корені зубів ВЩЗР з правого боку досить рідко кон-тактують зі слизовою оболонкою правої круглої ВЩП у фронтальній проекції, а саме лише по 3 особи (42,7% випадків) припадає на корені 16-го та 17-го зуба, у 2 осіб (28,3% випадків) – контактує корінь 18-го зуба та у 1 особи (14,3% випадків) – корінь 15-го зуба (табл. 2, рис. 3).

При овальній формі ВЩП найчастіший контакт з кортикальною пластинкою припадає на 16-й корінь зуба – у 8 осіб (57,1% випадків) , найрідше – на 13-й та 14-й корені зубів – по 1 особі відповідно (7,1% випадків). 15-й, 17-й та 18-й корені зубів ВЩЗР контактують з кортикальною пластинкою ВЩП овальної форми у 7 (50% випадків), 4 осіб (28,6% випадків) та 2 осіб (14,3% випадків) відповідно.

Контактування коренів зубів зі слизовою оболонкою ВЩП рівномірно розповсюджується на 16 та 18 зуби – по 3 особи (21,4% випадків). 15-й та 17-й корені зубів ВЩЗР контактують зі слизовою оболонкою ВЩП овальної форми у 1 (7,1% випадків) та 7 осіб (50% випадків) відповідно (табл. 2, рис. 3).

При прямокутній формі контакт з кортикальною пластинкою ВЩП є найчастішим для 15-го кореня зуба ВЩЗР – у 9 осіб (64,3% випадків). Контакт 13-го та 14-го коренів зубів з кортикальною пластинкою ВЩП зустрічається найрідше – по 1 особі (7,1% випадків), а контакти 16-го, 17-го та 18-го коренів зубів із кортикальною пластинкою спостерігався у 4, 5 та 6 осіб (28,6, 35,7 та 42,9% випадків).

Зі слизовою оболонкою прямокутної форми ВЩП корені зубів контактують рідко, а саме: контакт коренів 13-го, 14-го та 18-го зуба взагалі відсутній, а 16-го, 17-го –

In case of the «trapezoid» shape, the most frequent contact is observed on the 16th root of the tooth with the mucous membrane of the MS – in 17 people (51.5% of cases) – Table. 2, Fig. 3.

The contact with the mucous membrane of the MS of the 14th, 15th, 17th and 18th roots of the teeth of the maxillary dental arch is observed in 1 person (3% of cases), 9 people (27.3% of cases), 13 people (39.4% cases) and 6 people (18.2% of cases), respectively. Regarding the contacts with the MS cortical plate of the tooth roots in the «trapezoid» shape, the most common contact was observed on the 15th, 17th and 18th roots of the teeth of the maxillary dental arch, namely in 18, 14 and 13 people, respectively (54.5%, 42.4 and 39.4% of cases), and the least often – the 13th root of the tooth – in 3 people (12.1% of cases). The 14th and 16th roots of the teeth of the maxillary dental arch are in contact with the cortical plate of the MS in 6 people (18.2% of cases) and 7 people (21.2% of cases), respectively (Table 2, Fig. 3).

In the square form, the contact with the cortical plate of the MS most often occurs on the root of the 15th tooth – in 5 people (55.6% of cases) and slightly less at the 16th and 17th root of the teeth – 4 people (44.4% of cases). The contact with the MS mucosa of the 18th tooth root was detected in 2 people (22.2% of cases). The roots of the 13th and 14th teeth do not come into contact with the cortical plate of the square MS at all.

The contact with the mucous membrane of the square MS is evenly distributed on the 16th and 18th roots of the teeth – 3 people per each (33.3% of cases). The 14th and 17th roots of the maxillary dental arch are in contact with the mucous membrane in 1 person (11.1% of cases) and in 5 people (55.6% of cases), respectively, and no contact of the 15th root of the tooth of the maxillary dental arch is observed. 2, Fig. 3, 4).

In the round shape, the contact with the cortical plate is also uniform on the 13th and 14th roots of the teeth – 1 person per each (14.3% of cases) and on the 17th and 18th roots of the teeth – 2 people per each (28.6% of cases). The 15th root of the tooth is in contact with the MS cortical plate in 4 people (57.1% of cases), while in 3 people (42.9% of cases) the contact is on the 16th root of the tooth of the maxillary dental arch.

The roots of the teeth of the maxillary dental arch on the right are rarely in contact with the mucous membrane of the right round MS in the frontal plane, that is only 3 people (42.7% of cases) account for the roots of the 16th and 17th tooth, in 2 people (28.3% of cases) – the root of the 18th tooth is in contact and in 1 person (14.3% of cases) – the root of the 15th tooth (Table 2, Fig. 3).

In the oval shape of the MS, the most frequent contact with the cortical plate occurs on the 16th root of the tooth – in 8 people (57.1% of cases), rarely – on the 13th and 14th root of the teeth – 1 person per each, respectively (7.1%). cases). The 15th, 17th and 18th roots of the teeth of the MS are in contact with the cortical plate of the MS of the oval shape in 7 (50% of cases), 4 people (28.6% of cases) and 2 people (14.3% of cases), respectively.

The contact of the roots of the teeth with the mucous membrane of the MS is evenly distributed on 16 and 18 teeth – 3 people (21.4% of cases). The 15th and 17th roots of the teeth of the maxillary dental arch are in contact with the mucous membrane of the MS of the oval shape in 1 (7.1% of cases) and 7 people (50% of cases), respectively (Table 2, Fig. 3).

In the rectangular shape, the contact with the cortical plate of the MS is the most common for the 15th root of the

по 6 осіб (42,9% випадків) та 15-го кореня зуба – лише у 1 особи (7,1% випадків) – табл. 2, рис. 3.

Для трикутної форми ВЩП найчастіше спостерігали контакт з кортикальною пластинкою 15-го кореня зуба – у 11 осіб (45,8% випадків), а найрідше для 13-го кореня зуба – у 2 осіб (8,3% випадків). 14-й, 16-й, 17-й та 18-й корені зубів контактують з кортикальною пластинкою у 5 (20,8% випадків), 8 (33,3% випадків), 4 (16,7% випадків) та 9 (37,5% випадків) осіб відповідно.

Зі слизовою оболонкою найчастіше контактує корінь 17-го зуба – у 19 осіб (79,2% випадків) та корінь 16-го зуба – у 14 осіб (58,3% випадків). Корені 15-го та 18-го зубів контактують у 4 та 6 осіб відповідно (16,7 та 20,8% випадків) – табл. 2, рис. 3.

У фронтальній проекції КПКТ найчастіший контакт з кортикальною пластинкою правої ВЩП спостерігаємо при трикутній та трапецієвидній формі ВЩП, а саме: при трикутній формі ВЩП контактує з 15-м коренем зуба у 11 осіб (45,8% випадків) та при трапецієвидній формі ВЩП контактує з 15-м коренем зуба у 18 осіб (54,5% випадків), з 17-м коренем зуба – у 14 осіб (42,4% випадків) та з 18-м коренем зуба – у 13 осіб (39,4% випадків). Найрідше контакт з кортикальною пластинкою ВЩП спостерігаємо при квадратній та круглій формі ВЩП, а саме: при квадратній формі ВЩП взагалі не контактує з 13-м та 14-м коренями зубів та контактує з 16-м та 27-м коренями зубів – у 4 осіб кожен (44,4% випадків) та при круглій формі ВЩП контактує з 13-м та 14-м коренями зубів – лише у 1 особи кожен (14,3% випадків) та по 2 особи (28,6% випадків) припадає на корінь 17-го та 18-го зубів ВЩЗР (табл. 2, рис. 3).

Що стосується контактів зі слизовою оболонкою правої ВЩП у фронтальній проекції КПКТ, то найчастіший контакт спостерігаємо при трапецієвидній та трикутній формі ВЩП, а саме: при трапецієвидній формі ВЩП контактує з 16-м коренем зуба у 17 осіб (51,5% випадків) та з 17-м коренем зуба – у 13 осіб (39,4% випадків), а при трикутній формі ВЩП контактує з 16-м та 17-м коренями зубів у 14 та 19 осіб відповідно (58,3 та 79,2% випадків). Найрідше контакт зі слизовою оболонкою ВЩП спостерігаємо при прямокутній формі ВЩП, а саме: ВЩП взагалі не контактує з 13-м, 14-м та 18-м коренями зубів та контактує з 15-м лише у 1 особи (7,1% випадків) та з 16-м і 17-м коренями зубів – по 6 осіб (42,9% випадків) – табл. 2, рис. 3.

Найчастіший контакт коренів зубів ВЩЗР з кортикальною пластинкою спостерігаємо при прямокутній формі ВЩП, а зі слизовою оболонкою – при трикутній формі ВЩП справа (рис. 3).

При аналізі конусно-променевих комп'ютерних томограм досліджуваної групи осіб вважали доцільним визначити можливі варіанти контактів коренів зубів з верхньощелепною пазухою і у сагітальній проекції правого та лівого боку відповідно. Оскільки саме на цій проекції лікарі-отоларингологи часто оцінюють стан ВЩП як при гострих, так і при хронічних процесах ВЩП.

Стосовно лівої ВЩП у сагітальному конусно-променевому зрізі було встановлено, що при будь-якій формі пазухи відсутній контакт кореня 23-го зуба ВЩЗР зі слизовою оболонкою та вкрай рідко виявляється контакт кореня 24-го зуба, а саме лише при овальній формі ВЩП – у 1 особи (7,1% випадків). – табл. 3, рис. 6.

tooth of the maxillary dental arch – in 9 people (64.3% of cases). The contact of the 13th and 14th roots of teeth with the cortical plate of the MS is the least common – 1 person per each (7.1% of cases), while the contacts of the 16th, 17th and 18th roots of the teeth with the cortical plate were observed in 4, 5 and 6 people (28.6, 35.7 and 42.9% of cases).

The roots of the teeth are rarely in contact with the MS mucous membrane of the rectangular shape, namely: the contact of the roots of the 13th, 14th and 18th teeth is absent, while the 16th, 17th – 6 people per each (42.9% of cases) and the 15th root of the tooth – in 1 person only (7.1% of cases) – Table. 2, Fig. 3.

The triangular shape of the MS most frequently showed the contact with the cortical plate of the 15th root of the tooth – 11 people (45.8% of cases), and least frequently – for the 13th root of the tooth – 2 people (8.3% of cases). The 14th, 16th, 17th and 18th roots of the teeth are in contact with the cortical plate in 5 (20.8% of cases), 8 (33.3% of cases), 4 (16.7% of cases) and 9 (37.5% of cases) of persons, respectively.

The root of the 17th tooth is most often in contact with the mucous membrane in 19 people (79.2% of cases) and the root of the 16th tooth in 14 people (58.3% of cases). The roots of the 15th and 18th teeth are in contact in 4 and 6 people, respectively (16.7 and 20.8% and cases) – Table. 2, Fig. 3.

In the frontal plane of CBCT, the most frequent contact with the cortical plate of the right MS is observed in the triangular and trapezoidal shape of the MS, namely: in the triangular shape, the MS is in contact with the 15th root of the tooth in 11 people (45.8% of cases) while, in the trapezoidal shape, the MS is in contact with the 15th tooth root in 18 people (54.5% of cases), with 17th tooth root – in 14 people (42.4% of cases) and with 18th tooth root – in 13 people (39.4% of cases). Rarely, the contact with the cortical plate of the MS is observed in the square and round shape of the MS, that is: in the square shape, the MS does not come into contact with the 13th and 14th roots of teeth while it comes into contact with the 16th and 27th roots of teeth – in 4 people each (44.4% of cases) and, in the shape, the MS is in contact with the 13th and 14th roots of the teeth – only in 1 person each (14.3% of cases) and 2 people (28.6% of cases) is observed on the root of the 17th and 18th teeth of the maxillary dental arch (Table 2, Fig. 3).

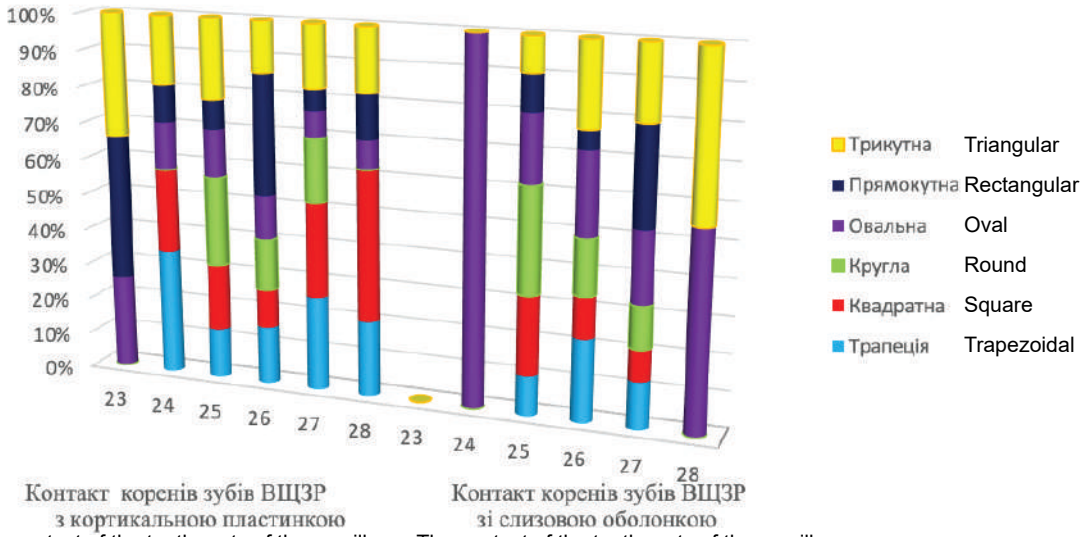
Regarding the contacts with the mucous membrane of the right MS in the frontal plane of CBCT, the most common contact is observed in the trapezoidal and triangular shape of the MS, that is: in the trapezoidal shape, the MS is in contact with the 16th root of the tooth in 17 people (51.5%)and the 17th root of the tooth – in 13 people (39.4% of cases), while in the triangular shape, the MS is in contact with the 16th and 17th roots of the teeth in 14 and 19 people, respectively (58.3 and 79.2% of cases). The least frequent contact with the mucous membrane of the MS is observed in the rectangular shape of the MS, that is: the MS does not come into contact with the 13th, 14th and 18th roots of the teeth and it comes into contact with the 15th one only in 1 person (7.1% of cases) and with the 16th and 17th roots of the teeth – 6 people (42.9% of cases) – Table. 2, Fig. 3.

The most frequent contact of the roots of the teeth of the maxillary dental arch with

the cortical plate is observed in the rectangular shape of the MS, while with the mucous membrane – in the triangular shape of the MS on the right (Fig. 3).

Таблиця 3. Можливі варіанти контактів коренів зубів верхньощелепного зубного ряду з лівою верхньощелепною пазухою у сагітальній проекції КПКТ
Table 3. Possible variations of contacts of the tooth roots of the maxillary dental arch with the left maxillary sinus in the sagittal plane of CBCT

Контакт із коренями зубів ВЩЗР Contact with tooth roots of the maxillary dental arch	Контакт коренів зубів ВЩЗР із кортикальною пластинкою ВЩП, кількість / % Contact of tooth roots of the maxillary dental arch with MS cortical plate, amount / %						Контакт коренів зубів ВЩЗР зі слизовою оболонкою ВЩП, кількість / % Contact of tooth roots of the maxillary dental arch with MS mucous membrane, amount/ %					
Форма ВЩП MS shape	23	24	25	26	27	28	23	24	25	26	27	28
Трапецієвидна форма ВЩП Trapezoidal shape of MS	0/0	3/37,5	3/37,5	3/37,5	4/50	3/37,5	0/0	0/0	1/12,5	4/50	3/37,5	0/0
Квадратна форма ВЩП Square shape of MS	0/0	1/25	2/50	1/25	2/50	3/75	0/0	0/0	1/25	1/25	1/25	0/0
Кругла форма ВЩП Round shape of MS	0/0	0/0	2/66,7	1/33,3	1/33,3	0/0	0/0	0/0	1/33,3	1/33,3	1/33,3	0/0
Овальна форма ВЩП Oval shape of MS	1/7,1	2/14,3	5/35,7	4/28,6	2/14,3	2/14,3	0/0	1/7,1	3/21,4	7/50	8/57,1	4/28,6
Прямокутна форма ВЩП Rectangular shape of MS	1/11,1	1/11,1	2/22,2	7/77,8	1/11,1	2/22,2	0/0	0/0	1/11,1	1/11,1	7/77,8	0/0
Трикутна форма ВЩП Triangular shape of MS	6/9,4	13/20,3	38/59,4	21/32,8	21/32,8	20/31,2	0/0	0/0	7/10,9	32/50	37/57,8	15/23,4



The contact of the tooth roots of the maxillary dental arch with the cortical plate

The contact of the tooth roots of the maxillary dental arch with the mucous membrane

Рис. 5. Вплив форми лівої верхньощелепної пазухи на контакти з коренями зубів у сагітальній проекції КПКТ
Fig. 5. Impact of the shape of the left maxillary sinus on the contacts with the tooth roots in the CBCT sagittal plane

При формі «трапеція» найчастіший контакт спостерігаємо 26-го кореня зуба зі слизовою оболонкою ВЩП, а саме у 4 осіб (50% випадків). 23-й, 24-й та 28-й корені зубів взагалі не контактують зі слизовою оболонкою ВЩП у сагітальній проекції, а 25-й та 27-й корені зубів – у 1 та 3 осіб (12,5 та 37,5% випадків) відповідно. Контакт коренів зубів із кортикальною пластинкою ВЩП рівномірно розподілився на 24-й, 25-й та 26-й зуби – по 3 особи (37,5% випадків), не було жодного контакту із 23-м коренем зуба, та у 4 осіб (50% випадків) відзначався контакт кортикальної пластинки ВЩП із 27-м коренем зуба ВЩЗР (табл. 3, рис. 5).

При квадратній формі ВЩП контакт з її кортикальною пластинкою трапляється рідко, а саме: корені 23-го, 24-го та 28-го зубів взагалі не контактують з нею, а 25-й, 26-й та 27-й корені зубів лише у 1 особи (25% випадків) кожен. Контакт кореня 25-го та 27-го зубів зі слизовою

When analyzing cone-beam computed tomograms of the study group, it was considered appropriate to identify possible options for contact of the roots of the teeth with the maxillary sinus in the sagittal plane as well on the right and left, respectively. Since it is exactly the plane, where otolaryngologists often assess the state of the MS in both acute and chronic processes of the MS.

Regarding the left MS in the sagittal cone-beam section, it has been found that in any form of sinus there is no contact of the root of the 23rd tooth of the maxillary dental arch with the mucous membrane and the contact of the root of the 24th tooth is extremely rare, namely in the oval shape of the MS – in 1 person (7.1% of cases) – Table. 3, Fig. 6.

In the «trapezoidal» shape, the most frequent contact is observed on the 26th root of the tooth with the MS mucous membrane, namely in 4 people (50% of cases). The 23rd, 24th and 28th roots of the teeth do not come i nto contact with the MS mucosa in the sagittal plane, while

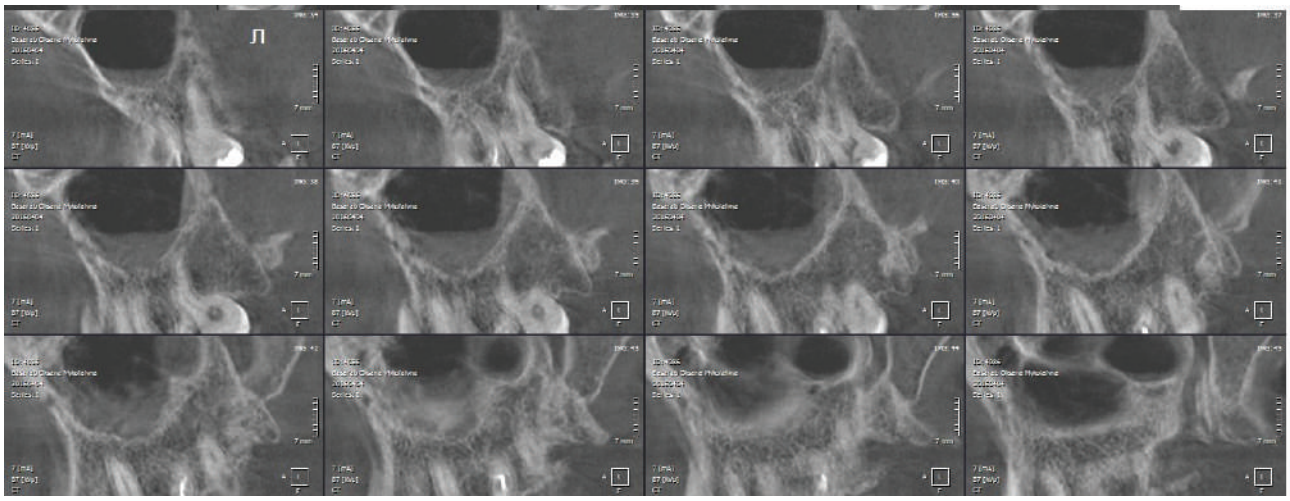


Рис. 6. Сагітальна проекція КПКТ жінки, 31 рік, з відсутністю контактів 23-го, 24-го та 28-го коренів зубів ВЩЗР зі слизовою оболонкою та кортикальною пластинкою ВЩП круглої форми
Fig. 6. Sagittal plane of CBCT of a 31-year-old woman, with no contact of the 23rd, 24th and 28th roots of the teeth of the MS with the mucous membrane and the cortical plate of the MS of the round shape

оболонкою квадратної форми ВЩП зустрічався у 2 осіб (50% випадків) кожен, 24-го та 26-го коренів зубів – по 1 особі (25% випадків) та 28-го кореня зуба – у 3 осіб (75% випадків). 23-й корінь зуба не контактував зі слизовою оболонкою ВЩП (табл. 3, рис. 5).

При круглій формі ВЩП, як і з кортикальною пластинкою, так і зі слизовою оболонкою, не відзначалось жодного контакту 23-го, 24-го та 28-го коренів зубів. Рівномірно розподілилися контакти 26-го та 27-го коренів зубів – по 1 особі кожен (33,3% випадків) та 25-й корінь зуба контактував зі слизовою оболонкою у 1 особи (33,3% випадків), а з кортикальною пластинкою у 2 осіб (66,7% випадків – табл. 3, рис. 5, 6.

При овальній формі ВЩП найчастіший контакт зі слизовою оболонкою припадає на 26-й та 27-й корені зубів – у 7 та 8 осіб відповідно (50% та 57,1% випадків), найрідше – на 24-й корінь зуба – у 1 особи (7,1% випадків). 25-й та 28-й корені зубів ВЩЗР контактують зі слизовою оболонкою ВЩП овальної форми у 3 (21,4% випадків) та 4 осіб (28,6% випадків) відповідно. Контакт 23-го кореня зуба зі слизовою оболонкою ВЩП відсутній. Контактування коренів зубів з кортикальною пластинкою ВЩП рівномірно розповсюджується на 24-й, 27-й та 28-й корені зубів – по 2 особи (14,3% випадків). 25-й та 26-й корені зубів ВЩЗР контактують з кортикальною пластинкою ВЩП овальної форми у 5 та 4 осіб відповідно (35,7% та 28,6% випадків – табл. 3, рис. 5).

При прямокутній формі контакт з кортикальною пластинкою ВЩП є найчастішим для 26-го кореня зуба ВЩЗР – у 8 осіб (77,8% випадків). Контакти 23-го, 24-го та 27-го коренів зубів з кортикальною пластинкою ВЩП зустрічаються найрідше – по 1 особі (22,2% випадків), а контакти 25-го та 28-го коренів зубів з кортикальною пластинкою спостерігалися у 2 осіб (22,2% випадків). Зі слизовою оболонкою прямокутної форми ВЩП корені 23-го, 24-го та 28-го зубів взагалі не контактують, корені 25-го та 26-го зубів – лише у 1 особи кожен (11,1% випадків). Проте 27-й корінь зуба контактує зі слизовою оболонкою прямокутної форми ВЩП у 7 осіб (77,8% випадків) – табл. 3, рис. 5.

При трикутній формі ВЩП у сагітальній проекції найчастіше спостерігали контакти з кортикальною

the 25th and 27th roots of the teeth – in 1 and 3 people (12.5 and 37.5% of cases) respectively. The contact of the roots of the teeth with the cortical plate of the MS was evenly distributed on the 24th, 25th and 26th teeth – 3 people (37.5% of cases), there was no contact with the 23rd root of the tooth, and in 4 people (50% of cases) there was contact of the cortical plate of the MS with the 27th root of the tooth of the maxillary dental arch (Table 3, Fig. 5).

In the square shape of the MS, the contact with its cortical plate is rare, that is: the roots of the 23rd, 24th and 28th teeth do not come into contact with it at all, while the 25th, 26th and 27th roots of the teeth – only in 1 person (25% of cases) each. The contact of the root of the 25th and 27th teeth with the mucous membrane of the square shape of the MS occurred in 2 people (50% of cases) each, the 24th and 26th roots of the teeth – 1 person per each (25% of cases) and the 28th root tooth – in 3 people (75% of cases). The 23rd root of the tooth did not come into contact with the MS mucosa. (Table 3, Fig. 5).

In the round shape of the MS, both with the cortical plate and with the mucous membrane, no contact of the 23rd, 24th and 28th roots of the teeth was observed. The contacts of the 26th and 27th roots of the teeth were evenly distributed – 1 person each (33.3% of cases) and the 25th root of the tooth came into contact with the mucous membrane in 1 person (33.3% of cases), while with the cortical plate – in 2 people (66.7% of cases) – Table 3, Fig. 5, 6.

In the oval shape of MS, the most frequent contact with the mucous membrane occurs on the 26th and 27th root of the teeth – in 7 and 8 people, respectively (50% and 57.1% of cases), the least often one – on the 24th root of the tooth – in 1 person (7.1% of cases). The 25th and 28th roots of the teeth of the maxillary dental arch are in contact with the mucous membrane of the MS of the oval shape in 3 (21.4% of cases) and 4 people (28.6% of cases), respectively. The contact of the 23rd root of the tooth with the mucous membrane of the MS is absent. The contact of the roots of the teeth with the cortical plate of the MS is evenly distributed on the 24th, 27th and 28th roots of the teeth – 2 people per each (14.3% of cases). The 25th and 26th roots of the maxillary dental arch are in contact with the oval-shaped cortical plate of the MS in 5 and 4 people, respectively (35.7% and 28.6% of cases – Table 3, Fig. 5).

пластинкою та слизовою оболонкою ВЩП. Із кортикальною пластинкою ВЩП найчастіше контактує 25-й корінь зуба – у 38 осіб (59,4% випадків), а найрідше 23-й корінь зуба – у 6 осіб (9,4% випадків). 26-й та 27-й корені зубів контактують – по 21 особі кожен (32,8% випадків), а 28-й, що є досить рідко при інших формах, контактує із кортикальною пластинкою трикутної форми ВЩП у 20 осіб (31,2% випадків). Найрідший контакт спостерігався 24-х коренів зубів, а саме у 13 осіб (20,3% випадків). Зі слизовою оболонкою найчастіше контактує корінь 27-го зуба – у 37 осіб (57,8% випадків) та корінь 26-го зуба – у 32 осіб (50% випадків). Корені 25-го та 28-го зубів контактують у 7 та 15 осіб відповідно (10,9 та 23,4% випадків) – табл. 3, рис. 5.

Цікавим було виявлення саме того факту, що навіть 23-й корінь зуба контактує з ВЩП, що часто пропускають клініцисти, вважаючи, що саме 23-й і 24-й корені зубів рідко контактують з ВЩП. Проте наше дослідження довело, що саме у сагітальній проекції КПКТ чітко зафіксовано у 6 осіб контакт 23-го кореня зуба, та у 13 осіб контактує з ВЩП 24-й корінь зуба ВЩЗР.

У сагітальній проекції КПКТ найчастіший контакт з кортикальною пластинкою лівої ВЩП спостерігаємо при трикутній формі ВЩП, а саме – пазуха контактує з 25-м коренем зуба аж у 38 осіб (59,4% випадків), а з 26-м, 27-м та 28-м коренями зубів – у 21, 21 та 20 осіб відповідно (32,8%, 32,8% та 31,2% випадків).

Найрідший контакт з кортикальною пластинкою ВЩП спостерігаємо при круглій формі ВЩП, а саме ВЩП взагалі не контактує з 23-м, 24-м та 28-м коренями зубів та контактує з 26-м та 27-м коренями зубів – лише по 1 особі кожен (33,3% випадків) – табл. 3, рис. 5, 6.

Що стосується контактів зі слизовою оболонкою лівої ВЩП у сагітальній проекції КПКТ, то найчастіший контакт спостерігаємо при трикутній формі ВЩП – у 37 осіб (51,8% випадків) контакт припадає на 27-й корінь зуба та у 32 осіб (50% випадків) – на 26-й корінь зуба. Найрідше контакт зі слизовою оболонкою ВЩП спостерігаємо при квадратній, круглій та прямокутній формі ВЩП, а саме: ВЩП взагалі не контактує з 23-м, 24-м та 28-м коренями зубів та контактує з 25-м та 26-м – лише по 1 особі кожен – табл. 3, рис. 5, 6.

КПКТ вважається надійним методом для поставлених цілей цього дослідження. За допомогою цього методу можна чітко оцінити товщину слизової оболонки пазухи, що є неймовірно важливим для лікарів-лорингологів та стоматологів. Етіологічні фактори пов'язані з певними видами подразнення, такими як одонтогенні кісти, поліпозні розростання слизової, запалення, також можна візуалізувати за допомогою КПКТ. В той самий час легке потовщення слизової верхньощелепної пазухи є нормальним явищем у безсимптомних пацієнтів, але потовщення понад 3 мм може бути асоційоване з відповідною патологією пазухи, що слід враховувати для вибору тактики лікування [43].

Аналізуючи контакти коренів зубів із відповідною формою правої ВЩП у сагітальній проекції було з'ясовано, що при будь-якій формі пазухи відсутній контакт 13-го кореня зуба зі слизовою оболонкою та 13-го, 14-го коренів зубів із кортикальною пластинкою при квадратній, круглій та прямокутній формі ВЩП.

Проте, слід зауважити, що саме кругла форма ВЩП зустрічається найрідше у осіб зрілого віку з обстеженої

In the rectangular shape, the contact with the cortical plate of the MS is the most common for the 26th root of the tooth of the maxillary dental arch – in 8 people (77.8% of cases). The contacts of the 23rd, 24th and 27th roots of the teeth with the cortical plate of the MS are the least common – 1 person (22.2% of cases) per each, while the contacts of the 25th and 28th roots of the teeth with the cortical plate were observed in 2 people (22.2% of cases). The roots of the 23rd, 24th and 28th teeth do not come into contact with the mucous membrane of the rectangular shape of the MS at all, the roots of the 25th and 26th teeth – only in 1 person each (11.1% of cases). However, the 27th root of the tooth is in contact with the mucous membrane of the rectangular shape of the MS in 7 people (77.8% of cases) – Table. 3, Fig. 5.

In the triangular shape of the MS in the sagittal plane, the contacts with the cortical plate and the mucous membrane of the MS were most often observed. The cortical plate of the MS is most often in contact with the 25th root of the tooth – in 38 people (59.4% of cases), and least often is the 23rd root of the tooth – in 6 people (9.4% of cases). The 26th and 27th roots of the teeth are in contact – 21 people each (32.8% of cases), while the 28th one, which is quite rare in other shapes, is in contact with the cortical plate of the triangular shape of the MS in 20 people (31.2 % of cases). The rarest contact was observed in 24 roots of teeth, that is in 13 people (20.3% of cases). The root of the 27th tooth is most often in contact with the mucous membrane – in 37 people (57.8% of cases) and the root of the 26th tooth – in 32 people (50% of cases). The roots of the 25th and 28th teeth are in contact in 7 and 15 people, respectively (10.9 and 23.4% and cases) – Table. 3, Fig. 5.

It was interesting to discover the fact that even the 23rd root of the tooth is in contact with the MS, which is often missed by clinicians, believing that it is the 23rd-24th roots of the teeth that rarely come into contact with the MS. However, our study has proved that it is in the sagittal plane of CBCT that the contact of the 23rd root of the tooth is clearly recorded in 6 people, and, in 13 people, the 24th root of the tooth of the maxillary dental arch is in contact with the MS.

In the sagittal plane of CBCT, the most frequent contact with the cortical plate of the left MS is observed in the triangular shape of the MS, namely – the sinus is in contact with the 25th root of the tooth in 38 people (59.4% of cases), and with the 26th, 27th and 28th tooth roots – in 21, 21 and 20 people, respectively (32.8%, 32.8% and 31.2% of cases).

The rarest contact with the cortical plate of the MS is observed in the round shape of the MS, i.e. the MS does not come into contact with the 23rd, 24th and 28th roots of the teeth and it comes into contact with the 26th and 27th roots of the teeth – only 1 person per each (33.3% of cases) – Table. 3, Fig. 5, 6.

Regarding the contacts with the mucous membrane of the left MS in the sagittal plane of CBCT, the most common contact is observed in the triangular shape of the MS – in 37 people (51.8% of cases) contact is on the 27th root of the tooth and 32 in people (50% of cases) – on the 26th root of the tooth. The least frequent contact with the MS mucous membrane is observed in the square, round and rectangular shape of the MS, i.e.: the MS does not come into contact with the 23rd, 24th and 28th roots of the teeth and it comes into contact with the 25th and 26th – only 1 person each – Table. 3, Fig. 5, 6.

CBCT is considered as a reliable technique for the purposes of this study. Using this method, one can clearly assess the thickness of the sinus mucosa, which is

групи пацієнтів – від 2,9 до 8,8% випадків з усієї досліджуваної групи.

При формі ВЩП «трапеція» найчастіший контакт зі слизовою оболонкою ВЩП у сагітальній проекції спостерігаємо у 17-го кореня зуба – у 5 осіб (62,5% випадків) – табл. 4, рис. 7.

Контакт зі слизовою оболонкою ВЩП 14-го, 15-го, 16-го та 18-го коренів зубів ВЩЗР спостерігаємо у 1 особи (12,5% випадків), 2 осіб (25% випадків), 3 осіб (37,5% випадків) та 1 особи (12,5% випадків) відповідно. Що стосується контактів з кортикальною пластинкою ВЩП коренів зубів при формі «трапеція», то найчастіше спостерігали контакт 18-го кореня зуба ВЩЗР, а саме у 4 осіб (50% випадків), 14-й, 15-й та 16-й корені зубів контактують порівну – по 3 особи (37,5% випадків), а 13-й та 17-й корені зубів – по 2 особи (25% випадків) – табл. 4, рис. 7.

Вважаємо доцільним акцентувати увагу на контактуванні 18-го кореня зуба з ВЩП у сагітальній проекції у 4 осіб (50% випадків), оскільки це дуже важливо прийняти до уваги лікарям для планування операцій та інших діагностичних утручань.

При квадратній та круглій формі у сагітальній проекції відсутній контакт як з кортикальною пластинкою ВЩП, так і зі слизовою оболонкою 13-го та 14-го коренів зубів.

При квадратній формі ВЩП також відсутній контакт з кортикальною пластинкою 16-го кореня зуба та лише у 1 особи наявний контакт 18-го кореня зуба (50% випадків). По 2 особи мали контакти коренів зубів з кортикальною пластинкою ВЩП 15-го та 17-го зубів, що дорівнювало 100% таких виявлених випадків. Зі слизовою оболонкою ВЩП при її квадратній формі контактує лише корінь 16-го зуба (50% випадків) табл. 4, рис. 7.

При круглій формі контакт з кортикальною пластинкою спостерігається лише для кореня 16-го зуба (50% випадків), а зі слизовою оболонкою – контакти рівномірно розподіляються на 16-й та 17-й корені зубів – по 1 особі (50% випадків) та у 2 осіб (100% випадків) контактує 15-й корінь зуба (табл. 4, рис. 7).

При овальній формі ВЩП – найчастіший контакт зі слизовою оболонкою припадає на 16-й та 17-й корінь

incredibly important for laryngologists and dentists. The etiological factors associated with certain types of irritation, such as odontogenic cysts, polyposis, inflammation, can also be visualized by means of CBCT. At the same time, mild thickening of the maxillary sinus mucosa is normal in asymptomatic patients, but thickening of more than 3 mm may be associated with specifiC sinus pathology, which should be considered when choosing the treatment strategy [43].

Analyzing the contacts of tooth roots with the specific shape of the right MS in sagittal plane, it has been found that in any shape of sinus, there is no contact of the 13th tooth root with the mucous membrane and the one of the 13th, 14th tooth roots with the cortical plate in square, round and rectangular shapes of the MS.

However, it is worth pointing out that the round shape of the MS is the least common in adults from the examined group of patients – from 2.9 to 8.8% of cases from the entire study group.

In case of the «trapezoidal» shape of the MS, the most frequent contact with the MS mucous membrane in the sagittal plane is observed in the 17th root of the tooth – in 5 people (62.5% of cases) – Table. 4, Fig. 7.

The contact with the mucous membrane of the MS of the 14th, 15th, 16th and 18th roots of the teeth of the maxillary dental arch is observed in 1 person (12.5% of cases), 2 people (25% of cases), 3 people (37.5% cases) and 1 person (12.5% of cases), respectively. Regarding the contacts with the cortical plate of the tooth root MS in the «trapezoidal» shape, the contact of the 18th root of the tooth of the maxillary dental arch was most often observed, i.e. in 4 people (50% of cases), the 14th, 15th and 16th roots of the teeth contact equally – 3 people (37.5% of cases) per each, while the 13th and 17th roots of the teeth – 2 people (25% of cases) per each – Table. 4, Fig. 7.

We consider it reasonable to focus on the contact of the 18th root of the tooth with the MS in the sagittal shape in 4 people (50% of cases), since it is very important to take into account when planning surgeries and other diagnostic interventions.

In the square and round shape in the sagittal plane, there is no contact with the cortical plate of the MS as well as with the mucous membrane of the 13th and 14th roots of the teeth.

Таблиця 4. Можливі варіанти контактів коренів зубів верхньощелепного зубного ряду із правою верхньощелепною пазухою у сагітальній проекції КПКТ
Table 4. Possible variations of contacts of the tooth roots of the maxillary dental arch with the right maxillary sinus in the sagittal plane of CBCT

Контакт із коренями зубів ВЩЗР Contact with tooth roots of the maxillary dental arch	Контакт коренів зубів ВЩЗР із кортикальною пластинкою ВЩП, кількість / % Contact of tooth roots of the maxillary dental arch with MS cortical plate, amount / %						Контакт коренів зубів ВЩЗР зі слизовою оболонкою ВЩП, кількість / % Contact of tooth roots of the maxillary dental arch with MS mucous membrane, amount/ %					
Форма ВЩП MS shape	13	14	15	16	17	18	13	14	15	16	17	18
Трапецієвидна форма ВЩП Trapezoidal shape of MS	2/25	3/37,5	3/37,5	3/37,5	2/25	4/50	0/0	1/12,5	2/25	3/37,5	5/62,5	1/12,5
Квадратна форма ВЩП Square shape of MS	0/0	0/0	2/100	0/0	2/100	1/50	0/0	0/0	0/0	1/50	0/0	0/0
Кругла форма ВЩП Round shape of MS	0/0	0/0	0/0	1/50	0/0	0/0	0/0	0/0	2/100,0	1/50	1/50	0/0
Овальна форма ВЩП Oval shape of MS	2/8,3	3/12,5	8/33,3	7/29,2	7/29,2	4/16,7	0/0	1/ 4,2	3/12,5	13/54,2	11/45,8	4/16,7
Прямокутна форма ВЩП Rectangular shape of MS	0/0	0/0	11/78,6	6/42,9	6/42,9	8/57,1	0/0	0/0	0/0	7/50	8/57,1	2/14,3
Трикутна форма ВЩП Triangular shape of MS	5/9,6	8/15,4	30/57,7	17/32,7	16/30,8	17/32,7	0/0	0/0	9/17,3	21/40,4	28/53,8	12/23,1

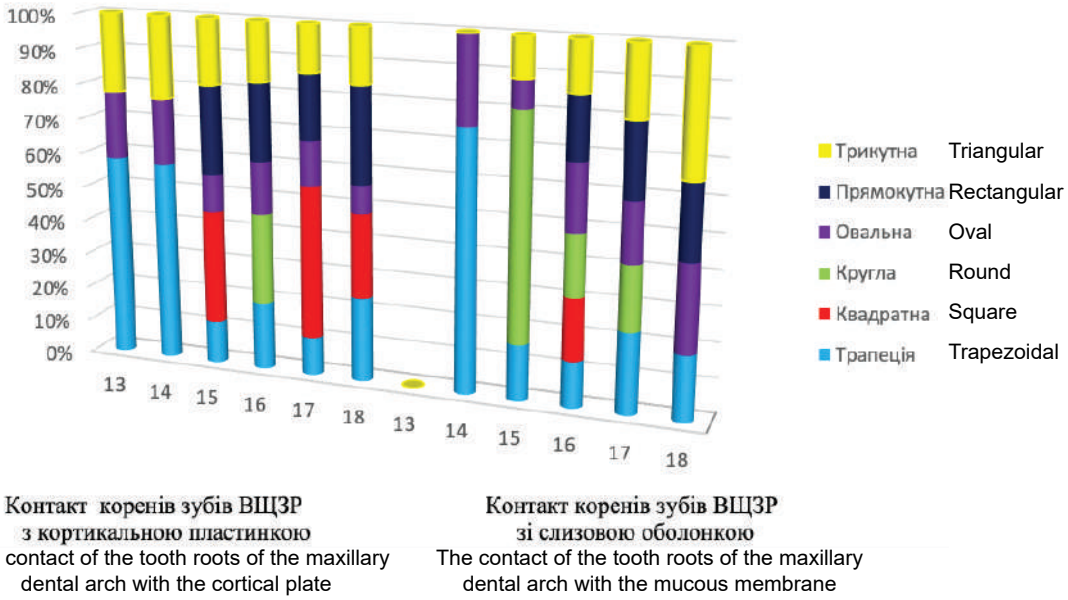


Рис. 7. Вплив форми правої верхньощелепної пазухи на контакти з коренями зубів у сагітальній проекції КПКТ
Fig. 7. Impact of the shape of the right maxillary sinus on the contacts with the tooth roots in the CBCT sagittal plane

зуба – у 13 та 11 осіб відповідно (54,2% та 45,8% випадків), найрідше – на 14-й корінь зуба – у 1 особи (4,2% випадків). 15-й та 18-й корені зубів ВЩЗР контактують зі слизовою оболонкою ВЩП овальної форми у 3 (12,5% випадків) та 4 осіб (16,7% випадків) відповідно. Контактування коренів зубів з кортикальною пластинкою ВЩП рівномірно розповсюджується на 16-й та 17-й корені зубів – по 7 осіб (29,2% випадків). 13-й, 14-й, 15-й та 18-й корені зубів ВЩЗР контактують з кортикальною пластинкою ВЩП овальної форми у 2 (8,3% випадків), 3 (12,5% випадків), 8 (33,3% випадків) та 4 осіб (16,7% випадків) відповідно (табл. 4, рис. 7).

При прямокутній формі контакти 13-го, 14-го коренів зубів відсутні як з кортикальною пластинкою ВЩП, так і зі слизовою оболонкою. Також відступній контакт зі слизовою оболонкою 15-го кореня зуба. Контактування з кортикальною пластинкою є найчастішим для 15-го кореня зуба ВЩЗР – у 11 осіб (78,6% випадків). Контакт 16-го та 17-го коренів зубів з кортикальною пластинкою ВЩП зустрічається по 6 осіб (42,9% випадків), а контакт 18-го кореня зуба – у 8 осіб (58,1% випадків)

Зі слизовою оболонкою прямокутної форми ВЩП контактують корені 16-го, 17-го та 18-го коренів зубів – у 7, 8 та 2 осіб (50, 57,1 та 14,3% випадків) табл. 4, рис. 7.

Для трикутної форми ВЩП у сагітальній проекції контакти коренів зубів спостерігали найчастіше з усіх форм. Із кортикальною пластинкою найчастіше контактував корінь 15-го зуба – у 30 осіб (57,7% випадків). 16-й та 18-й корені зубів контактували з кортикальною пластинкою по 17 осіб кожен (32,7% випадків), а 13-й, 14-й та 17-1 корені зубів – у 5, 8 та 16 осіб відповідно (9,6, 15,4 та 30,8% випадків).

Зі слизовою оболонкою ВЩП найчастіше контактував 17-й корінь зуба – у 28 осіб (53,8% випадків). Досить часто зустрічався контакт 16-го та 18-го коренів зубів – у 21 та 12 осіб відповідно (40,4 та 23,1% випадків).15-й корінь зуба контактував зі слизовою оболонкою у 9 осіб (17,3% випадків). 13-й та 14-й корені зубів жодного разу не контактували зі слизовою оболонкою трикутною форми ВЩП (табл. 4, рис. 7, 8).

In the square form of the MS there is also no contact with the cortical plate of the 16th root of the tooth and only 1 person has contact of the 18th root of the tooth (50% of cases). Two people had contacts of tooth roots with the cortical plate of the 15th and 17th teeth, which was equal to 100% of such detected cases. Only the root of the 16th tooth (50% of cases) is in contact with the mucous membrane of the MS in its square shape. Table 4, Figure 7.

In the round shape, the contact with the cortical plate is observed only for the root of the 16th tooth (50% of cases), while with the mucous membrane, the contacts are evenly distributed on the 16th and 17th root of the teeth – 1 person (50% of cases) and in 2 people (100% of cases) the 15th root of the tooth is in contact (Table 4, Fig. 7).

In case of the oval form of the MS, the most frequent contact with the mucous membrane occurs on the 16th and 17th root of the tooth – in 13 and 11 people, respectively (54.2% and 45.8% of cases), least often – on the 14th root of the tooth in 1 person (4.2% of cases). The 15th and 18th roots of the teeth of the maxillary dental arch are in contact with the mucous membrane of the MS of the oval shape in 3 (12.5% of cases) and 4 people (16.7% of cases), respectively. The contact of the roots of the teeth with the cortical plate of the MS is evenly distributed on the 16th and 17th roots of the teeth – 7 people (29.2% of cases) each. The 13th, 14th, 15th and 18th roots of the teeth of the maxillary dental arch are in contact with the cortical plate of the MS of the oval shape in 2 (8.3% of cases), 3 (12.5% of cases), 8 (33.3%) cases) and 4 people (16.7% of cases), respectively (Table 4, Fig. 7).

In case of the rectangular shape, the contacts of the 13th, 14th roots of teeth are absent with a cortical plate of the MS as well as with the mucous membrane. There is no contact with the mucous membrane of the 15th root of the tooth either. The contact with the cortical plate is the most common for the 15th root of the tooth of the maxillary dental arch – in 11 people (78.6% of cases). The contact of the 16th and 17th roots of the teeth with the cortical plate of the MS occurs in 6 people (42.9% of cases), while the contact of the 18th root of the tooth – in 8 people (58.1% of cases).

The roots of the 16th, 17th and 18th roots of the teeth are in contact with the mucous membrane of the rectan-

У сагітальній проекції КПКТ найрідше спостерігався контакт із коренями зубів при квадратній та круглій формі ВЩП. При квадратній формі ВЩП 13-й та 14-й корені зубів взагалі не контактують з її кортикальною пластинкою, а зі слизовою оболонкою відсутній контакт усіх коренів зубів, крім 16-го, при чому лише у 1 особи. Що ж стосується круглої формі ВЩП – контакт з кортикальною пластинкою відсутній у всіх коренів зубів крім 16-го (у 1 особи), а зі слизовою оболонкою контактування відсутнє у 13-го, 14-го та 18-го кореня зубів та присутнє у 16-го та 17-го кореня зуба – по 1 особі (табл. 4, рис. 7, 8).

Наше дослідження мало на меті встановити взаємозв'язок між формою верхньощелепних пазух та можливими контактами коренів зубів верхньощелепного зубного ряду у здорових осіб зрілого віку без гострих патологічних станів ВЩП та можна стверджувати, що КПКТ показала значно вищу надійність у постановці та верифікації діагнозу, ніж при 2D рентгенографії.

gular shape of the MS in 7, 8 and 2 people (50, 57.1 and 14.3% of cases) Table 4, Fig. 7.

For the triangular shape of the MS in a sagittal plane, the contacts of roots of teeth were observed most often in all forms. The root of the 15th tooth most often came into contact with the cortical plate – in 30 people (57.7% of cases). The 16th and 18th roots of the teeth were in contact with the cortical plate – 17 people each (32.7% of cases), and the 13th, 14th and 17-1 roots of the teeth – in 5, 8 and 16 people, respectively (9.6, 15.4 and 30.8% of cases).

The 17th root of the tooth most often came into contact with the MS mucosa – in 28 people (53.8% of cases). The contact of the 16th and 18th roots of teeth was quite common – in 21 and 12 people, respectively (40.4 and 23.1% of cases). The 15th root of the tooth was in contact with the mucous membrane in 9 people (17.3% of cases). The 13th and 14th roots of the teeth were never in contact with the mucous membrane of the triangular shape of the MS (Table 4, Fig. 7, 8).

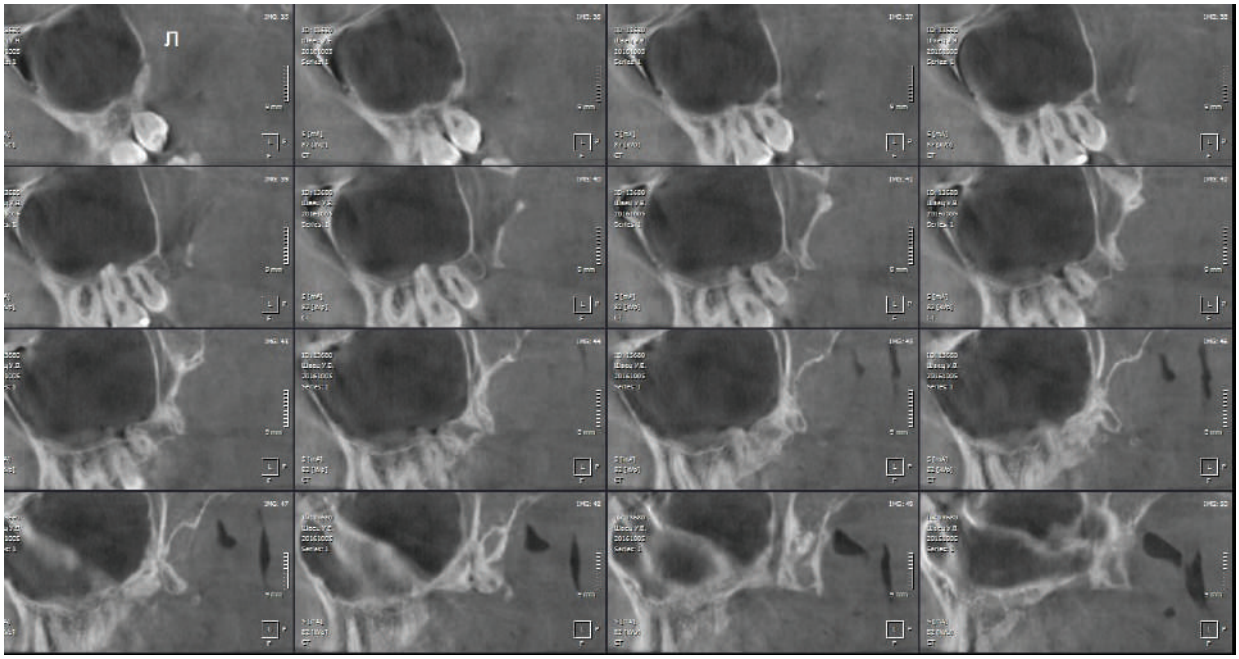


Рис. 8. Сагітальна проекція КПКТ чоловіка, 24 роки, з найбільшою кількістю контактування коренів зубів ВЩЗР як зі слизовою оболонкою, так і з кортикальною пластинкою ВЩП трикутної форми
Fig. 8. Sagittal plane of CBCT of a 24-year-old man with the greatest amount of contacts of the tooth roots of the maxillary dental arch both with a mucous membrane, and with a cortical plate of the MS of the triangular shape

Знання анатомічних взаємозв'язків між верхньощелепною пазухою та коренями зубів ВЩЗР допоможе не лише у плануванні подальших методів лікування та діагностики, а й дозволить уникнути багатьох вірогідних ускладнень, пов'язаних з відповідними оперативними втручаннями на самій ВЩП.

In the sagittal plane of CBCT, the contact with the roots of the teeth was hardly observed in the square and round shape of the MS. In the square shape of the MS, the 13th and 14th roots of the teeth do not come into contact with its cortical plate at all, and with the mucous membrane there is no contact of all tooth roots, except the 16th, in 1 person only. Regarding the round shape of the MS, there is no contact with the cortical plate in all tooth roots, except the 16th one (in 1 person), and with the mucous membrane the contact is absent in the 13th, 14th and 18th root of the teeth and is present in 16th and 17th root of the tooth – 1 person per each (Table 4, Fig. 7, 8).

The study was aimed to establish the relationship bet-ween the shape of the maxillary sinuses and possible contact of the tooth roots of the maxillary dental arch in healthy adults without acute pathological conditions of the MS, so it could be affirmed that CBCT showed significantly higher reliability in diagnosis and its verification than 2D radiography.

Knowing the anatomical relationships between the maxillary sinus and the tooth roots of the maxillary dental arch will not only help in planning further treatment and diagnosis, but also make it possible to avoid many potential complications associated with the certain surgical interventions on the MS itself.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведених досліджень дозволили простежити низку закономірностей впливу форми верхньощелепної пазухи на контактування коренів зубів із нею. Встановлений чіткий взаємозв'язок форми ВЩП із контактуванням відповідних коренів зубів із нею, а саме контакт кортикальної пластинки ВЩП найчастіше простежується із 16-м та 26-м коренями зубів, а слизової оболонки ВЩП – із 17-м та 27-м коренями зубів верхньощелепного зубного ряду.

2. Встановлено, що при будь-якій формі пазухи у фронтальній проекції на всіх досліджуваних комп'ютерних томограмах ВЩП не було виявлено жодного контакту коренів 13-го, 23-го і 24-го зубів верхньощелепного зубного ряду (ВЩЗР) зі слизовою оболонкою верхньощелепної пазухи. Також не було виявлено жодного контакту кореня 14-го зуба зі слизовою оболонкою ВЩП при круглій, овальній, прямокутній та трикутній її формі.

3. Після детального аналізу комп'ютерних томограм ВЩП у фронтальній проекції КПКТ було виявлено, що найчастіший контакт з кортикальною пластинкою ВЩП спостерігаємо при трикутній, трапецієвидній та прямокутній формі ВЩП, а найрідший – при овальній, квадратній та круглій формі ВЩП. Контакт зі слизовою оболонкою ВЩП найчастіший при трапецієвидній та трикутній формі ВЩП, а найрідший – при прямокутній та квадратній формі ВЩП.

4. При аналізі комп'ютерних томограм ВЩП у сагітальному зрізі було встановлено, що при будь-якій формі пазухи відсутній контакт кореня 23-го зуба ВЩЗР зі слизовою оболонкою та вкрай рідко виявляється контакт кореня 24-го зуба, а саме лише при овальній формі ВЩП. При круглій формі ВЩП, як і з кортикальною пластинкою, так і зі слизовою оболонкою, не відзначалося жодного контакту 23-го, 24-го та 28-го коренів зубів.

5. Вдалось встановити, що у сагітальній проекції КПКТ найчастіший контакт з кортикальною пластинкою ВЩП спостерігаємо при трикутній формі ВЩП, а найрідший – при круглій.

6. При аналізі контактів коренів зубів із відповідною формою ВЩП у сагітальній проекції було з'ясовано, що при будь-якій формі пазухи відсутній контакт 13-го кореня зуба зі слизовою оболонкою та 13-го, 14-го коренів зубів із кортикальною пластинкою при квадратній, круглій та прямокутній формі ВЩП.

7. Для трикутної форми ВЩП у сагітальній проекції контакти коренів зубів спостерігали найчастіше з усіх форм. Із кортикальною пластинкою найчастіше контактував корінь 15-го зуба – у 30 осіб (57,7% випадків). 16-й та 18-й корені зубів контактували з кортикальною пластинкою по 17 осіб кожен (32,7% випадків).

8. У сагітальній проекції КПКТ найрідше спостерігався контакт із коренями зубів при квадратній та круглій формі ВЩП. При квадратній формі ВЩП 13-й та 14-й корені зубів взагалі не контактують з її кортикальною пластинкою, а зі слизовою оболонкою відсутній контакт усіх коренів зубів, крім 16-го. Що ж стосу-

CONCLUSIONS

1. The results of the study have made it possible to trace a number of patterns of the influence of the maxillary sinus shape on the contact of the tooth roots with it. There is a clear relationship between the shape of the MS with the contact of the certain tooth roots with it, i.e. the contact of the cortical plate of the MS is most frequently observed with the 16th and 26th roots of the teeth, while the mucous membrane of the MS – with the 17th and 27th tooth roots of the maxillary dental arch.

2. It has been established that in any shape of the sinus, the frontal plane on all studied computed tomograms of the maxillary sinuses show no contact of the roots of the 13th, 23rd and 24th teeth of the maxillary dental arch with the maxillary sinus mucosa. No contact of the root of the 14th tooth with the MS mucosa of was detected in its round, oval, rectangular and triangular shapes either.

3. Due to a detailed analysis of computed tomography of the MS in the frontal plane of CBCT, it has been found that the most frequent contact with the MS cortical plate is observed in triangular, trapezoidal and rectangular shape of the MS, and the rarest one – in oval, square and round shape of the MS. The contact with the MS mucosa is most common in the trapezoidal and triangular shape of the MS, while the rarest one – in the rectangular and square shape of the MS.

4. When analyzing computed tomography of the MS in sagittal section, it was found that in any form of sinus there was no contact of the root of the 23rd tooth of the maxillary dental arch with the mucous membrane and the contact of the root of the 24th tooth was extremely rare, especially in case of the oval shape of the MS. In the round shape of the MS, both with the cortical plate and with the mucous membrane, no contact of the 23rd, 24th and 28th roots of the teeth was observed.

5. It has been established that in the sagittal plane of CBCT the most frequent contact with the cortical plate of the MS is observed in the triangular shape of the MS while the rarest one – in the round shape.

6. When analyzing the contacts of tooth roots with the specific shape of the MS in sagittal plane, it was found that in any shape of the sinus there was no contact of the 13th root of the tooth with the mucous membrane and the 13th, 14th roots of the teeth with the cortical plate in square, round and rectangular shape of the MS.

7. For the triangular shape of the MS in the sagittal plane, the contacts of tooth roots were observed most often in all forms. The root of the 15th tooth most often came into contact with the cortical plate – in 30 people (57.7% of cases). The 16th and 18th roots of the teeth were in contact with the cortical plate – 17 people each (32.7% of cases).

8. In the sagittal plane of CBCT, the contact with the roots of the teeth was rarely observed in the square and round shape of the MS. In the square shape of the MS, the 13th and 14th roots of the teeth do not come into contact with its cortical plate at all, while there is no contact with the mucous membrane of all the roots of the teeth, except for the 16th one. Regarding the round shape of

ється круглої формі ВЩП – контакт з кортикальною пластинкою відсутній в усіх коренів зубів крім 16-го, а зі слизовою оболонкою контактування відсутнє у 13-го, 14-го та 18-го кореня зубів.

the MS, the contact with the cortical plate is absent in all roots of the teeth except the 16th, and with the mucous membrane the contact is absent in the 13th, 14th and 18th root of the teeth.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Andreichyn I. M., Mikhniov V. A. Current concepts of maxillitis pathogenesis and morphogenesis (a literature review). *Zaporozhye medical journal*. 2018. Т. 20(2). С. 265–269. DOI: https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.2.125358
2. Байдик О.Д., Логвинов С.В., Зубарев С.Г., Сысолятин П.Г., Гурин А.А. Строение слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи в норме и при одонтогенныхперфоративных синуситах. *Морфология*. 2011. Т. 139(2). С. 49–54.
3. Лупир М. В. Анатомічніособливостілобових та верхньощелепних пазух. *Клінічнаанатомія та оперативна хірургія.* 2013. Вып. 12(2). С. 69–72.
4. Бамбуляк А. В. Сучасний погляд на особливостібудови і топографо-анатомічні взаємовідношення стіноклобових пазух ізсуміжними структурами людей зрілоговіку. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. Т. 13, № 2. С. 185–189.
5. Барсуков М. П. Морфоклінічні аспекти верхньощелепних пазух. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2013. Вып. 12, № 3. С. 64–69.
6. Клёнкина Е.И. Дифференциально-диагностические аспекты латентных одонтогенных и хронических риногенных верхнечелюстных синуситов [*автореферат диссертации*]. Санкт-Петербург: ФГВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». 2011. 20 с.
7. Akhlaghi M., Bakhtavar K., Kamali A., Maarefdoost J., Sheikhazadi A., Mousavi F. et al. The diagnostic value of anthropometric indices of maxillary sinuses for sex determination using CT-scan images in Iranian adults: A cross-sectional study. *Journal of forensic and legal medicine.* 2017. Vol. 49. P. 94–100. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.05.017
8. Yanagisawa E., Smith H. W. Radiology of the normal maxillary sinus and related structures. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1976. Vol. 9(1). P. 55–81.
9. McDonell D., Esposito M., Todd M. E. With 4 figures Printed in Great Britain teaching model to illustrate the variation in size and shape of the maxillary sinus. *Journal of anatomy.* 1992. Vol. 181. P. 377–380.
10. Warwick R., Willams P. L. Gray's Anatomy. *35th ed. London*: *Longman*; 1973. P. 305–307.
11. Killey H. C., Kay L. W. The Maxillary Sinus and its Dental Implications. *Dental Practitioner Handbook*. 1975. № 18.
12. Last R. J. Anatomy, Regional and Applied. *4th ed. London: J. and A. Churchill*. 1966. P. 603–604.
13. Turner A. L. Some points in the anatomy of the antrum of Highmore. *Dental Record.* 1902. Vol. 22. P. 255–260.
14. Nikitiuk D. B. Forms and factor of the variability of paranasal sinuses. *Archive of anatomy, histology and embryology*. 1983. Vol. 85(9). P. 60–67.
15. Макар Б. Г., Процак Т. В., Піц В. А. Рентгенанатомія верхньощелепних пазух у дорослих людей. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2009. Т. 8(1). С. 71–73.
16. Никитенко В. В., Иорданишвили А. К. Возрастные изменения верхнечелюстного синуса и его стенок у людей старших возрастных групп. *Институт стоматологии*. 2013. Т. 1(58). С. 80–81.
17. Панькевич А.І., Лобурець В.В., Колісник І.А., Гоголь А.М. Оцінка клініко-рентгенологічних особливостей верхньощелепної пазухи при плануванні дентальної імплантації. *London Review.of.Education. and.Science.* 2016. Т. 1(19). С. 972–982.
18. Прилуцький О. К. Морфофункціональна анатомія черепа. *Актуальні проблеми сучасно їмедицини.* 2013. Т. 13(2 (42)). С. 282–286.
19. Проць Г. Б., Пюрик В. П., Дудій П. Ф. Використання спіральної комп'ютерної томографії при плануванні дентальної імплантації. *Архів клінічної медицини.* 2014. Т. 1. С. 51–54.
20. Романьков И. А., Андреева И. В., Машихина Л. А., Виноградов А. А. Особенности проведения спиральной компьютерной томографии для изучения взаемоотношений верхнечелюстного синуса и корней зубов. *Український морфологічний альманах.* 2012. Т. 10, № 1. С. 78–80.
21. Романьков И.А. Морфологические взаимоотношения верхнечелюстной пазухи с корнями зубов верхней челюсти. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2012. Т. 7(1). С. 33–36.
22. Щербаков Д.А., Крюков А.И., Красножен В.Н., Хукуматшоев А.И., Каримова А.И. Некоторые морфометрические показатели верхнечелюстной пазухи в норме. *Вестник оториноларингологии.* 2017. Т. 82(4). С. 44–47. DOI: https://doi.org/10.17116/otorino201782444-47
23. Щербаков Д. А. Вариантная анатомия верхнечелюстной пазухи по данным компьютерной томографии с функцией 3D. *Морфология*. 2014. Т. 145(1). С. 43–46.
24. Ярова С.П., Яценко Е.А. Результаты эндоскопического исследования верхнечелюстных пазух при комплексном лечении больных с одонтогенным гайморитом с применением про- и пребиотиков. *Вісник стоматології.* 2014. Т. 1. С. 43–45.

REFERENCES

1. Andreichyn IM, Mikhniov VA. Current concepts of maxillitis pathogenesis and morphogenesis (a literature review). *Zaporozhye medical journal*. 2018;20(2):265–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.2.125358
2. Baidik OD, Logvinov SV, Zubarev SG, Sysolyatin PG, Gurin AA. The structure of the mucous membrane of the maxillary sinus in normal conditions and in odontogenic perforative sinusitis. *Morphology*. 2011;139(2):49–54. (In Russian).
3. Lupir MV. Anatomical features of the frontal and maxillary sinuses. *Clinical anatomy and operative surgery.* 2013;12(2):69–72. (In Ukrainian).
4. Bambulyak AV. Modern view of the features structure and topographic and anatomical relationships of the walls of the iliac sinuses with adjacent structures of people in adulthood. *Clinical and experimental pathology.* 2014;13(2):185–9. (In Ukrainian).
5. Barsukov MP. Morphoclinical aspects of maxillary sinuses. *Clinical anatomy and operative surgery.* 2013;12(3):64–9. (In Ukrainian).
6. Klenkina EI. Differential-diagnostic aspects of latent odontogenic and chronic rhinogenic maxillary sinusitis [*dissertation*]. St. Petersburg: Federal State Educational Institution of Higher Professional Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov». 2011;20. (In Russian).
7. Akhlaghi M, Bakhtavar K, Kamali A, Maarefdoost J, Sheikhazadi A, Mousavi F et al. The diagnostic value of anthropometric indices of maxillary sinuses for sex determination using CT-scan images in Iranian adults: A cross-sectional study. *Journal of forensic and legal medicine.* 2017;49:94–100. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.05.017
8. Yanagisawa E, Smith HW. Radiology of the normal maxillary sinus and related structures. *Otolaryngologic clinics of North America.* 1976;9(1):55–81. (In English).
9. McDonell D, Esposito M, Todd ME. With 4 figures Printed in Great Britain teaching model to illustrate the variation in size and shape of the maxillary sinus. *Journal of anatomy.* 1992;181:377–80. (In English).
10. Warwick R, Willams PL. Gray's Anatomy. *35th ed. London*: *Longman*; 1973;305–7. (In English).
11. Killey HC, Kay LW. The Maxillary Sinus and its Dental Implications. *Dental Practitioner Handbook*. 1975;18. (In English).
12. Last RJ. Anatomy, Regional and Applied. *4th ed. London: J. and A. Churchill*. 1966;603–4. (In English).
13. Turner AL. Some points in the anatomy of the antrum of Highmore. *Dental Record*. 1902;22:255–60. (In English).
14. Nikitiuk DB. Forms and factor of the variability of paranasal sinuses. *Archive of anatomy, histology and embryology.* 1983;85(9):60–7. (In English).
15. Makar BG, Protsak TV, Pitz VA. X-ray anatomy of the maxillary sinuses in adults. *Clinical anatomy and operative surgery*. 2009;8(1):71–3. (In Ukrainian).
16. Nikitenko VV, Iordanishvili AK. Age-related changes in the maxillary sinus and its walls in people of older age groups. *Institute of Dentistry.* 2013;1(58):80–1. (In Russian).
17. Pankevych AI, Loburets VV, Kolisnyk IA, Gogol AM. Evaluation of clinical and radiological features of the maxillary sinus when planning dental implantation.*London Review.of.Education.and.Science*.2016;1(19):972–82. (In Ukrainian).
18. Prylutsky OK. Morphofunctional anatomy of the skull. *Current problems of modern medicine.* 2013;13(2 (42)):282–6. (In Ukrainian).
19. Prots GB, Pyurik VP, Dudiy PF. The use of spiral computed tomography in the planning of dental implantation. *Archive of clinical medicine*. 2014;1:51–4. (In Ukrainian).
20. Romankov IA, Andreeva IV, Mashikhina LA, Vinogradov AA. Features of spiral computed tomography to study the relationship between the maxillary sinus and tooth roots. *Ukrainian morphological almanac.* 2012;10(1):78–80. (In Russian).
21. Romankov IA. Morphological relationship of the maxillary sinus with the roots of the teeth of the upper jaw. *Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine.* 2012;7(1):33–6. (In Russian).
22. Shcherbakov DA, Kryukov AI, Krasnozhen VN, Khukumatshoev AI, Karimova AI. Some morphometric parameters of the maxillary sinus are normal. *Otorhinolaryngology Bulletin.* 2017;82(4):44–7. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.17116/otorino201782444-47
23. Shcherbakov DA.Variant anatomy of the maxillary sinus according to computed tomography with 3D function. *Morphology*. 2014;145(1):43–6. (In Russian).
24. Yarova SP, Yatsenko EA. Results of endoscopic examination of the maxillary sinuses in the complex treatment of patients with odontogenic sinusitis using pro- and prebiotics. *Dentistry bulletin*. 2014;1:43–5. (In Russian).

25. Carmeli G., Artzi Z., Kozlovsky A., Segev Y., Landsberg R. Antral computerized tomography pre-operative evaluation: relationship between mucosal thickening and maxillary sinus function. *Clinical oral implants research*. 2011. Vol. 22(1). P. 78–82. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01986.x
26. Chan H. L., Suarez F., Monje A., Benavides E., Wang H. L. Evaluation of maxillary sinus width on cone-beam computed tomography for sinus augmentation and new sinus classification based on sinus width. *Clinical oral implants research.* 2014. Vol. 25(6). P. 647–652. DOI: https://doi.org/10.1111/clr.12055
27. Cohen O., Warman M., Fried M., Shoffel-Havakuk H., Adi M., Halperin D., Lahav Y. Volumetric analysis of the maxillary, sphenoid and frontal sinuses: A comparative computerized tomography based study. *Auris, Nasus, Larynx*. 2018. Vol. 45(1). P. 96–102. DOI: https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.03.003
28. Craiu C., Rusu M. C., Hostiuc S., Săndulescu M., Derjac-Aramă A.I. Anatomic variation in the pterygopalatine angle of the maxillary sinus and the maxillary bulla. *Anatomical science international.* 2017. Vol. 92(1). P. 98–106.
29. Danesh-Sani S. A., Movahed A., ElChaar E. S., Chong Chan K., Amintavakoli N. Radiographic Evaluation of Maxillary Sinus Lateral Wall and Posterior Superior Alveolar Artery Anatomy: A Cone-Beam Computed Tomographic Study. *Clinical implant dentistry and related research.* 2017. Vol. 19(1). P. 151–160. DOI: https://doi.org/10.1111/cid.12426
30. Deeb R., Malani P. N., Gill B., Jafari-Khouzani K., Soltanian-Zadeh H., Patel S., Zacharek M. A. Three-dimensional volumetric measurements and analysis of the maxillary sinus. *American journal of rhinology & allergy.* 2011. Vol. 25(3). P. 152–156. DOI: https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3605
31. Dobele I., Kise L., Apse P., Kragis G., Bigestans A. Radiographic assessment of findings in the maxillary sinus using cone-beam computed t omography. *Stomatologija.* 2013. Vol. 15(4). P. 119–122.
32. Dau M., Marciak P., Al-Nawas B., Staedt H., Alshiri A., Frerich B., Kämmerer P. W. Evaluation of symptomatic maxillary sinus pathologies using panoramic radiography and cone beam computed tomography-influence of professional training. *International journal of implant dentistry*. 2017. Vol. 3. 13 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s40729-017-0075-5
33. Erten O., Yılmaz B. N. Three-Dimension all magingin orthodontics. *Turkish journal of orthodontics.* 2018. Vol. 1(3). P. 86–94. DOI: https://doi.org/10.5152/TurkJOrthod.2018.17041
34. Hamdy R. M., Abdel-Wahed N. Three-dimension all in earand volum etricanalysis of maxillarys in uspneumatization. *Journal of advanced research.* 2014. Vol. 5(3). P. 387–395. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.06.006
35. Kiakojori A., Nasab S. P. M., Abesi F., Gholinia H. Radiographic assessment of maxillary sinus lateral wall thickness in edentulous posterior maxilla. *Electronic physician.* 2017. Vol. 9(12). P. 5948–5953. DOI: https://doi.org/10.19082/5948
36. Akhlaghi M., Bakhtavar K., Kamali A., Maarefdoost J., Sheikhazadi A., Mousavi F., SaberiAnary S. H., Sheikhazadi E. The diagnostic value of anthropometric indices of maxillary sinuses for sex determination using CT-scan images in Iranian adults: A cross-sectional study. *Journal of forensic and legal medicine.* 2017. Vol. 49. P. 94–100. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.05.017
37. Bornstein M. M., Seiffert C., Maestre-Ferrín L., Fodich I., Jacobs R., Buser D., von Arx T. An Analysis of Frequency, Morphology, and Locations of Maxillary Sinus Septa Using Cone Beam Computed Tomography. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 2016. Vol. 31(2). P. 280–287. DOI: https://doi.org/10.11607/jomi.4188
38. Carmeli G., Artzi Z., Kozlovsky A., Segev Y., Landsberg R. Antral computerized tomography pre-operative evaluation: relationship between mucosal thickening and maxillary sinus function. *Clinical oral implants research.* 2011. Vol. 22(1). P. 78–82. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01986.x
39. Черкес М. Б. Можливі варіанти контактів зубів верхньощелепного зубного ряду з верхньощелепними пазухами згідно з конусно-променевими комп'ютерними томограмами. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2019. Т. 19(1). С. 36–45.
40. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных програм Statistica. *Медицина* Сфера. 2002. 305 с.
41. Aliu A., Mohammad M.S., Sirajo B.S., Ibrahim A.M., Abdullahi Z.D. Classification of anatomical variants of maxillary sinus shapes and symmetry using computerized tomographic imaging. *African Journal of Emergency Medicine.* 2019. Vol. 6. P. 143–147. DOI: https://doi.org/10.4103/ssajm.ssajm_24_19
42. Fry R. R. et al. "Proximity of maxillary posterior teeth roots to maxillary sinus and adjacent structures using Denta scan®. *Indian journal of dentistry*. 2016. Vol. 7. P. 126–130. DOI: https://doi.org/10.4103/0975-962X.189339
43. Roque-Torres G. D., Ramirez-Sotelo L. R., Vaz S. L. A., de Almeidade Bóscolo S. M., Bóscolo F. N. As sociation bet ween max illarysin us pathologies and healthy teeth. *Brazilian journal of otorhinolaryngology.* 2016. Vol. 82. P. 33–38. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.11.004

25. Carmeli G, Artzi Z, Kozlovsky A, Segev Y, Landsberg R. Antral computerized tomography pre-operative evaluation: relationship between mucosal thickening and maxillary sinus function. *Clinical oral implants research.* 2011;22(1):78–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01986.x
26. Chan HL, Suarez F, Monje A, Benavides E, Wang HL. Evaluation of maxillary sinus width on cone-beam computed tomography for sinus augmentation and new sinus classification based on sinus width. *Clinical oral implants research.* 2014;25(6):647–52. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/clr.12055
27. Cohen O, Warman M, Fried M, Shoffel-Havakuk H, Adi M, Halperin D, Lahav Y. Volumetric analysis of the maxillary, sphenoid and frontal sinuses: A comparative computerized tomography based study. *Auris, Nasus, Larynx*. 2018;45(1):96–102. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.03.003
28. Craiu C, Rusu MC, Hostiuc S, Săndulescu M, Derjac-Aramă AI. Anatomic variation in the pterygopalatine angle of the maxillary sinus and the maxillary bulla. *Anatomical science international*. 2017;92(1):98–106. (In English).
29. Danesh-Sani SA, Movahed A, ElChaar ES, Chong Chan K, Amintavakoli N. Radiographic Evaluation of Maxillary Sinus Lateral Wall and Posterior Superior Alveolar Artery Anatomy: A Cone-Beam Computed Tomographic Study. *Clinical implant dentistry and related research.* 2017;19(1):151–60. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/cid.12426
30. Deeb R, Malani PN, Gill B, Jafari-Khouzani K, Soltanian-Zadeh H, Patel S, Zacharek MA. Three-dimensional volumetric measurements and analysis of the maxillary sinus. *American journal of rhinology & allergy.* 2011;25(3):152–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3605
31. Dobele I, Kise L, Apse P, Kragis G, Bigestans A. Radiographic assessment of findings in the maxillary sinus using cone-beam computed tomography. *Stomatologija*. 2013;15(4):119–22. (In English).
32. Dau M, Marciak P, Al-Nawas B, Staedt H, Alshiri A, Frerich B, Kämmerer PW. Evaluation of symptomatic maxillary sinus pathologies using panoramic radiography and cone beam computed tomography-influence of professional training. *International journal of implant dentistry.* 2017;3:13. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s40729-017-0075-5
33. Erten O, Yılmaz BN. Three-Dimension all magingin orthodontics. *Turkish journal of orthodontics.* 2018;1(3):86–94. (In English). DOI: https://doi.org/10.5152/TurkJOrthod.2018.17041
34. Hamdy RM, Abdel-Wahed N. Three-dimension all in earand volum etricanalysis of maxillarys in uspneumatization. *Journal of advanced research*. 2014;5(3):387–95. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.06.006
35. Kiakojori A, Nasab SPM, Abesi F, Gholinia H. Radiographic assessment of maxillary sinus lateral wall thickness in edentulous posterior maxilla. *Electronic physician*. 2017;9(12):5948–53. (In English). DOI: https://doi.org/10.19082/5948
36. Akhlaghi M, Bakhtavar K, Kamali A, Maarefdoost J, Sheikhazadi A, Mousavi F, SaberiAnary SH, Sheikhazadi E. The diagnostic value of anthropometric indices of maxillary sinuses for sex determination using CT-scan images in Iranian adults: A cross-sectional study. *Journal of forensic and legal medicine.* 2017;49:94–100. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.05.017
37. Bornstein MM, Seiffert C, Maestre-Ferrín L, Fodich I, Jacobs R, Buser D, von Arx T. An Analysis of Frequency, Morphology, and Locations of Maxillary Sinus Septa Using Cone Beam Computed Tomography. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2016;31(2):280–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.11607/jomi.4188
38. Carmeli G, Artzi Z, Kozlovsky A, Segev Y, Landsberg R. Antral computerized tomography pre-operative evaluation: relationship between mucosal thickening and maxillary sinus function. *Clinical oral implants research.* 2011;22(1):78–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01986.x
39. Cherkes MB. Possible variants of contacts of the teeth of the maxillary dentition with the maxillary sinuses according to conical-computed tomography. *Clinical anatomy and operative surgery.* 2019;19(1):36–45. (In Ukrainian).
40. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica software package. *Medicine* Sphere. 2002;305. (In Russian).
41. Aliu A, Mohammad MS, Sirajo BS, Ibrahim AM, Abdullahi ZD. Classification of anatomical variants of maxillary sinus shapes and symmetry using computerized tomographic imaging. *African Journal of Emergency Medicine*. 2019;6:143–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/ssajm.ssajm_24_19
42. Fry RR et al. Proximity of maxillary posterior teeth roots to maxillary sinus and adjacent structures using Denta scan®. *Indian journal of dentistry*. 2016;7:126–30. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/0975-962X.189339
43. Roque-Torres GD, Ramirez-Sotelo LR, Vaz SLA, de Almeidade Bóscolo SM, Bóscolo FN. As sociation bet ween max illarysin us pathologies and healthy teeth. *Brazilian journal of otorhinolaryngology.* 2016;82:33–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.11.004

Перспективи подальших досліджень / Prospects for further research

Доцільно у наступних дослідженнях визначити статеві відмінності можливих варіантів контактів коренів зубів верхньощелепного зубного ряду зі слизовою оболонкою та кортикальною пластинкою верхньощелепних пазух. Цікавим також вважаємо простежити вікові зміни можливих варіантів контактів коренів зубів ВЩЗР зі слизовою оболонкою та кортикальною пластинкою пазух, що однозначно допоможе лікарям-отоларингологам та стоматологам більш чітко будувати стратегічний план лікування пацієнта.

It is reasonable to define gender differences of possible variations of the maxillary tooth root contacts with maxillary sinus mucosa and cortical plate in further study. We also find it interesting to follow the age-related changes in possible upper jaw tooth root contacts with the mucous membrane and cortical plate of the sinuses, which will definitely help otolaryngologists and dentists more clearly build a strategic treatment plan for a patient.

Конфлікт інтересів / Conflict of interest

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

The author of the manuscript attest the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this paper with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of materials or who sponsored research.

Інформація про фінансування / Funding information

Фінансування видатками власного бюджету та частково Державного бюджету України.

Financed at own expense and partially by the State budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Черкес Мар'яна Богданівна – лікар-оториноларинголог, лікар-аудіолог комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня міста Львова»; аспірантка кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;
e-mail: maryana.cherkes@gmail.com
моб.: +38 (067) 55-88-550
Внесок автора: *статистична обробка даних, корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів використаних матеріалів дослідження.*

Cherkes Maryana Bohdanivna – MD, ENT-specialist, Audiologist. Municipal non-profit enterprise «Lviv City Children's Clinical Hospital»; PhD student. Operative Surgery with Topographic Anatomy Department. Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 69, Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;
e-mail: maryana.cherkes@gmail.com
ph: +38 (067) 55-88-550
Author's contribution: *statistical data processing, adjustment of the performed work, analysis of the obtained results of the applied research materials.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 01.06.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 20.09.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 29.09.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 51–62
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):51–62
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

CC BY
OPEN ACCESS

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.51-62
УДК: 615.849:616-089.843-006

Вплив γ-випромінювання та післяопераційного введення цисплатину на інкорпорацію кісткових алоімплантатів у щурів

Вирва О.Є.[1], ORCID: 0000-0003-0597-4472, e-mail: dr.olegvyrva@gmail.com
Головіна Я.О.[1], ORCID: 0000-0002-1605-9109, e-mail: dr.yanina.golovina@gmail.com
Ашукіна Н.О.[1], ORCID: 0000-0002-0478-7440, e-mail: nataliya.ashukina@gmail.com
Малик Р.В.[2], ORCID: 0000-0001-9070-4834, e-mail: dr.roman.malyk@gmail.com
Данищук З.М.[1], ORCID: 0000-0003-2968-3821, e-mail: zinada1962@gmail.com
[1]Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», Харків, Україна
[2]Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України України, Харків, Україна

Effects of gamma radiation and post-operative cisplatin injection on the incorporation of bone allografts in rats

Vyrva O.Ye.[1], ORCID: 0000-0003-0597-4472, e-mail: dr.olegvyrva@gmail.com
Holovina Ya.O.[1], ORCID: 0000-0002-1605-9109, e-mail: dr.yanina.golovina@gmail.com
Ashukina N.O.[1], ORCID: 0000-0002-0478-7440, e-mail: nataliya.ashukina@gmail.com
Malyk R.V.[2], ORCID: 0000-0001-9070-4834, e-mail: dr.roman.malyk@gmail.com
Danyshchuk Z.M.[1], ORCID: 0000-0003-2968-3821, e-mail: zinada1962@gmail.com
[1]Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
[2]Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ремоделювання кісткових алоімплантатів, стерилізація, γ-випромінювання, цисплатин, щури.

Для кореспонденції:

Головіна Яніна Олександрівна
Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», відділ кісткової онкології;
вул. Пушкінська, буд. 80, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: dr.yanina.golovina@gmail.com

© Вирва О.Є., Головіна Я.О., Ашукіна Н.О., Малик Р.В., Данищук З.М., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Реконструкція післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їхнього ураження пухлинами є актуальною проблемою, що потребує постійного вивчення. Кісткові алоімплантати часто використовують для цієї мети. Проте, на жаль, під час виготовлення вони частково втрачають міцність та остеоіндуктивні властивості, а їхня виживаність в онкологічних пацієнтів становить 40% через 10 років. Тому становить інтерес пошук більш досконалих методів обробки кісткових алоімплантатів, а також вивчення їхньої перебудови й інкорпорації в онкологічних хворих, стан організму яких змінений внаслідок променевої або хіміотерапії.
Мета роботи – дослідити структуру кісткової тканини після імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щурів алогенного кісткового матеріалу, стерилізованого за допомогою γ-випромінювання або шляхом просочування антибіотиком, та післяопераційного внутрішньоочеревинного введення цисплатину.
Матеріали та методи. Експеримент виконано на 20 самцях білих щурів (вік на початок експерименту 5–6 міс., маса тіла – 365,8 ± 6,4 г). Усім щурам виконали дірчастий дефект у дистальному метафізі стегнової кістки та заповнили його алогенним кістковим матеріалом, стерилізованим за допомогою γ–випромінювання (Контроль-1 та Дослід-1) або насиченням антибіотика (Контроль-2 та Дослід-2). Щурам контрольних груп через 14 днів після операції внутрішньоочеревинно вводили 2,0–2,4 мл розчину 0,9 % NaCl, дослідних – 2,5 мг/кг цисплатину. Гістологічний аналіз із гістоморфометрією виконано через 30 днів після операції.
Результати та їх обговорення. Через 30 діб після операції найменша кількість кісткової тканини (11,79%) утворилася в дефектах щурів групи Дослід-1, яким встановлено стерилізований за допомогою радіаційного γ-випромінювання алоімплантат на фоні внутрішньоочеревинного введення цисплатину. Дещо кращий показник виявився в групі Дослід-2 (стерилізація антибіотиком + цисплатин) – 31,64%. У контрольних групах (внутрішньоочеревинне введення 0,9% натрію хлориду) відносний обсяг кісткової тканини становив 16,7% (Контроль-1, радіаційне γ-випромінювання) і 58,09% (Контроль-2, антибіотик). Вміст сполучної тканини був найбільшим у групі Дослід-1 – 31,55%, а найменшим – у групі Контроль-2 – 12,79%.
Висновки. Визначено, що за умов використання для пластики метафізарних дефектів стегнової кістки щурів кісткових алоімплантатів відбувається їхня перебудова з утворенням кісткової та сполучної тканини. Проте відносний вміст цих тканин залежить від способу стерилізації алоімплантату і використання цитостатика. Зокрема, найбільший вміст кісткової тканини (58,09%) виявлено у разі застосування стерилізованого антибіотиком алоімплантату без уведення цитостатика, а наймен-

ший – у випадку заміщення дефекту алоімплантатом, стерилізованим за допомогою радіаційного γ-випромінювання, на фоні введення цитостатичного препарату.

Для цитування:

Вирва О.Є., Головіна Я.О., Ашукіна Н.О., Малик Р.В., Данищук З.М. Вплив γ-випромінювання та післяопераційного введення цисплатину на інкорпорацію кісткових алоімплантатів у щурів. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. 29. № 3. С. 51–62. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.51-62

Key words:

bone allograft remodeling; sterilization; gamma radiation; cisplatin; rats.

For correspondence:

Holovina Yanina Oleksandrivna
State Organization «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», bone tumor department;
80, Puskinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: dr.yanina.golovina@gmail.com

© *Vyrva O.Ye., Holovina Ya.O., Ashukina N.O., Malyk R.V., Danyshchuk Z.M., 2021*

ABSTRACT

Background. The reconstruction of long bone defects that occur after resection of tumors is a problem that requires constant study. Bone allografts are often used in this scenario. Unfortunately, while they are prepared, allografts partially lose their strength and osteoinductive properties; their survivability in oncological patients is only 40% after 10 years. This is why the search for superior allograft treatment methods and the study of allograft remodeling and incorporation in oncological patients, whose state has been affected by radiation or chemotherapy, is an area of interest.
Purpose – study the structure of bone tissue in the distal metaphysis of a rat's femur after bone allograft implantation (sterilized using gamma radiation or antibiotic saturation) and post-operative intraperitoneal cisplatin injection.
Materials and Methods. Experiments were performed on 20 male white rats aged 5–6 months at the beginning of the experiment and weighed 365.8 ± 6.4g. All rats underwent a surgery that created a defect in the distal metaphysis of the femur which was filled with a bone allograft treated with gamma radiation (Control-1 and Experimental-1 groups) or saturated with an antibiotic (Control-2 and Experimental-2 groups). 14 days after allograft implantation, animals from the control groups received an intraperitoneal injection of 2.0–2.4 ml of 0.9% NaCl, while animals from the experimental groups received 2.5mg/kg of cisplatin. Histological analysis and histomorphometry were completed 30 days after the surgery.
Results. 30 days after the operation, the smallest relative area of bone tissue (11.79%) was observed in rats from the Experimental-1 group, with gamma radiation treated allografts and post-operative intraperitoneal cisplatin injections. A somewhat higher value was found in the Experimental-2 group (antibiotic saturation + cisplatin) – 31.64%. In the control groups, (intraperitoneal injection 0.9% NaCl), the relative area of bone tissue was 16.7% (Control-1, gamma radiation treatment) and 58.09% (Control-2, antibiotic saturation). The relative area of fibrous tissue was the largest in the Experimental-1 group – 31.55% and the smallest in the Control-2 group – 12.79%.
Conclusions. Allograft remodeling occurs along with the formation of bone and fibrous tissue when allografts are used to fill defects in the distal femoral metaphysis of rats, However, the relative percentages of those tissues depend on the allograft sterilization method and the use of cytostatic agents. The largest relative percentage of bone tissue (58.09%) was obtained using an allograft saturated with antibiotics and without the administration of cisplatin. The smallest (11.79%), on the other hand, occurred in gamma radiation treated allografts with cisplatin injected intraperitoneally after the operation

For citation:

Vyrva OYe, Holovina YaO, Ashukina NO, Malyk RV, Danyshchuk ZM. Effects of gamma radiation and post-operative cisplatin injection on the incorporation of bone allografts in rats. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(3):51–62. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.51-62

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України» «Розробити методики біореконструкції дефектів довгих кісток та суглобів при хірургічному лікуванні хворих з кістковими пухлинами», номер державної реєстрації: 0118U003215, шифр теми: ЦФ.2018.4.НАМНУ, прикладна, термін виконання: 2018–2020 рр., керівник – головний лікар, завідувач відділу кісткової онкології, доктор медичних наук, професор Вирва О.Є.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is part of the planned research project «To develop methodologies for bioreconstructing defects in long bones and joints during surgical treatment of patients with bone tumors» conducted by the Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine. State Registration Number: 0118U003215, topic code: ЦФ.2018.4.НАМНУ, applied, term: 2018–2020, headed by Chief Medical Officer, Head of Bone Tumor Department. Doctor of Medical Sciences, Professor Vyrva O.Ye..

ВСТУП

Реконструкцію післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їхнього ураження пухлинами є актуальною проблемою, що потребує постійного вивчення. Протягом декількох десятиріч у світі триває пошук «ідеального» імплантаційного матеріалу для цієї мети. Основними вимогами до імплантатів є їхня біоінертність, можливість замістити дефекти кісток різного розміру та форми, біосумісність із прилеглими тканинами реципієнта, міцність [1, 2]. Сьогодні використовують безліч технік для реконструкції великих дефектів кісток і суглобів. Серед них основними є кісткова пластика з використанням ауто-, ало- та ксенотрансплантатів, дистракційний остеосинтез, заміщення дефектів біоматеріалами, модульне та індивідуальне ендопротезування [3–5].

Проте на сьогодні все більшої популярності набувають комбіновані методи заміщення великих сегментарних дефектів кісток і суглобів, до яких належать: дистракційний остеогенез у поєднанні з кістковою аутопластикою, алокомпозитне ендопротезування (allograft prosthesis composite – APC). Саме комбінація методик дозволяє звести до мінімуму недоліки кожної з них і використати необхідні їхні переваги [6, 7].

Реконструкцію алотрансплантатами дефектів кісток після видалення пухлин часто застосовують як досить ефективну методику хірургічного лікування хворих. Ця методика має певні переваги перед іншими (біологічне відновлення кісткової тканини, місць прикріплення м'язів до кістки), але відсоток ускладнень залишається високим, що обмежує можливості використання алотрансплантатів [8]. Найчастіше в онкологічних пацієнтів спостерігають розвиток інфекційних ускладнень (від 8,3 до 20 % [9–11]), переломи, утворення несправжніх суглобів (від 8 до 14%) і контрактур [12–14]. Рідше виникає розсмоктування алотрансплантату, що зумовлено погіршенням імунологічного стану хворих після поліхіміотерапії. За результатами різних досліджень, середній термін зрощення алотрансплантату та кістки реципієнта становить близько 8 міс. [15, 16].

Для заповнення великих за розмірами дефектів у кістковій онкоортопедії зазвичай використовують структурні та фрагментовані (гранулят, крихта) алоімплантати, які стерилізують за допомогою γ-випромінювання (15–35 кГр) [17], або низьких температур (fresh-frozen, температура до –75°C) [18]. Встановлено, що за умов використання fresh-frozen алотрансплантатів підвищується ризик інфекційних ускладнень [18], а оброблених за допомогою γ-випромінювання, особливо масивних, – ризик їхніх переломів. Оскільки радіація впливає на структурні властивості алотрансплантатів, їх не рекомендується використовувати у випадках APC у вигляді масивних трансплантатів.

Удосконалення способів обробки кісткових алотрансплантатів, а також вивчення їхньої взаємодії з цитостатичними препаратами, є перспективним напрямком дослідження.

Мета роботи – дослідити структуру кісткової тканини після імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щурів алогенного кісткового матеріалу, стерилізованого за допомогою γ-випромінювання або шляхом просочування антибіотиком, та післяопераційного внутрішньоочеревинного введення цисплатину.

INTRODUCTION

The reconstruction of long bone defects that occur after resection of tumors is a problem that requires constant study. For several decades, scientists all over the world are looking for the perfect implant material for this purpose. The main requirements for the bone implant include bioinertness, the ability to replace defects of various sizes and shapes, compatibility with adjacent recipient tissue, and strength [1, 2]. Today, many different techniques are used to reconstruct large bone and joint defects. The main ones include filling the defects with auto-, allo-, and xenografts or biomaterials, distraction osteogenesis, and modular and individual endoprosthesis [3–5].

Even so, combined methods of reconstructing large segmental bone and joint defects, such as distraction osteogenesis using bone autografts and allograft prosthesis composite (APC), are currently gaining in popularity. This combination of different methodologies makes it possible to minimize the disadvantages of each one and effectively utilize their advantages [6, 7].

Allograft reconstruction of bone defects that occur after tumor resection is a common and mostly successful method for surgically treating patients. This method has clear advantages over the rest (biological recovery of the bone tissue and muscle attachment zones). However, the complications rate remains high, which limits the possibility of using allografts in this scenario [8]. The most common complications observed in oncological patients include infections (from 8.3% to 20% [9, 10, 11]), fractures, pseudoarthrosis (from 8% to 14%), and contractures [12–14]. More rarely, allograft resorption occurs, which is caused by a decline in the patient's immunological status after polychemotherapy. As a result of several studies, the average length of time required for union between the allograft and recipient's bone was determined to be approximately 8 months [15, 16].

In order to fill large bone defects, bone oncologists usually use structural and particulate (granular, bone chip) allografts that are sterilized using gamma radiation (15–35 kGy) [17], or low temperatures (fresh-frozen, temperatures below –75°C) [18]. It was determined that the use of fresh-frozen allografts increases the risk of infection [18], while sterilizing with gamma radiation increases the risk of allograft fracture. Since radiation affects the structure of the allograft, using large ones is not recommended in APC.

The refinement of treatment methods for bone allografts and study of their interaction with cytostatic drugs is a potential area for further research.

Objective – study the structure of bone tissue in the distal metaphysis of a rat's femur after bone allograft implantation (sterilized using gamma radiation or antibiotic saturation) and post-operative intraperitoneal cisplatin injection.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тварини

План дослідження схвалено на засіданні комітету з біоетики при Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (протокол № 204 від 15.06.2020) відповідно до Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26, 31), Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), та Директиви 2010/63/EU [20, 21].

Експеримент виконано на 20 самцях білих щурів популяції експериментально-біологічної клініки Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України». Вік тварин на початок експерименту 5–6 міс., маса тіла – (365,8 ± 6,4) г. Тварин утримували в клітках по 5 особин, за температури повітря 22–24°С, із 12-годинним світловим періодом, вільним доступом до їжі та води.

Дизайн експерименту

Усім щурам виконали дірчастий дефект у дистальному метафізі стегнової кістки та випадковим чином розподілили до однієї з груп залежно від використаного для заповнення дефекту матеріалу та введення лікарського засобу:

– Контроль-1 (n=5) та Дослід-1 (n=5) – алокісткові імплантати (діаметр 2 мм, висота 3 мм), стерилізовані за допомогою γ-випромінювання (γ-rays);

– Контроль-2 (n=5) та Дослід-2 (n=5) – алокісткові імплантати (діаметр 2 мм, висота 3 мм), просочені розчином антибіотика «Цефтріаксон».

У групах «Контроль» через 14 днів після імплантації алокісткового матеріалу внутрішньоочеревинно вводили 2,0–2,4 мл розчину 0,9% натрію хлориду (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна), у групах «Дослід» – цисплатин у дозі 2,5 мг/кг одноразово (ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х, Нфг, КГ, Австрія) [22].

Евтаназію щурів здійснювали через 30 днів після операції шляхом введення летальної дози анестетику (тіопентал натрію, 90 мг/кг внутрішньом'язово).

Виготовлення алокісткових імплантатів

Губчасті кісткові алоімплантати діаметром 2 мм і висотою 3 мм виготовлені з метафізів стегнових і великогомілкових кісток 5 щурів-донорів за описаною технологією [23]. Стерилізацію алоімплантатів проводили радіаційним γ-випромінюванням у дозі від 15 до 25 кГр (обробку алоімплантатів виконували у Харківському фізико-технічному інституті, науково-дослідному комплексі «Прискорювач» за допомогою прискорювача ЛУ-10, методом дозиметрії з використанням детекторів Harwell Perpex 4034(ISO/ASTM 51276)) або шляхом занурювання на 24 год за температури +4С у розчин антибіотика «Цефтріаксон» (ПАО «Київмедпрепарат» корпорації «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна), розчинник – 0,9% натрію хлорид (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна), концентрація розчину 1г/10 мл.

Хірургічні втручання

Операції виконано в умовах асептики й антисептики під загальним знеболюванням (кетамін, 50 мг/кг живої маси, внутрішньом'язово). Шерсть на лівому коліні

MATERIALS AND METHODS

Animals

The plan for the study was approved by the bioethics committee at the Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology (Protocol No. 204 from 15.06.2020) in accordance with the Ukrainian Law «On the Protection of Animals from Brutal Treatment», the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and Directive 2010/63/EU [20, 21].

Experiments were performed on 20 male white rats from the population of the experimental biological clinic of the Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology. The animals were aged 5-6 months at the beginning of the experiment and weighed 365.8 ± 6.4 g. There were 5 rats in each cage, with surrounding temperatures of 22–24°C and a 12-hour light period, and access to food and water.

Study design

All rats underwent a surgery that created a defect in the distal metaphysis of the femur and were randomly divided into groups depending on the material used to fill the defect and whether cisplatin was used:

– Control-1 (n=5) and Experimental-1 (n=5) – allografts (diameter 2 mm, height 3 mm) sterilized with gamma radiation;

– Control-2 (n=5) and Experimental-2 (n=5) – allografts (diameter 2 mm, height 3 mm) saturated with Ceftriaxone.

14 days after allograft implantation, animals from the control groups received an intraperitoneal injection of 2.0–2.4 ml of 0.9% sodium chloride («Novofarm-Biosintes» LLC, Ukraine), while animals from the experimental groups received 2.5 mg/kg of cisplatin (EBEWE Pharma GmbH Nfg. KG, Austria) [22].

The animals were euthanized by administering a lethal dose of anesthetic (sodium thiopental, 90 mg/kg intramuscularly) 30 days after the surgery.

Preparation of bone allografts

Cancellous bone allografts (diameter 2 mm, height 3 mm) were prepared from the femoral and tibial metaphyses of 5 donor rats using previously defined methods [23]. Allografts were sterilized using gamma radiation (15–25 kGy) or submerged for 24 hours in a 4°C Ceftriaxone solution («Kyivmedpreparat» PJSC in «ARTERIUM LTD», Ukraine) with 0.9% sodium chloride as the solvent. 1g of Ceftriaxone was dissolved per 10 ml of solvent.

Surgery

The operations were completed in aseptic and antiseptic conditions under general anesthesia (ketamine, 50mg/kg intramuscularly). After the fur was shaved off the

голили, операційне поле обробляли антисептиком «Бетадин», після чого відкривали ділянку дистального метафіза стегнової кістки та за допомогою стоматологічного бора моделювали дірчастий дефект діаметром 2 мм, глибиною 3 мм. Промивали рану розчином декасану, висушували та з використанням press-fit техніки в дефекті кістки розміщували алоімплантат, зашивали м'які тканини (рис. 1). Місцево рану обробляли антибіотиком «Цефтріаксон» (порошок, ПАО «Київмедпрепарат» корпорації «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна) та накладали шви на шкіру.

left knee and femur, the area was treated using a Betadine solution, the distal metaphysis of the femur was accessed through a cut in the skin, and transcortical defects (diameter 2 mm, depth 3 mm) were created using a dental burr. Then, the wound was washed using a decasan solution, dried, and the allografts were placed in the defect using a press-fit technique (fig. 1). Later, the soft tissue was sutured, locally treated with Ceftriaxone, and the skin sutured.

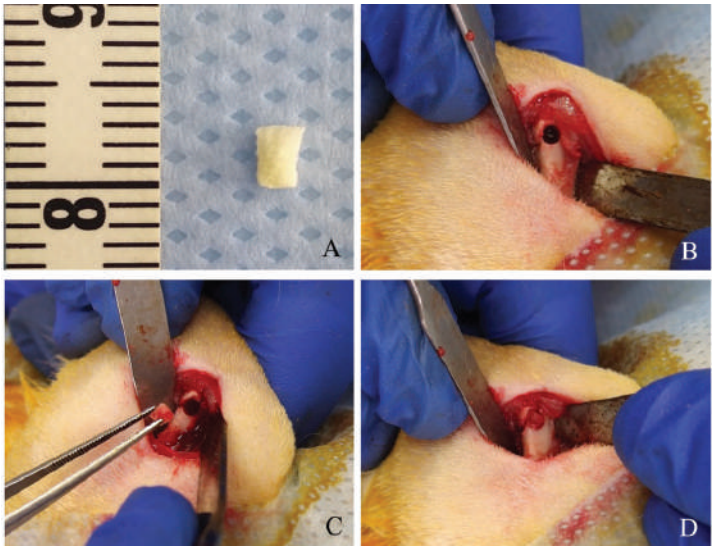


Рис. 1. Зовнішній вигляд імплантату (A) та етапи хірургічного втручання (B–D)
Fig. 1. The allograft (A) and different stages of the surgery (B–D)

Гістологія

Для гістологічного аналізу в щурів виділяли прооперовані стегнові кістки, очищували від м'яких тканин, фіксували протягом 4 діб у 10 % розчині нейтрального формаліну та декальцинували в 10% розчині мурашиної кислоти. Після цього відрізали дистальні метафізи з ділянкою імплантації, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, просочували в парафіні із ксилолом та заливали в парафін. Виготовлені фронтальні гістологічні зрізи 5–6 мкм товщиною забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном й аналізували під світловим мікроскопом BX63 (Olympus, Японія). Цифрові знімки отримували за допомогою камери DP73 (Olympus).

Гістоморфометрія

У ділянці імплантації з використанням програмного забезпечення «Cell Sens Dimention 1.8.1» (Olympus, 2013) вимірювали площі новоутворених тканин – кісткової та сполучної (на 2 центральних зрізах у кожної тварини), потім розраховували їх відносний вміст (bone tissue – B%, fibrous tissue – F%) від загальної площі дефекту.

Статистичний аналіз

Результати вимірювань подано як медіана (Me) та процентилі (25% і 75%). Аналіз впливу оброблення алоімплантату (стерилізація за допомогою антибіотика чи іонізуючого γ-випромінювання) на відносні площі тканин, утворених у ділянці дефекту виконано з використанням Mann–Whitney U-test. Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 23. Відмінності вважали статистично значущими у разі $p < 0,05$.

Histology

Femurs that were operated on were taken out, cleaned of soft tissues, and stored in 10% neutral formaldehyde. After 4 days, the bones were placed in 10% formic acid to decalcify and a distal metaphysis with the implantation area was cut out of each bone. The distal metaphyses of the femurs were dehydrated in isopropyl alcohols of increasing concentration and a mixture of paraffin and xylene (1:1), and embedded into paraffin. Frontal histological sections 5–6 μm in width were stained using hematoxylin and eosin (H&E) and Van Gieson's stain, and analyzed under a BX63 light microscope (Olympus, Japan). Digital images were obtained using a DP 73 camera (Olympus).

Histomorphometry

Using the «Cell Sens Dimention 1.8.1» software (Olympus, 2013), the areas of newly formed tissues (bone and fibrous) were measured in two central sections for each animal. After measurement, the percentage of bone tissue (B%) and fibrous tissue (F%) relative to the total area of the defect was calculated.

Statistical analysis

The results of the measurements are presented as medians (Me) and percentiles (25% and 75%). The Mann–Whitney U-test was used to analyze the effect of the allograft sterilization method (gamma radiations or Ceftriaxone saturation) on the relative areas of the newly-formed tissue in the defect. Statistical analysis was conducted using the IBM Statistics SPSS 23 software. The critical level of significance was accepted to be 0.05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час гістологічного дослідження в дефектах стегнових кісток щурів груп Контроль-1, Дослід-1 і Дослід-2 виявлено фрагменти алотрансплантату, сполучну та новоутворену кісткову тканини (рис. 2).

RESULTS AND DISCUSSION

During histological study of the femoral defects of rats from the Control-1, Experimental-1, and Experimental-2 groups, fragments of the allograft, fibrous and newly-formed bone tissues were discovered (fig. 2).

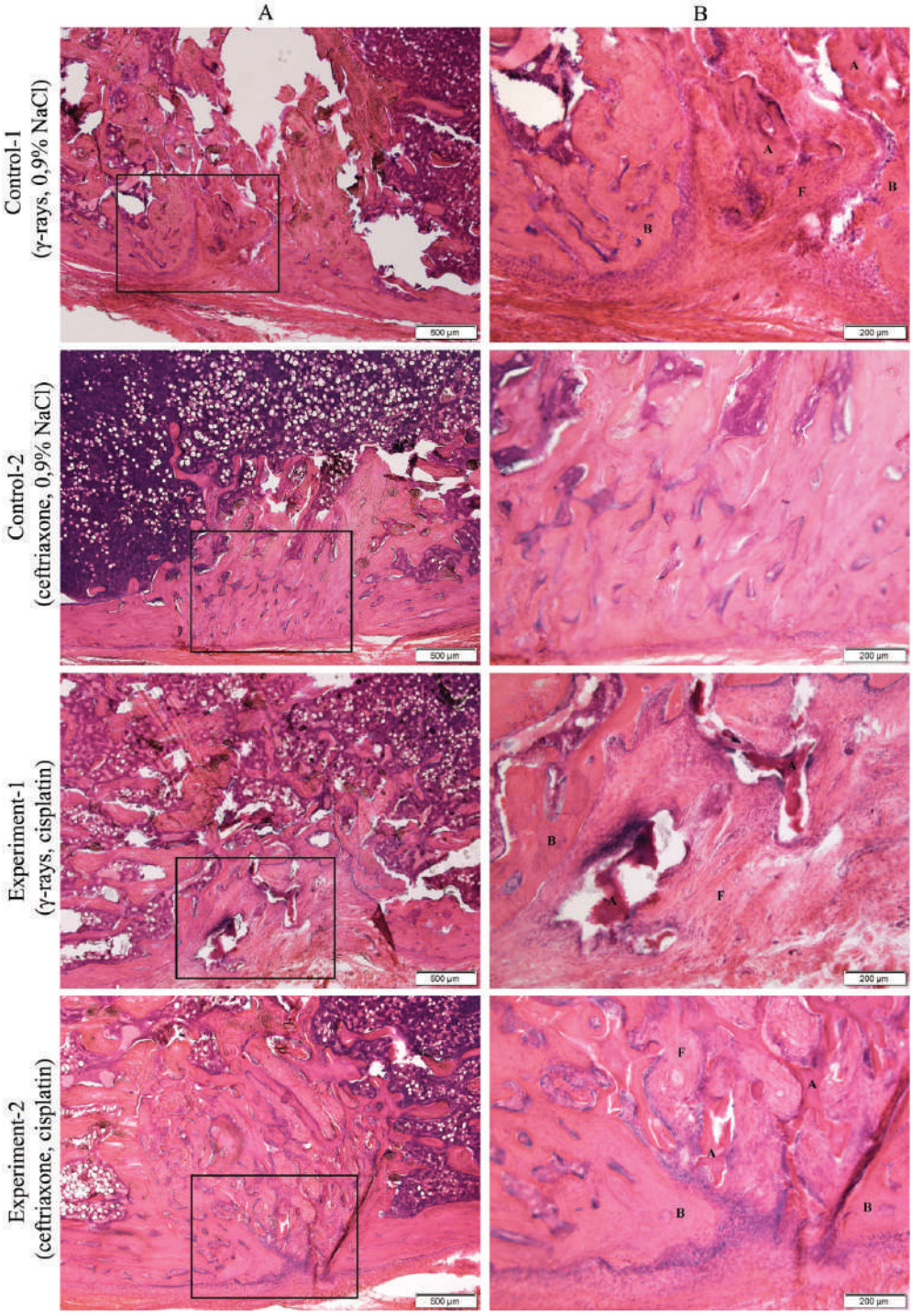


Рис. 2. Показана перебудова алоімплантату з утворенням щільної сполучної та новоутвореної кісткової тканин у всіх групах. Сполучну тканину в ділянці дефекту кортексу виявлено у щурів груп Контроль-1, Дослід-1 і Дослід-2, а явища лізису навколо фрагментів алоімплантату – у групі Дослід-1. У групі Контроль-2 показана перебудова алоімплантату з утворенням губчастої кісткової тканини пластинчастої структури, сформований кортекс і періост. Гематоксилін та еозин. A – allofgraft, F – fibrous tissue, B – newly formed bone, γ-rays – γ-випромінювання. Рисунки B є фрагментами рисунків A

Fig. 2. The remodeling of allografts with the formation of dense fibrous tissue and bone tissue is shown in all groups, while fibrous tissue only formed in the area of the cortical defect in Control-1, Experimental-1, and Experimental-2 groups. Lysis formation only occurred around allograft fragments in the Experimental-1 group. In the Control-2 group, cancellous bone tissue of the lamellar structure and periosteum were formed. H&E.
A – allograft, F – fibrous tissue, B – newly formed bone, γ-rays – gamma radiation.
Images from section B are fragments of images from section A

Сполучна тканина була щільною, містила фіброцити зі світлою цитоплазмою та гіперхромними ядрами, густина яких була високою. Новоутворені кісткові трабекули розташовувалися по периферії дефекту, на межі з материнською кісткою, а у групах Контроль-1 і Дослід-2 вони також нашаровувалися на фрагменти алоімплантату. У новоутворених кісткових трабекулах визначали остеоцити, розташовані в лакунах, із гіперхромними ядрами та незначною за обсягом цитоплазмою. На зовнішній поверхні трабекул розташовувалися функціонально активні остеобласти, що свідчить про перебіг репаративного остеогенезу в таких ділянках. За результатами гістоморфометрії встановлено, що з використанням алоімплантатів, оброблених радіаційним γ-випромінюванням, B% була меншою за F%: у групі Контроль-1 – в 1,66 разу (p=0,004), Дослід-1 – у 2,8 разу (p<0,001). У групі Дослід-2, навпаки, показник B% перевищував F% в 1,9 разу (p<0,001) (рис. 3).

The fibrous tissue was dense and contained large numbers of fibrocytes with light-colored cytoplasm and hyperchromic nuclei. Newly-formed bone trabeculae were located on the perimeter of the defect, specifically on the border of the host bone. In the Control-1 and Experimental-2 groups, the trabeculae also formed right on the surface of the allograft. Osteocytes with hyperchromic nuclei and cytoplasm of relatively small size were found in the lacunae of the trabeculae. Functionally active osteoblasts were located on the surface of the trabeculae, which is evidence for reparative osteogenesis occurring in those areas.

As a result of the histomorphometry, it was determined that when allografts were sterilized using gamma radiation, B% was lower than F%: by 1.66 times (p=0.004) in the Control-1 group, by 2.8 times (p<0.001) in the Experimental-1 group. On the contrary, in the Experimental-2 group, B% was higher than F% by 1.9 times (p<0.001) (fig.3).

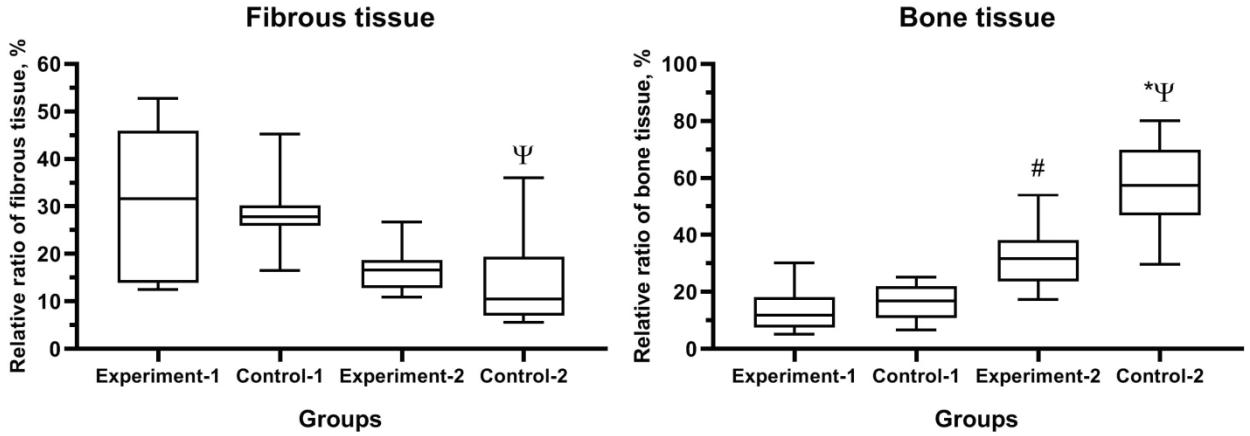


Рис. 3. Відносна площа утворених у дефекті тканин. Дані подані як медіана та процентилі (25% і 75%)
Fig. 3. The relative percentages of tissues formed in the defect. The data is presented as median and percentiles (25% and 75%)

Примітка: За результатами Mann–Whitney U-test:
* – суттєві відмінності між контрольною та дослідною групою;
# – між групами Дослід-1 та Дослід-2;
Ψ – між групами Контроль-1 і Контроль-2.
Notes: Results of the Mann–Whitney U-test:
* – a significant difference between the experimental and control group;
# – a significant difference between Experimental-1 and Experimental-2 groups;
Ψ – a significant difference between Control-1 and Control-2 groups.

Алотрансплантат у групах Контроль-1, Дослід-1 і Дослід-2 був з ознаками перебудови. У його розширені канали проростали кровоносні судини, малодиференційовані клітини, утворювалися осередки пухкої сполучної тканини. Навколо окремих фрагментів алотрансплантату у групі Дослід-1 спостерігали осередки лізису. Відновлення кортексу не встановлено – у зоні дефекту на цьому рівні розташовувалася щільна сполучна тканина (див. рис. 2).

Контроль-2 (алотрансплантат стерилізовано шляхом просочування антибіотиком, внутрішньоочеревинне введення 0,9% NaCl) відрізнявся від інших груп тварин за станом дефекту. Зокрема, виявлено майже повну перебудову алотрансплантату, який замістила губчаста кісткова тканина пластинчастої структури та червоний і жовтий кістковий мозок. Новоутворені трабекули розташовувалися густо, перпендикулярно осі кістки та характеризувалися значною щільністю яскраво забарвлених остеоцитів, між ними здебільшого утворився червоний кістковий мозок (див. рис. 2).

The allografts in the Control-1, Experimental-1 and Experimental-2 groups showed evidence of remodeling. Blood capillaries and undifferentiated cells grew deep into the allograft, where loose fibrous tissue was also observed. Lysis was found around some of the allograft fragments in the Experimental-1 group. Recovery of the cortical layer of the distal femoral metaphysis was not observed – dense fibrous tissue was located in that area (fig. 2).

The structure of the defect differed in the Control-2 group (allograft sterilized through saturation with antibiotic, intraperitoneal injection of 0.9% NaCl) in comparison with the other groups. Specifically, the allograft was almost completely remodeled, with cancellous bone tissue of the lamellar structure and red and yellow bone marrow forming in its place. Newly-formed bone trabeculae formed close to one another and perpendicular to the bone axis. A large number of brightly-colored osteocytes were found inside the trabeculae (fig. 2). As opposed to the other experimental groups, newly-formed bone tissue was also located in the cortical defect and was firmly connected

На відміну від інших експериментальних груп новоутворена кісткова тканина розташовувалася також у дефекті кортексу, щільно контактуючи з материнським. В% новоутвореної кістки перевищувала показник в Контролі-1 в 3,46 разу (p<0,001) (рис. 3). Подекуди між новоутвореними трабекулами спостерігали сполучну тканину з невисокою щільністю клітин, відносна площа якої була меншою у 2,1 разу порівняно з показником у Контролі-1 (p<0,001) і в 4,54 разу порівняно з В% (p<0,001). Відмічали осередки періостального та ендостального кісткоутворення. Періост над ділянкою дефекту був сформований.

Запальної реакції не виявлено в жодному випадку.

У материнській кістці в разі використання цитостатику відмічені явища деструкції – розшарування матриксу, утворення щілин, території без клітин, невеличкі ділянки лізису кісткового мозку і трабекул, набряк кісткового мозку.

Обговорення

Кісткові алоімплантати часто застосовують для реконструкції великих дефектів кісток після видалення пухлин, оскільки їх отримання усуває необхідність виконання додаткового болісного хірургічного втручання та проблеми із донорською ділянкою порівняно з аутологічним матеріалом. Проте, на жаль, під час виготовлення кісткові алоімплантати частково втрачають міцність та остеоіндуктивні властивості, а їхня виживаність в онкологічних пацієнтів становить 40% через 10 років [11, 24]. Тому становить інтерес пошук більш досконалих методів обробки кісткових алоімплантатів, а також вивчення їхньої перебудови й інкорпорації в онкологічних хворих, стан організму яких змінений внаслідок променевої або хіміотерапії.

У проведеному дослідженні вивчена перебудова алогенного кісткового трансплантату залежно від способу його стерилізації (γ-випромінювання або насичення антибіотиком), а також від використання цисплатину в післяопераційному періоді. Алотрансплантати розміщували в дірчастих дефектах, виконаних у дистальному метафізі стегнової кістки щурів. Коли минуло 14 днів після імплантації, тваринам внутрішньоочеревинно одноразово вводили 2,0–2,4 мл розчину 0,9% натрію хлориду (групи Контроль-1 та Контроль-2) або 2,5 мг/кг цисплатину (групи Дослід-1 та Дослід-2).

Через 30 діб після операції виявлено перебудову алотрансплантатів з утворенням сполучної та кісткової тканин, проте їхній вміст відрізнявся в досліджуваних групах. Зокрема, найгірший результат з огляду на утворення кісткової тканини (11,79%) отримано в групі Дослід-1, де в дефекті розміщували стерилізований за допомогою γ-випромінювання алоімплантат на фоні внутрішньоочеревинного введення цисплатину. Це пояснюється негативним впливом відразу двох чинників. З одного боку, відомо, що стерилізація за допомогою γ-випромінювання призводить до зниження механічних характеристик та періоду виживаності кісткових алотрансплантатів, що зумовлено руйнуванням колагену в кістковому матриксі [17, 19, 25]. З іншого боку, виявлено, що післяопераційне введення цисплатину суттєво зменшує резорбцію алоімплантату й утворення кістки [26], значно пригнічує кісткоутворення в разі дистракційного остеогенезу [27, 28]. Показано, що цисплатин інгібує проліферацію та стимулює апоптоз мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку, які є одним із джерел для регенерації кістки [29].

to the host cortex. B% exceeded its counterpart in the Control-1 group by 3.46 times (p<0.001) (fig. 3). In some locations, fibrous tissue with a low cell density was observed between the newly-formed bone trabeculae. F% was 4.54 times smaller than the B% (p<0,001) and 2.1 times smaller than its counterpart in the Control-1 group (p<0,001). Areas of periosteal and endosteal bone formation were found. A periosteum was formed over the area of the defect

Inflammation was not observed in any of the samples.

Destructive changes were found in the host bone when cisplastin was used: damaged matrices, formation of fissures, areas without cells, small areas of lysis of bone marrow and trabeculae, and swelling of the bone marrow.

Discussion

Bone allografts are often used to reconstruct large bone defects that occur after tumor resection because the method using which allografts are obtained does not require additional painful surgery and makes it possible to avoid issues with the donor site, as opposed to autografts. Unfortunately, while they are prepared, allografts partially lose their strength and osteoinductive properties; their survivability in oncological patients is only 40% after 10 years [11, 24]. This is why the search for superior allograft treatment methods and the study of allograft remodeling and incorporation in oncological patients, whose state has been affected by radiation or chemotherapy, is an area of interest.

This study evaluated the effect of different sterilization methods (gamma radiation or antibiotic saturation) and post-operational injections of cisplatin on the remodeling of allografts. Allografts were placed in the transcortical defects of distal femoral metaphyses in rats; 14 days after the operation, the animals received an intraperitoneal injection of 2.0 – 2.4 ml of 0.9% NaCl (Control-1 and Control-2 groups) or 2.5mg/kg of cisplatin (Experimental-1 and Experimental-2 groups).

30 days after the operation, remodeled allografts, parts of which were replaced with bone and fibrous tissue, whose areas varied between groups, were observed in the defects. The worst result, from the perspective of bone tissue formation, (11.79%) was reached in the Experimental-1 group, when allografts were sterilized using gamma radiation and cisplatin was injected intraperitoneally after the operation. This finding can be explained by the influence of two negative factors. On one hand, it is known that sterilizing using gamma radiation leads to a decrease in biomechanical properties and lifespan of bone allografts, which is caused by the destruction of collagen in the bone matrix [17, 19, 25]. On the other hand, it was found that post-operative injection of cisplatin significantly decreases the resorption ability of the allograft and bone formation [26], and significantly reduces bone formation during distraction osteogenesis [27, 28]. It was demonstrated that cisplatin inhibits the proliferation and stimulates the apoptosis of mesenchymal stem cells of the bone marrow, which are one of the sources of bone regeneration [29]. Consequently, the removal of one of those factors made it possible to obtain an increased relative percentage of bone tissue: in the Experimental-2 group (antibiotic saturation + cisplatin) – 31.64%.

Відповідно, усунення одного з цих чинників (а саме γ-випромінювання) дає можливість отримати дещо кращий показник відносного вмісту новоутвореної кісткової тканини: у групі Дослід-2 (стерилізація антибіотиком + цисплатин) – 31,64 %. Проте цей показник був значуще меншим порівняно з групою Контроль-1 (58,09 %), де були відсутні обидва негативних чинники (внутрішньоочеревинне введення 0,9 % натрію хлориду + антибіотик). Це був очікувано найкращий результат.

Вміст сполучної тканини виявився найбільшим у групі Дослід-1 – 31,55%. Це може бути зумовлено гострою запальною реакцією, яку викликають оброблені γ-випромінюванням алоімплантати після введення та яка може призвести до їхнього лізису й утворення значної кількості сполучної тканини [30]. Найменший вміст сполучної тканини спостерігали у групі Контроль-2 – 12,79%.

Порівнюючи результати світових досліджень з отриманими в даному дослідженні, можна зробити висновок, що поєднання γ-випромінювання для стерилізації кісткових алотрансплантатів із застосуванням цитостатичного хіміопрепарату (цисплатин) пригнічує регенерацію кістки. Доведено також негативний вплив цитостатиків на процес інкорпорації алотрансплантату (Дослід-1).

Nonetheless, that figure is significantly smaller than the value in the Control-1 group (58.09%), where both of the negative factors were absent. This was, as expected, the best result.

The relative percentage of fibrous tissue was highest in the Experimental-1 group –31.55%. This may be caused by an acute inflammation that occurred after the implantation of gamma radiation treated allografts that may have led to allograft lysis and the formation of large amounts of fibrous tissue [30]. The smallest relative percentage of fibrous tissue was in the Control-2 group – 12.79%.

Comparing the results of past studies with the ones obtained in this work, it can be concluded that combining gamma radiation treated allografts with the post-operational injection of cytostatic agents (cisplatin) leads to reduced bone regeneration. Also proven was the negative impact of cytostatic agents on the incorporation of the allograft (Experimental-1 group).

ВИСНОВКИ

У результаті морфологічного дослідження визначено, що за умов використання для пластики метафізарних дефектів стегнової кістки щурів кісткових алоімплантатів відбувається їх перебудова з утворенням кісткової та сполучної тканини. Проте відносний вміст цих тканин залежить від способу стерилізації алоімплантату і використання цитостатика. Зокрема, найбільший вміст кісткової тканини (58,09%) виявлено у разі застосування стерилізованого антибіотиком алоімплантату без уведення цитостатика, а найменший – у випадку заміщення дефекту алоімплантатом, стерилізованим за допомогою радіаційного γ-випромінювання, на фоні введення цитостатичного препарату.

CONCLUSIONS

As a result of the conducted study, it was determined that when allografts are used to fill defects in the distal femoral metaphysis of rats, allograft remodeling occurs along with the formation of bone and fibrous tissue. However, the relative percentages of those tissues depend on the allograft sterilization method and the use of cytostatic agents. The largest relative percentage of bone tissue (58.09%) was obtained using an allograft saturated with antibiotics and without the administration of cisplatin. The smallest (11.79%), on the other hand, occurred in gamma radiation treated allografts with cisplatin injected intraperitoneally after the operation.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sohn H.S., Oh J.K. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. *Biomaterials Research*. 2019. Vol. 23. 9 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s40824-019-0157-y
2. Baldwin P., Li D.J., Auston D.A., Mir H.S., Yoon R.S., Koval K.J. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2019. Vol. 33, № 4. P. 203–213. DOI: https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001420
3. Perez J.R., Jose J., Mohile N.V., Boden A.L., Greif D.N. et al. Limb salvage reconstruction: Radiologic features of common reconstructive techniques and their complications. *Journal of Orthopaedics*. 2020. Vol. 21. P. 183–191. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.03.043
4. Lesensky J., Prince D.E. Distraction osteogenesis reconstruction of large segmental bone defects after primary tumor resection: pitfalls and benefits. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology: orthopedie traumatologie.* 2017. Vol. 27. № 6. P. 715–727. DOI: https://doi.org/10.1007/s00590-017-1998-5
5. Gautam D., Arora N., Gupta S., George J., Malhotra R. Megaprosthesis Versus allograft prosthesis composite for the management of massive skeletal defects: a meta-analysis of comparative studies. *Current reviews in Musculoskeletal Medicine.* 2021. Vol. 14(3). P. 255–270. DOI: https://doi.org/10.1007/s12178-021-09707-6
6. Reif T., Schoch B., Spiguel A., Elhassan B., Wright T. et al. A retrospective review of revision proximal humeral allograft-prosthetic composite procedures: an analysis of proximal humeral bone stock restoration. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2020. Vol. 29(7). P. 1353–1358. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jse.2019.10.029
7. Вырва О.Е., Головина Я.А., Малык Р.В. Аллокомпозитное эндопротезирование при хирургическом лечении пациентов со злока-

REFERENCES

1. Sohn HS, Oh JK. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. *Biomaterials Research.* 2019;23:9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s40824-019-0157-y
2. Baldwin P, Li DJ, Auston DA, Mir HS, Yoon RS, Koval KJ. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2019;33(4):203–13. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001420
3. Perez JR, Jose J, Mohile NV, Boden AL, Greif DN et al. Limb salvage reconstruction: Radiologic features of common reconstructive techniques and their complications. *Journal of Orthopaedics.* 2020;21:183–91. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.03.043
4. Lesensky J, Prince DE. Distraction osteogenesis reconstruction of large segmental bone defects after primary tumor resection: pitfalls and benefits. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology: orthopedie traumatologie.* 2017;27(6):715–27. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00590-017-1998-5
5. Gautam D, Arora N, Gupta S, George J, Malhotra R. Megaprosthesis Versus allograft prosthesis composite for the management of massive skeletal defects: a meta-analysis of comparative studies. *Current reviews in Musculoskeletal Medicine.* 2021;14(3):255–70. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s12178-021-09707-6
6. Reif T, Schoch B, Spiguel A, Elhassan B, Wright T et al. A retrospective review of revision proximal humeral allograft-prosthetic composite procedures: an analysis of proximal humeral bone stock restoration. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery.* 2020;29(7):1353–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jse.2019.10.029
7. Vyrva OE, Golovina YaA, Malyk RV. Allocomposite arthroplasty in the surgical treatment of patients with malignant tumors of the long bones.

чественными опухолями длинных костей. *Ортопедия, травматология, протезирование*. 2015. № 2. С. 120–125. DOI: https://doi.org/10.15674/0030-598720152120-125
8. Gharedaghi M., Peivandi M.T., Mazloomi M., Shoorin H.R., Hasani M. et al. Evaluation of clinical results and complications of structural allograft reconstruction after bone tumor surgery. *Arch Bone Joint Surgery*. 2016. Vol. 4(3). P. 236–242. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517069/
9. Misaghi A., Goldin A., Awad M., Kulidjian A.A. Osteosarcoma: a comprehensive review. *SICOT-J*. 2018. Vol. 4. 12 p. DOI: https://doi.org/10.1051/sicotj/2017028
10. MacDonald D.J., McGuire M.H. Complications with large fragment allografts. Complications of Limb Salvage: Prevention. *Management and Outcom.* 1991. P. 25–27.
11. Aponte-Tinao L.A., Ayerza M.A., Albergo J.I., Farfalli G.L. Do massive allograft reconstructions for tumors of the femur and tibia survive 10 or more years after implantation? *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2020. Vol. 478(3). P. 517–524. DOI: https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000806
12. Hornicek F.J., Gebhardt M.C., Tomford W.W., Sorger J.I., Zavatta M. et al. Factors affecting nonution of the allograft-host junction. *Clinical Orthopaedics and Related Researc.* 2001. № 382. P. 87–98. DOI: https://doi.org/10.1097/00003086-200101000-00014
13. Li J., Chen G., Lu Y., Zhu H., Ji C., Wang Z. Factors influencing osseous union following surgical treatment of bone tumors with use of the Capanna Technique. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume.* 2019. Vol. 101(22). P. 2036–2043. DOI: https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00380
14. Struckmann V., Schmidmaier G., Ferbert T., Kneser U., Kremer T. Reconstruction of extended bone defects using massive allografts combined with surgical angiogenesis: a case report. *JBJS case connector.* 2017. Vol. 7(1). e10 p. DOI: https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.16.00098
15. Ogink P.T., Teunissen F.R., Massier J.R., Raskin K.A., Schwab J.H. et al. Allograft reconstruction of the humerus: Complications and revision surgery. *Journal of Surgical Oncology.* 2019. Vol. 119(3). P. 329–335. DOI: https://doi.org/10.1002/jso.25309
16. Вирва О.Є., Головіна Я.О., Малик Р.В., Головіна О.О. Системний огляд і метааналіз результатів модульного й алокомпозитного ендопротезування за умов кістково-суглобових дефектів після резекції пухлини. *Ортопедія, травматологія і протезування.* 2020. № 2. С. 5–15. DOI: https://doi.org/10.15674/0030-5987202025-15
17. Nguyen H., Morgan D.A., Forwood M.R. Sterilization of allograft bone: effects of gamma irradiation on allograft biology and biomechanics. *Cell and tissue banking.* 2007. Vol. 8(2). P. 93–105. DOI: https://doi.org/10.1007/s10561-006-9020-1
18. Man W.Y., Monni T., Jenkins R., Roberts P. Post-operative infection with fresh frozen allograft: reported outcomes of a hospital-based bone bank over 14 years. *Cell and tissue banking.* 2016. Vol. 17(2). P. 269–275. DOI: https://doi.org/10.1007/s10561-016-9547-8
19. Islam A., Chapin K., Moore E., Ford J., Rimnac C., Akkus O. Gamma radiation sterilization reduces the high-cycle fatigue life of allograft bone. *Clinical Orthopaedics and Related Researc.* 2016. Vol. 474(3). P. 827–835. DOI: https://doi.org/10.1007/s11999-015-4589-y
20. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року: офіційний переклад. Верховна Рада України. URL: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
21. Про захист тварин від жорстокого поводження: Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. Верховна Рада України. URL: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15.
22. Пятаев Н.А., Минаева О.В., Зырняева Н.Н., Кокорев А.В., Гуревич К.Г., Заборовский А.В., Щукин С.А. Эффективность ДНК-конъюгированных форм доксорубицина и цисплатина при холангиоцеллюлярной карциноме у крыс. *Фундаментальные исследования.* 2014. № 10–15. С. 959–963.
23. Спосіб виготовлення імплантаційного дегідратованого кісткового біоматеріалу алогенного походження: пат. 119699 Україна: МПК A61K 35/32 (2015.01); A61F 2/28 (2006.01); A61P 19/00 (2006.01). № a201709455; заявл. 27.09.2017; опубл. 25.09.2019, Бюл. № 14.
24. Gundle K.R. CORR Insights®: Do massive allograft reconstructions for tumors of the femur and tibia survive 10 or more years after implantation? *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2020. Vol. 478(3). P. 525–526. DOI: https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000856
25. Pendleton M.M., Emerzian S.R., Liu J., Tang S.Y., O'Connell G.D. et al. Effects of ex vivo ionizing radiation on collagen structure and whole-bone mechanical properties of mouse vertebrae. *Bone.* 2019. Vol. 128. 115043 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115043
26. Young D.R., Virolainen P., Inoue N., Frassica F.J., Chao E.Y. The short-term effects of cisplatin chemotherapy on bone turnover. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1997. Vol. 12(11). P. 1874–1882. DOI: https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.11.1874
27. Stine K.C., Wahl E.C., Liu L., Skinner R.A., Vanderschilden J. et al. Cisplatin inhibits bone healing during distraction osteogenesis. *Journal of Orthopaedic Research.* 2014. Vol. 32(3). P. 464–470. DOI: https://doi.org/10.1002/jor.22527

Orthopedics, traumatology, prosthetics. 2015;2:120–5. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.15674/0030-598720152120-125
8. Gharedaghi M, Peivandi MT, Mazloomi M, Shoorin HR, Hasani M et al. Evaluation of clinical results and complications of structural allograft reconstruction after bone tumor surgery. *Arch Bone Joint Surgery.* 2016;4(3):236–42. (In English). URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517069/
9. Misaghi A, Goldin A, Awad M, Kulidjian AA. Osteosarcoma: a comprehensive review. *SICOT-J.* 2018;4:12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1051/sicotj/2017028
10. MacDonald DJ, McGuire MH. Complications with large fragment allografts. Complications of Limb Salvage: Prevention. *Management and Outcom.* 1991;25–7. (In English).
11. Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Albergo JI, Farfalli GL. Do massive allograft reconstructions for tumors of the femur and tibia survive 10 or more years after implantation? *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2020;478(3):517–24. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000806
12. Hornicek FJ, Gebhardt MC, Tomford WW, Sorger JI, Zavatta M et al. Factors affecting nonution of the allograft-host junction. *Clinical Orthopaedics and Related Resear*. 2001;382:87–98. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/00003086-200101000-00014
13. Li J, Chen G, Lu Y, Zhu H, Ji C, Wang Z. Factors influencing osseous union following surgical treatment of bone tumors with use of the Capanna Technique. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume.* 2019;101(22):2036–43. (In English). DOI: https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00380
14. Struckmann V, Schmidmaier G, Ferbert T, Kneser U, Kremer T. Reconstruction of extended bone defects using massive allografts combined with surgical angiogenesis: a case report. *JBJS case connector.* 2017;7(1):e10. (In English). DOI: https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.16.00098
15. Ogink PT, Teunissen FR, Massier JR, Raskin KA, Schwab JH et al. Allograft reconstruction of the humerus: Complications and revision surgery. *Journal of Surgical Oncology.* 2019;119(3):329–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/jso.25309
16. Vyrva OE, Golovina Ya. O., Malik RV, Golovina OO System review and meta-analysis of the results of modular and allocomposite endoprosthetics under the conditions of bone and joint defects after tumor resection. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2020;2:5–15. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.15674/0030-5987202025-15
17. Nguyen H, Morgan DA, Forwood MR. Sterilization of allograft bone: effects of gamma irradiation on allograft biology and biomechanics. *Cell and tissue banking.* 2007;8(2):93–105. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10561-006-9020-1
18. Man WY, Monni T, Jenkins R, Roberts P. Post-operative infection with fresh frozen allograft: reported outcomes of a hospital-based bone bank over 14 years. *Cell and tissue banking.* 2016;17(2):269–75. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10561-016-9547-8
19. Islam A, Chapin K, Moore E, Ford J, Rimnac C, Akkus O. Gamma radiation sterilization reduces the high-cycle fatigue life of allograft bone. *Clinical Orthopaedics and Related Researc.* 2016;474(3):827–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11999-015-4589-y
20. European Convention for the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes. Strasbourg, 18 March 1986: official translation. Verkhovna Rada of Ukraine. (In Ukrainian). URL: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
21. On protection of animals from cruel treatment: Law of Ukraine № 3447-IV of February 21, 2006. The Verkhovna Rada of Ukraine. (In Ukrainian). URL: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15.
22. Pyataev NA, Minaeva OV, Zyrnyaeva NN, Kokorev AV, Gurevich KG, Zaborovsky AV, Shchukin SA. Efficacy of DNA-conjugated forms of doxorubicin and cisplatin in cholangiocellular carcinoma in rats. *Basic research.* 2014;10–15:959–63. (In Russian).
23. A method of manufacturing an implantation dehydrated bone biomaterial of allogeneic origin: US Pat. 119699 Ukraine: IPC A61K 35/32 (2015.01); A61F 2/28 (2006.01); A61P 19/00 (2006.01). № a201709455; declared 27.09.2017; publ. 25/09/2019, Bull. № 14.. (In Ukrainian).
24. Gundle KR. CORR Insights®: Do massive allograft reconstructions for tumors of the femur and tibia survive 10 or more years after implantation? *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2020;478(3):525–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000856
25. Pendleton MM, Emerzian SR, Liu J, Tang SY, O'Connell GD et al. Effects of ex vivo ionizing radiation on collagen structure and whole-bone mechanical properties of mouse vertebrae. *Bone.* 2019;128:115043. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115043
26. Young DR, Virolainen P, Inoue N, Frassica FJ, Chao E. YThe short-term effects of cisplatin chemotherapy on bone turnover. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1997;12(11):1874–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.11.1874
27. Stine KC, Wahl EC, Liu L, Skinner RA, Vanderschilden J et al. Cisplatin inhibits bone healing during distraction osteogenesis. *Journal of Orthopaedic Research.* 2014;32(3):464–70. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/jor.22527

28. Li Z., Meyers C.A., Chang L., Lee S., Tomlinson R. et al. Fracture repair requires TrkA signaling by skeletal sensory nerves. *The Journal of clinical investigation.* 2019. Vol. 129(12). P. 5137–5150. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI128428
29. Ke B., Shi L., Xu Z., Wu G., Gong Y., Zhu L. et al. Flavored Guilu Erxian decoction inhibits the injury of human bone marrow mesenchymal stem cells induced by cisplatin. *Cellular and Molecular Biology*. 2018. Vol. 64(6). P. 58–64.
30. Russell N., Oliver R.A., Walsh W.R. The effect of sterilization methods on the osteoconductivity of allograft bone in a critical-sized bilateral tibial defect model in rabbits. *Biomaterial.* 2013. Vol. 34(33). P. 8185–8194. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.022

28. Li Z, Meyers CA, Chang L, Lee S, Tomlinson R et al. Fracture repair requires TrkA signaling by skeletal sensory nerves. *The Journal of clinical investigation.* 2019;129(12):5137–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1172/JCI128428
29. Ke B, Shi L, Xu Z, Wu G, Gong Y, Zhu L et al. Flavored Guilu Erxian decoction inhibits the injury of human bone marrow mesenchymal stem cells induced by cisplatin. *Cellular and Molecular Biology*. 2018;64(6):58–64. (In English).
30. Russell N, Oliver RA, Walsh WR. The effect of sterilization methods on the osteoconductivity of allograft bone in a critical-sized bilateral tibial defect model in rabbits. *Biomaterial.* 2013;34(33):8185–94. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.022

Перспективи подальших досліджень

Продовження вивчення репаративного остеогенезу за умов кісткової алопластики сегментарних дефектів довгих кісток, розробка та удосконалення методик кісткової алопластики.

Prospects for further research

Continuation the study of reparative osteogenesis of bone alloplasty of long bones segmental defects, development and improvement of bone alloplasty methods.

Конфлікт інтересів

Кожен автор засвідчує відсутність фінансової підтримки або комерційного зв'язку з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, що мало б спричинити конфлікт інтересів відносно поданої статті.

Conflict of interest

Each author certifies the absence of funding or commercial associations with pharmaceutical companies, manufacturers of medical devices, or other organisations that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

TFinancing by expenditures of the State Budget of Ukraine.

Подяка

Автори вдячні Оксані Майбороді, яка надала технічну підтримку в підготовці алотрансплантатів; Михайлу Іващенку, який редагував рукопис англійською.

Acknowledgments

The authors are grateful to Oksana Maiboroda, who provided technical support in the preparation of the allografts; Mykhaylo Ivashchenko, who proofread the manuscript.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Вирва Олег Євгенович – доктор медичних наук, професор, головний лікар, завідувач відділу кісткової онкології Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 80, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: dr.olegvyrva@gmail.com
моб.: +38 (050) 323-04-82
Внесок автора: *розроблення дизайну дослідження та критичне корегування остаточного варіанту статті.*

Головіна Яніна Олександрівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу кісткової онкології Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 80, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: dr.yanina.golovina@gmail.com
моб.: +38 (050) 402-72-43
Внесок автора: *розроблення дизайну дослідження, планування та виконання експериментів на тваринах.*

Ашукіна Наталія Олександрівна – кандидат біологічних наук, завідувачка лабораторії морфології сполучної тканини Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 80, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: nataliya.ashukina@gmail.com
моб.: +38 (067) 508-38-79
Внесок автора: *виконання гістологічного аналізу та інтерпретація отриманих результатів; написання першого варіанту рукопису.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vyrva Oleg Yevgenovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Medical Officer, Head of Bone Tumor Department, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 80, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: dr.olegvyrva@gmail.com
tel.: +38 (050) 323-04-82
Author's contribution: *designed the study and made critical revisions to the article.*

Holovina Yanina Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, senior research officer of bone tumor department Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 80, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: dr.yanina.golovina@gmail.com
tel.: +38 (050) 402-72-43.
Author's contribution: *designed the study; planned and carried out the experiments.*

Ashukina Nataliya Oleksandrivna – Candidate of Biological Sciences, Head of The Laboratory of Connective Tissue Morphology, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 80, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: nataliya.ashukina@gmail.com
tel.: +38 (067) 508-38-79
Author's contribution: *performed the histological analysis and interpreted the data; wrote the first draft of manuscript.*

Малик Роман Васильович – кандидат медичних наук, асистент кафедри травматології та ортопедії Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пушкінська, буд. 80, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: dr.roman.malyk@gmail.com
моб.: +38 (050) 515-05-50
Внесок автора: *планування та виконання експериментів на тваринах.*

Данищук Зінаїда Миколаївна – науковий співробітник лабораторії морфології сполучної тканини Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 80, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: zinada1962@gmail.com
моб.: +38 (099) 935-42-57
Внесок автора: *виконання гістоморфометрії та інтерпретація отриманих результатів.*

Malyk Roman Vasylyovych – Candidate of Medical Sciences, Assistant of Orthopaedics, Traumatology Department, Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; 80, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: dr.roman.malyk@gmail.com
tel.: ++38 (050) 515-05-50
Author's contribution: *carried out the experiments.*

Danyshchuk Zinaida Mykolayvna – Researcher of The Laboratory of Connective Tissue Morphology, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 80, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: zinada1962@gmail.com
tel.: +38 (099) 935-42-57
Author's contribution: *performed the histomorphometry and interpreted the data.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 21.09.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 28.09.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 29.09.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 63–75
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):63–75
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.63-75
УДК: 615.849:616-006.6+611-018

Структурно-функціональний стан карциноми Герена після локального фракційного ікс-опромінення та сумісного застосування опромінення та мелоскикаму

Лукашова О.П., ORCID: 0000-0002-4518-5104; e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Structural and functional state of Heren carcinoma after local fractional X-irradiation and irradiation combined with meloxicam

Lukashova O.P., ORCID: 0000-0002-4518-5104; e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ікс-опромінення, ультраструктура, мелоксикам, мітоз, апоптоз.

Для кореспонденції:

Лукашова Ольга Петрівна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», лабораторія радіаційної онкології;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

© *Лукашова О.П., 2021*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Однією з важливіших проблем онкології є переборення терапевтичної резистентності пухлин, яка виникає зокрема внаслідок підвищення рівня ферменту циклооксигенази 2 (ЦОГ-2). Відомо, що зростання рівня ЦОГ-2 та продукту її діяльності, простагландину-Е2 при онкологічних захворюваннях, сприяє таким процесам в організмі, як ріст пухлин, стимуляція в них проліферації, індукція ракових стовбурових клітин, гальмування апоптозу, активація ангіогенезу, інвазія, метастазування та розвиток хіміо- та радіорезистентності. Застосування інгібіторів ЦОГ-2, якими є нестроїдні протизапальні препарати (НСПЗП), значно обмежує ці процеси та поліпшує показники виживаності та смертності у хворих на рак, а у сполученні з хіміопрепаратами відмінює викликану ними резистентність.
Мета роботи – вивчення структурно-функціонального стану клітин карциноми Герена після комбінованого застосування нестероїдного протизапального мелоксикаму і локального ікс-опромінення пухлини у сумарних дозах 1,0 та 10 Гр.
Матеріали та методи. На 33 щурах-самицях з перещепленою карциномою Герена за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії досліджена ультраструктура пухлинних клітин (ПК) через 24 години після сумісного застосування мелоксикаму у дозі 0,2 мг на 1 кг маси тіла за добу до першого та за 2 години до другого сеансу фракційного локального ікс-опромінення пухлини у сумарних дозах 1,0 та 10 Гр (двічі щоденно по 0,5 Гр та 5 Гр відповідно). Підраховували мітотичний індекс (кількість мітозів на 100 ПК), індекс апоптозу (кількість клітин у стані апоптичної загибелі на 100 ПК) та частоту ПК з дрібними ядрами (%).
Результати та їх обговорення. Встановлено, що опромінення пухлини Герена у сумарній дозі 10 Гр викликає порушення ультраструктури ПК, пов'язані з ураженням ядерного апарату клітин. Спостерігається плеоморфізм ядер, поява двоядерних ПК та мікроядер, достовірне падіння митотичної активності, деяке підвищення індексу апоптозу. Відзначається також стимуляція функціональної діяльності макрофагів. При опроміненні у сумарній дозі 1,0 Гр подібні ефекти виражені менше, або зовсім відсутні, як, наприклад, процеси фагоцитозу. Показник частоти ПК з малими ядрами однаково вірогідно підвищений при обох дозах опромінення. Уведення мелоксикаму сприяє достовірному зниженню мітотичної активності та зростанню частоти малих клітин, тоді як ультраструктурна картина пухлини майже не змінюється. При сумісній дії радіації в обох дозах та мелоксикаму порушення тонкої будови ПК ідентичні тим, що виявляються при одному тільки опроміненні. Поряд з тим, мітотичний індекс у групі з комбінованою дією препарату та радіації у дозі 10 Гр вірогідно нижчий, ніж при одному опроміненні. Крім того, при обох дозах достовірно зростає частота малих форм ПК у порівнянні з показниками як у групі інтактного контролю, так і у відповідних групах опромінення. Тільки у поєднанні з радіацією мелоксикам значно стимулює апоптоз, тоді як в інших серіях його індекс залишається на рівні контрольних значень. Була підтверджена залежність, яка постійно виявлялася в усіх експериментальних групах, між зниженням рівня мітотичного індексу у карциномі Герена і зростанням частки ПК з малими ядрами. Між цими показниками виявлено зворотний кореляційний зв'язок ($r = 0,80$, $P = 0,05$).
Висновки. При сумісній дії мелоксикаму та опромінення значно підвищується ефективність обох терапевтичних факторів внаслідок властивості мелоксикаму достовірно гальмувати проліферативну активність та сприяти пострадіаційному розвитку апоптозу у пухлинній тканині. Наявність кореляційної залежності між мітотичним індексом та частотою клітин з дрібними ядрами у пухлині Герена, свідчить про взаємозв'язок процесів клітинного росту і ділення.

Для цитування:

Лукашова О.П. Структурно-функціональний стан карциноми Герена після локального фракційного ікс-опромінення та сумісного застосування опромінення та мелоксикаму. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. 29. № 3. С. 63–75. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.63-75

Key words:

X-irradiation, ultrastructure, meloxicam, mitosis, apoptosis.

For correspondence:

Lykashova Olga Petrivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Laboratory of Radiation Oncology;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

© *Lukashova O.P., 2021*

ABSTRACT

Background. One of the most important problems of oncology is the overcoming of therapeutic resistance of tumors, which occurs in particular due to increased levels of the enzyme cyclooxygenase 2 (COX-2). It is known that the growth of COX-2 and the product of its activity, prostaglandin-E2 in cancer, promotes such processes in the body as tumor growth, stimulation of proliferation, induction of cancer stem cells, inhibition of apoptosis, activation of angiogenesis, invasion, metastasis and development of chemoresistance. The use of COX-2 inhibitors, which are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), significantly limits these processes and improves survival and mortality in cancer patients, and in combination with chemotherapeutics eliminates the resistance they cause.
Purpose – study of the structural and functional state of Guerin's carcinoma cells after the combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drug meloxicam and local X-irradiation in total doses of 1.0 and 10 Gy.
Materials and methods. On 33 rats with inoculated Guerin's carcinoma, the ultrastructure of tumor cells (TC) was studied using standard methods of electron microscopy 24 hours after the combined use of the meloxicam drug at a dose of 0.2 mg per 1 kg of body weight one day before the first and 2 hours before the second session fractional local X-irradiation in total doses of 1 and 10 Gy (twice daily at 0.5 and 5.0 Gy, respectively. The mitotic index (the number of cells in the state of mitosis per 100 TC,%), the apoptosis index (the number of cells in the state of apoptotic death per 100 TC,%) and the frequency of TC with small nuclei (%).
Results. It was found that irradiation of Guerin's tumor in a total dose of 10 Gy causes disturbances in the ultrastructure associated with damage to the nuclear apparatus of the TC. Pleiomorphism of the nuclei, the appearance of binucleated cells and micronuclei, a significant decrease in mitotic activity and a slight increase in the apoptosis index are observed. Stimulation of the functional activity of macrophages is also noted. Under irradiation in a total dose of 1 Gy, such effects are less pronounced or completely absent, such as, for example, the processes of phagocytosis. The frequency index of TC with small nuclei is equally reliably increased at both radiation doses. The administration of the drug meloxicam leads to a significant decrease in mitotic activity and an increase in the frequency of small cells, while the ultrastructural picture of the tumor remains almost unchanged. With the combined action of the drug and radiation in both doses, violations of the fine structure of the OC are identical to those found during irradiation. At the same time, the mitotic index in the group with the combined effect of the drug and radiation at a dose of 10 Gy is significantly lower than with only irradiation.In addition, at both doses, the frequency of small forms of PC significantly increases in comparison with the indicators of both the intact control group and the corresponding irradiation groups. Only in combination with radiation does meloxicam reliably stimulate apoptosis, while in other groups its index remains at the level of control values. The relationship was confirmed, which was constantly revealed in all experimental groups, between a decrease in the level of the mitotic index and an increase in the frequency of TC with small nuclei in Guerin's carcinoma. An inverse correlation was found between these indicators ($r = 0.80$, $P = 0.05$).
Conclusions. The combined action of the drug and irradiation significantly increases the effectiveness of both therapeutic factors due to the property of meloxicam to reliably inhibit proliferative activity and promote post-radiation development of apoptosis in tumor tissue. The presence of a correlation between the mitotic index and the frequency of cells with small nuclei in Guerin's tumor may indicate the relationship between cell growth and division.
Under the combined action of both investigated factors, changes in the tumor ultrastructure are mainly caused by irradiation. The administration of meloxicam increases the efficiency of the combined use of both therapeutic agents due to its ability to reliably inhibit proliferative activity and promote post-radiation development of apoptosis in tumor tissue. The presence of a correlation dependence between the mitotic index and the frequency of cells with small nuclei in Guerin's tumor may indicate the relationship between the processes of cell growth and division.

For citation:

Lukashova OP. Structural and functional state of Heren carcinoma after local fractional X-irradiation and irradiation combined with meloxicam. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(3):63–75. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.63-75

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Визначити роль селективних інгібіторів циклооксигенази-2 в поєднанні з іонізуючим випромінюванням у блокуванні ангіогенезу пухлин для розробки нових технологій комбінованої променевої і антиангіогенної терапії онкозахворювань», номер державної реєстрації: 0117U001045, шифр теми: НАМН.01.17, фундаментальна, термін виконання: 01.2017–12.2019 рр., керівники – завідувач відділення дистанційної, поєднаної променевої та комплексної терапії, доктор медичних наук, старший науковий співробітник В.П. Старенький; завідувачка лабораторії радіаційної ендокринології, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник Н.А. Мітряєва.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» which is «To determine the role of selective inhibitors of cyclooxygenase-2 in combination with ionizing radiation in blocking tumor angiogenesis for the development of new technologies of combined radiation and antiangiogenic therapy of cancer», state registration number: 0117U001045, research project code: NAMS (Ukraine) 01.17, fundamental, period for performance: 01.2017-12.2019; led by Head of Remote, Combined Radiation and Comprehensive Therapy Department, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher V.P. Starenkyi; Head of Radiation Endocrinology Laboratory, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher N.A. Mitriaieva.

ВСТУП

Проблеми терапії онкологічних захворювань у теперішній час є найважливішими для людства, оскільки за смертністю рак стоїть на одному з перших місць після серцево-судинних хвороб і уражує щорічно майже 18 млн осіб, з яких вмирає більше половини [1]. Незважаючи на значні сучасні досягнення у лікуванні онкологічних захворювань, у протираковій терапії існують обмеження, пов'язані як з первинною, так і отриманою внаслідок дії хіміопрепаратів та радіації, резистентністю злоякісних пухлин [2, 3]. Тому проблема переборення нечутливості раку до лікування стає дуже актуальною. Відомо, що онкогенез супроводжується збільшенням у пухлині ферменту циклооксигенази (ЦОГ), зокрема однієї з її ізоформ, ЦОГ-2, концентрація якої у здорових тканинах мінімальна [4]. Зростання рівня ЦОГ-2 та продукту її діяльності, простагландину-Е2, сприяє таким процесам в організмі, як ріст пухлин, стимуляція в них проліферації, індукція ракових стовбурових клітин, гальмування апоптозу, активація ангіогенезу, інвазія, метастазування та розвиток хіміорезистентності [5–9]. Застосування інгібіторів ЦОГ-2 значно обмежує ці процеси та поліпшує показники виживаності та смертності у хворих на рак, а у сполученні з хіміопрепаратами відмінює викликану ними резистентність [10–13]. Основними інгібіторами ЦОГ-2 є протизапальні препарати, стероїдного та нестероїдного походження, а серед широкого їх спектра найбільш важливими є селективні препарати, дія яких спрямована саме на ЦОГ-2: мелоксикам, німелсилід, целекоксиб, целебрекс, тощо [4, 12].

Надійною базою для встановлення механізмів дії протиракової терапії є експериментальні дослідження на пухлинах, перещеплених тваринам. Так, на карциномі Герена проводилося вивчення впливу хіміо- та променевого лікування, у тому числі на структурно-функціональний стан її клітин [14, 15]. Ця модель також є придатною для дослідження дії інгібіторів ЦОГ-2. Так, вона була застосована для вивчення дії нестероїдного протизапального мелоксикаму, розробленого для тварин, основною діючою речовиною якого є мелоксикам.

Мета роботи – вивчення структурно-функціонального стану клітин карциноми Герена після комбінованого застосування мелоксикаму і локального ікс-опромінення пухлини у сумарних дозах 1,0 та 10 Гр.

INTRODUCTION

The challenges related to cancer treatment are currently the most important for humanity, since cancer is one of the leading causes of death after cardiovascular disease affecting almost 18 million people annually, of whom more than half die [1]. Despite significant achievements in cancer treatment, there are limitations in anticancer therapy associated with both primary and acquired resistance to malignancies due to chemotherapy and radiation [2, 3]. Therefore, the issue of overcoming the insensitivity of cancer to treatment becomes very relevant. Oncogenesis is known to be accompanied by increased cyclooxygenase (COX) enzyme in the cell, in particular one of its isoforms, COX-2, the concentration of which in healthy tissues is minimal [4]. The increase of COX-2 level and the product of its activity, prostaglandin-2, encourages such processes in the body as tumor growth, stimulation of its proliferation, induction of cancer stem cells, inhibition of apoptosis, activation of angiogenesis, invasion, metastasis and development of chemoresistance [5–9]. The use of COX-2 inhibitors significantly limits these processes and improves survival and mortality in cancer patients, and in combination with chemotherapy eliminates the resistance they cause [10–13]. The main inhibitors of COX-2 are anti-inflammatory drugs of steroid and non-steroidal origin, and, among the wide range of those, the most important are selective drugs, the action of which is aimed at COX-2: meloxicam, nimesulide, celecoxib, celebrex, etc. [4, 12].

Experimental studies on tumors inoculated in animals are a reliable basis for establishing the mechanisms of action of anticancer therapy. Thus, Heren carcinoma was studied for the effect of chemo- and radiation treatment, including the structural and functional state of its cells [14, 15]. This model may also be suitable for studying the effects of COX-2 inhibitors. In particular, it was applied when studying the action of the non-steroidal antiinflammatory drug (NSAID) developed for animals, meloxicam, the main active ingredient of which is meloxicam.

Purpose – studying the structural and functional state of Heren carcinoma cells after administering the nonsteroidal anti-inflammatory meloxicam in combination with and local X-ray irradiation of the tumor in total doses of 1.0 and 10 Gy.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експерименти проведено на 33 щурах-самицях масою тіла 160–180 г на 10–12 добу після перещеплення карциноми Герена, коли розміри пухлинного вузла досягали у діаметрі 1,5–2,0 см. На рентгенівському апараті РУМ-17 проводили локальне фракційне опромінення за стандартних технічних умов: напруга – 190 кВ, сила струму – 10 мА, фільтри: 0,5 мм Cu + 1 мм Al у сумарних дозах 1,0 та 10 Гр (двічі щоденно по 0,5 Гр та 5 Гр відповідно). Мелоксикам уводили внутрішньочеревинно за добу до першого сеансу опромінення та за 2 години перед другим сеансом у дозі 0,2 мг на 1кг маси тіла.

Тварин розподіляли методом випадкового добору на такі групи:

1 група – інтактний контроль (4 шт.);

2 група – уведення мелоксмелоксикамуивету (7 шт);

3 група – опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр (5 шт.);

4 група – опромінення у сумарній дозі 10 Гр (6 шт.);

5 група – сумісне застосування мелоксикаму та опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр (5 шт.);

6 група – сумісне застосування мелоксикаму та опромінення у сумарній дозі 10 Гр (6 шт).

Щурів декапітували через 24 години після останньої фракції опромінення згідно з вимогами належної лабораторної практики «GLP» (Good Laboratory Practice), Конвенції Ради Європи «Про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях» від 18.03.1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21.02.2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та ін.). Дослідження схвалене Комісією з біоетики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Дослідження ультраструктури карциноми Герена проводили за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії [16]. Кусочки пухлин витримували спочатку у глютаральдегідному фіксаторі за Карновським, потім у тетраоксиді осмію за Паладе. Після дегідратації в етанолі зростаючої концентрації матеріал заливали у суміш епоксидних смол епон-аралдит та полімерізували протягом 36 годин при 56ºС. З одержаних блоків виготовлювали напівтонкі зрізи на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського ВО «Електрон» та забарвлювали метиленовим синім на 1% тетраборат натрію. Ультратонкі зрізи виготовлювали на тому ж мікротомі, контрастували у 2% розчині уранілацетату і цитраті свинцю за Рейнольдсом та аналізували в електронному мікроскопі ЕМ-125 того ж ВО. Збільшення на усіх представлених електронномікроскопічних рисунках складає 8000.

На напівтонких зрізах підраховували мітотичній індекс (кількість мітозів на 100 пухлинних клітин (ПК)), а на ультратонких зрізах – індекс апоптозу (кількість клітин у стані апоптичної загибелі на 100 ПК) та частість пухлинних клітин з дрібними ядрами (%) в кожній дослідженій пухлині.

MATERIALS AND METHODS

The experiments involved 33 female rats weighing 160–180g on day 10–12 after Heren carcinoma revaccinating, when the size of the tumor node reached a diameter of 1.5–2.0 cm. The X-ray equipment РУМ-17 was used to perform local fractional irradiation under standard technical conditions: voltage – 190 kV, current – 10 mA, filters: 0.5 mm Cu + 1 mm Al in total doses of 1 and 10 Gy (twice daily 0.5 Gy and 5 Gy, respectively). Meloxicam was administered intraperitoneally one day before the first irradiation session and 2 hours before the second session at a dose of 0.2 mg per 1 kg of body weight.

Animals were randomly assigned to the following groups:

Group 1 – intact control (4);

Group 2 – administration of meloxicam (7)

Group 3 – irradiation in a total dose of 1 Gy (5);

Group 4 – irradiation in a total dose of 10 Gy (6);

Group 5 – combined use of meloxicam and irradiation in a total dose of 1 Gy (5);

Group 6 – combined use of meloxicam and irradiation in a total dose of 10 Gy (6).

The rats were decapitated 24 hours after the last fraction of irradiation in compliance with the requirements of the independent laboratory practice GLP (Good Laboratory Practice), the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes dated March 18 1986, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, Order of the Ministry of Health of Ukraine of 14 December 2009 No 944 «About approval of the Procedure for carrying out preclinical studying of medicines and examinations of materials of preclinical studying of medicines», Law of Ukraine of February 21, 2006 No 3447-IV «About protection of animals against ill treatment», etc.). The study was approved by the Commission on Bioethics of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

The Heren carcinoma ultrastructure was studied by means of standard electron microscopy [16]. The tumor pieces were kept first in a glutaraldehyde fixative according to Karnovsky, then in osmium tetraoxide according to Palade. After dehydration in ethanol of increasing concentration, the material was poured into a mixture of epoxy resins epon-araldite and polymerized for 36 hours at 56ºC. Semi-thin sections were made from the obtained blocks by means of the ultramicrotome УМТП-4 produced by Sumy PA (Production Association) Electron and stained with methylene blue in 1% solution of sodium tetraborate. Ultrathin sections were made on the same microtome, contrasted in 2% solution of uranyl acetate and lead citrate according to the Reynolds method and analyzed in an electron microscope EM-125 of the same PA. The magnification in all presented electron microscopic figures is 8000.

The mitotic index (number of mitoses per 100 tumor cells (TC)) was calculated on semi-thin sections, while the index of apoptosis (number of cells in a state of apoptotic death per 100 TC) and the frequency of tumor cells with small nuclei (%) in each studied tumor were calculated on ultrathin sections.

The obtained data were calculated using the methods of descriptive statistics, non-parametric criteria and correlation analysis using the software package for

Одержані дані обчислювали за допомогою методів описової статистики, непараметричних критеріїв й кореляційного аналізу з використанням пакета програм для ПК «Biostat» та із застосуванням непараметричного критерію максимально правдоподібної оцінки достовірності ($P_{мп}$) [17].

PC Biostat and using the non-parametric criterion of the most plausible reliability assessment (P_{mp}) [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що інтактна карцинома Герена складається переважно з досить великих пухлинних клітин (ПК), з крупними світлими ядрами, які мають гладкий контур та містять крупні чіткі ядерця (рис. 1). Дрібнодисперсний хроматин у цих ядрах рівномірно розташовується у нуклеоплазмі та тонким шаром вздовж ядерної мембрани. Основними компонентами цитоплазми є вільні рибосоми та полісоми, а також округлі профілі гранулярної ендоплазматичної сітки (гЕПС), у яких виявляється темна білкова речовина. Мітохондрій небагато, вони темні, подовжені та невеликі за розміром. Трапляються окремі лізосоми та ліпідні краплини.

RESULTS AND DISCUSSION

Heren intact carcinoma has been found to consist mainly of relatively large tumor cells (TCs), which have light nuclei with a smooth border and large clear nucleoli (Fig. 1). The fine chromatin in these nuclei is evenly distributed in the nucleoplasm and in a thin layer along the nuclear membrane. The main components of the cytoplasm are free ribosomes and polysomes, as well as rounded profiles of the rough endoplasmic reticulum (rEPR), in which a dark protein substance is detected. Mitochondria are few, they are dark, elongated and small in size. Individual lysosomes and lipid droplets occur.

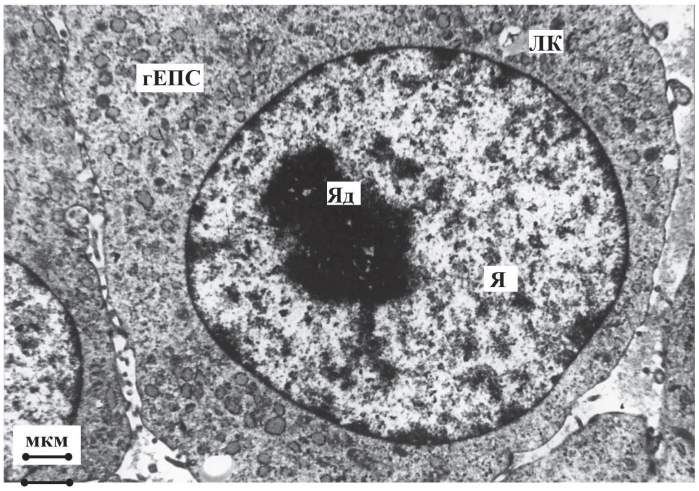


Рис. 1. Пухлинна клітина інтактної карциноми Герена зі світлим ядром, чіткими ядерцями, безліччю округлих профілів гранулярної ендоплазматичної сітки у цитоплазмі.
Я – ядро, Яд – ядерце, гЕПС – гранулярна ендоплазматична сітка, ЛК – ліпідна краплина, мкм – збільшення
Fig. 1. Tumor cell of intact Guerin's carcinoma with a light nucleus, distinct nucleoli, many rounded profiles of the rough endoplasmic reticulum in the cytoplasm.
Я –the nucleus, Яд – the nucleolus, гЕПС – rough endoplasmic reticulum, ЛК – lipid droplet, мкм – increase

Виявляються також ПК у стані ділення, мітотичній індекс інтактної пухлини дорівнює 1,71 (рис. 2, табл. 1). Подібна ультраструктура характерна для клітин, головними функціями яких є проліферативна та білковосинтетична активність, спрямована на вироблення речовин для власної потреби. Певну частину популяції ПК складають клітини з малим ядром, ультраструктура яких, за винятком розміру ядра, мало відрізняється від більшості ПК (рис. 2, табл. 2).

Серед подібних клітин небагато темних функціонально неактивних ПК, яким притаманні ядро з конденсованим хроматином, темна цитоплазма, де розташовуються вакуолізовані органели, окремі ліпідні краплини та дрібні везикули (рис. 3). Присутність таких форм часто реєструється у різних тканинах та пухлинах і вважається ознакою однією з форм клітинної загибелі (темноклітинна загибель) [18]. Трапляються також одиничні ПК у стані апоптозу з характерним для них ядром, у якому хроматин розміщується темною масою вздовж нуклеоплазми, а ядерний матрикс просвітлюється (рис. 4), а також окремі некротичні клітини.

TCs in a state of division are found, the mitotic index of an intact tumor is equal to 1.71 (Fig. 2, Table 1). Such ultrastructure is typical for cells, the main functions of which are proliferative and protein-synthetic activity aimed at producing substances for their own needs. A certain part of the TC population consists of small cells, the ultrastructure of which, except for the size of the nucleus, differs little from most TCs (Fig. 2, Table 2).

Among such cells there are a small number of dark functionally inactive TCs, which are characterized by a nucleus with condensed chromatin, dark cytoplasm with vacuolated organelles, individual lipid droplets and small vesicles (Fig. 3). The presence of such cells is often recorded in various tissues and tumors and is considered a sign of one of the forms of cell death (dark cell death) [18]. There are also single TCs in a state of apoptosis with their characteristic nucleus, in which chromatin is placed in a dark mass along the nucleoplasm, and the nuclear matrix (Fig. 4) is enlightened, as well as individual necrotic cells.

Таблиця 1. Індекс мітозу у пухлині Герена після сумісного застосування мелоксикаму та опромінення у сумарних дозах 1,0 та 10 Гр, %
Table 1. Mitosis index in Guerin's tumor after combined use of the drug meloxicam and irradiation in total doses of 1,0 and 10 Gy, %

Серії дослідження Series under study	Групи дослідження / Groups under study			
	Опромінення (О) Irradiation (I)		Уведення мелоксикаму та опромінення, (МО) Meloxicam administration and irradiation, (MI)	
	n	X±Sx	n	X±Sx
Інтактний контроль Intact control	4	1,71 ± 0,31	–	–
Уведення мелоксисаму Meloxicam administration	7	0,85 ± 0,18*	–	–
Опромінення у дозі 10 Гр Irradiation at a dose of 10 Gy	6	0,80 ± 0,24*	6	0,5 0± 0,08* **
Опромінення у дозі 1,0 Гр Irradiation at a dose of 1,0 Gy	5	0,76 ± 0,14*	5	0,72 ± 0,26*

Примітки:
* – достовірно у порівнянні з інтактним контролем, (p≤ 0,05)
** – достовірно у порівнянні з групою О ($P_{мп}$), (p≤ 0,05)
Notes:
* – significant in comparison with intact control, (p≤ 0,05)
** – significant in comparison with group I (P_{mp}), (p≤ 0,05)

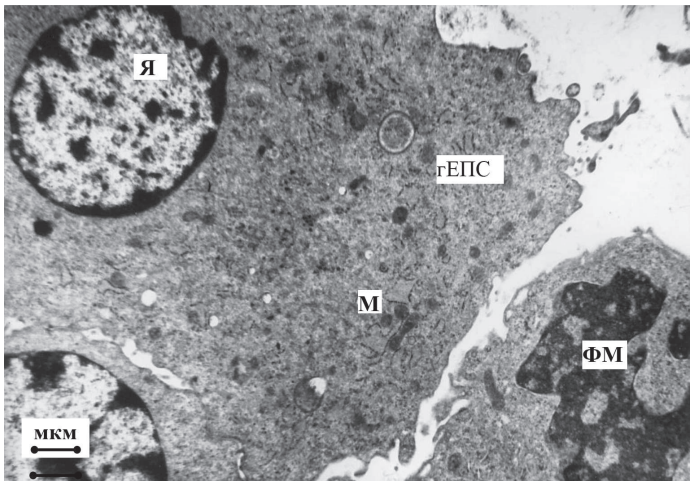


Рис. 2. Пухлинна клітина інтактної карциноми Герена з малим ядром та ПК у стані мітотичного ділення. М – мітохондрії, ФМ – фігура мітозу
Fig. 2. Tumor cell of intact Guerin's carcinoma with a small nucleus and tumor cell in a state of mitotic division. M – mitochondria, ФМ – the figure of mitosis

Таблиця 2. Частота клітин з малими ядрами у пухлині Герена після сумісного застосування мелоксикаму та опромінення у сумарних дозах 1,0 та 10 Гр, %
Table 2. The frequency of cells with small nuclei in Guerin's tumor after cobined use of meloxicam and irradiation in total doses of 1,0 and 10 Gy, %

Серії дослідження Series under study	Групи дослідження / Groups under study			
	Опромінення (О) Irradiation (I)		Уведення мелоксикаму та опромінення (МО) Meloxicam administration and irradiation, (MI)	
	n	X±Sx	n	X±Sx
Інтактний контроль Intact control	4	20,8 ± 2,02	–	–
Уведення мелоксикаму Mmeloxicam administration	7	32,4 ± 2,19 *	–	–
Опромінення у дозі 10 Гр Irradiation at a dose of 10 Gy	6	29,9 ± 1,94 *	6	32.5 ±1.87* **
Опромінення у дозі 1,0 Гр Irradiation at a dose of 1,0 Gy	5	26,7 ± 2,11	5	36,7 ± 4,69* **

Примітки:
* – достовірно у порівнянні з інтактним контролем, (p≤ 0,05)
** – достовірно у порівнянні з групою О ($P_{мп}$), (p≤ 0,05)
Notes:
* – significant in comparison with intact control, (p≤ 0,05)
** – significant in comparison with group I (P_{mp}), (p≤ 0,05)

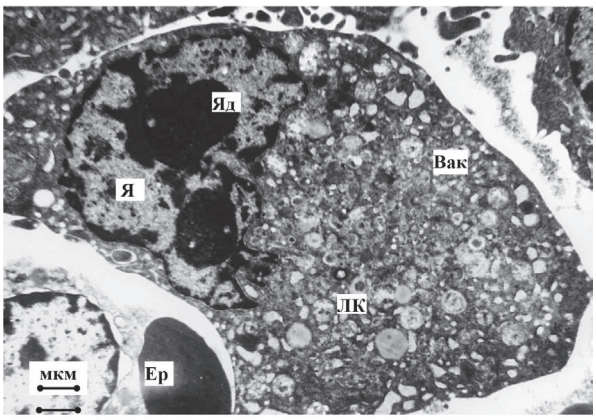


Рис. 3. Темна пухлинна клітина інтактної карциноми Герена з плеоморфним ядром, вакуолізованою цитоплазмою.
Вак – вакуолі, Ер – еритроцит
Fig. 3. Dark tumor cell of intact Guerin carcinoma with pleiomorphic nucleus, vacuolated cytoplasm.
Вак – vacuoles, Ер – erythrocyte

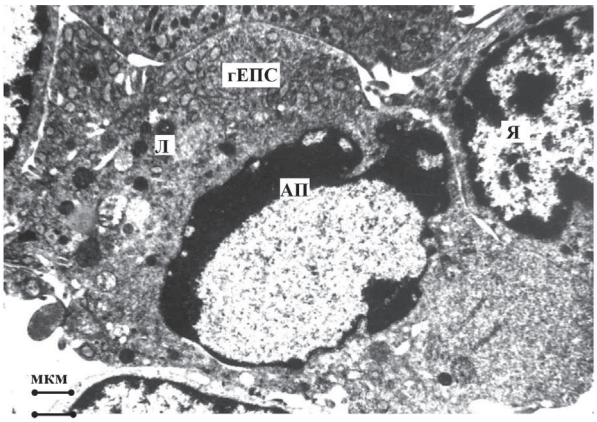


Рис. 4. Пухлинна клітина інтактної карциноми Герена у стані апоптичної загибелі.
АП – ядро з ознаками апоптозу, Л – лізосоми
Fig. 4. Tumor cell of intact Guerin carcinoma in a state of apoptotic death.
АП –nucleus with signs of apoptosis, Л – lisosomes

У пухлинній тканини також присутні малоактивні макрофаги, які містять невелике світле ядро, іноді примхливої форми, з деконденсованим хроматином та звичайні органели у цитоплазмі: мітохондрії, короткі профілі гЕПС, вільні рибосоми та полісоми і, що характерно для цих клітин, первинні та вторинні лізосоми (рис. 5).

Tumor tissue also contains inactive macrophages having a small light nucleus often capricious in shape with decondensed chromatin and common organelles in the cytoplasm: mitochondria, short profiles of rEPR, free ribosomes and polysomes, and, what is typical for these cells, primary and secondary lysosomes (Fig. 5).

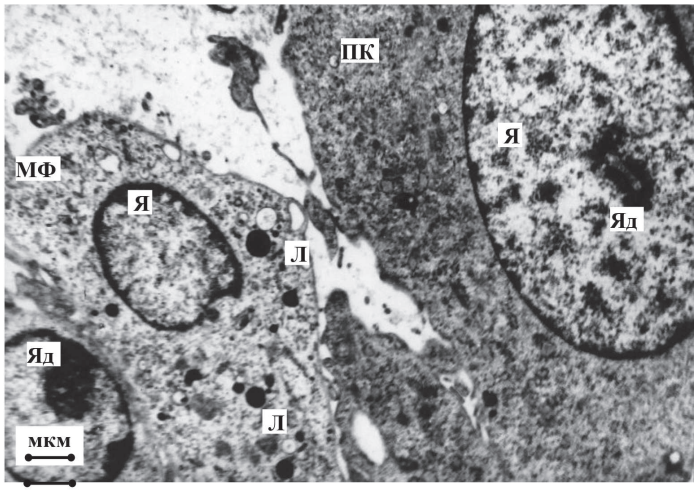


Рис. 5. Малоактивний макрофаг зі світлим ядром та первинними лізосомами у цитоплазмі біля пухлинної клітини інтактної карциноми Герена. МФ – макрофаг, ПК – пухлинна клітина
Fig. 5. Inactive macrophage with light nucleus and primary lysosomes in the cytoplasm near tumor cell of intact Guerin's carcinom

При введенні мелоксивету ультраструктура більшості ПК залишається майже незмінною, спостерігається лише деяке спотворення форми ядер, контур яких стає звивистим (рис. 6). Найбільш характерним для цієї серії стає достовірне падіння мітотичної активності ПК та значуще зростання фракції ПК з малими ядрами та (табл. 1, 2, рис. 7). Це наштовхує на думку про певний зв'язок між розміром клітин та їх властивістю до ділення.

Після опромінення у сумарній дозі 10 Гр у багатьох ПК відзначаються помітні порушення форми ядер, контур яких стає звивистим, часто з інвагінаціями, з'являються плеоморфні ядра, двоядерні та багатоядерні клітини, ПК з мікроядрами, що є характерними ознаками дії радіації (рис. 8, 9, 10, 11). При цьому достовірно знижується рівень мітотичної активності (табл. 1).

When administering Meloxivet, the most TCs ultrastructure remains almost unchanged, there is only some distortion of the nuclei shape, the border of which becomes curly (Fig. 6). The most characteristic of this series is a significant decrease in mitotic activity of TC and a significant increase in the fraction of TC with small nuclei (Table 1, 2, Fig. 7). This suggests a definite relationship between cell size and their ability to divide.

After irradiation in a total dose of 10 Gy, many TCs show the shape defects of the nuclei, the contour of which becomes curly, often with invaginations, appearing pleomorphic nuclei, binuclear cells, TCs with micronuclei, which are typical signs of radiation (Fig. 8, 9, 10, 11). This is accompanied by a significant decrease in mitotic activity (Table 1).

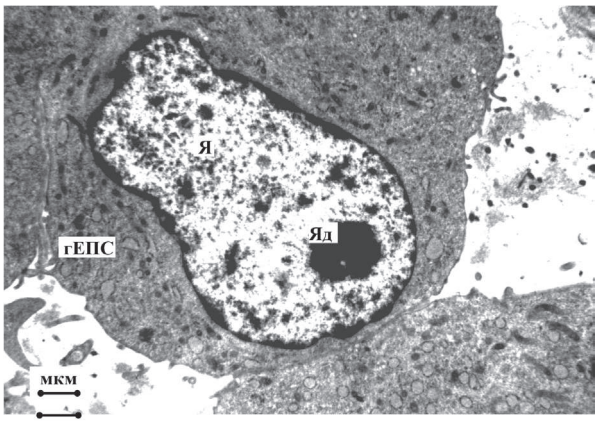


Рис. 6. Пухлинна клітина карциноми Герена з ядром неправильної форми після застосування препарату
Fig. 6. Tumor cell of Guerin carcinoma with the nucleus of irregular shape after application of the drug

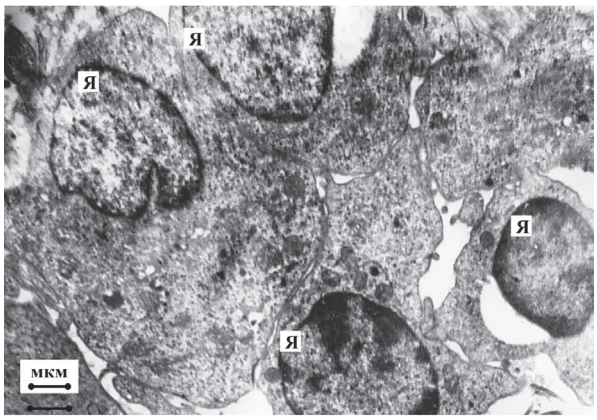


Рис. 7. Група малих пухлинних клітин карциноми Герена після застосування препарату
Fig. 7. Group of small tumor cells of Guerin's carcinoma after application of the drug

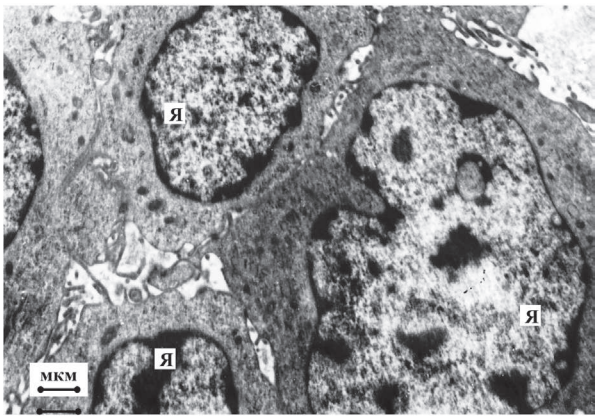


Рис. 8. Пухлинна клітина карциноми Герена з великим ядром неправильної форми та 2 малих пухлин після ікс-опромінення у сумарній дозі 10 Гр
Fig. 8. Tumor cell of Guerin's carcinoma with large nucleus of irregular shape and 2 small tumor cells after x-irradiation in a total dose of 10 Gy

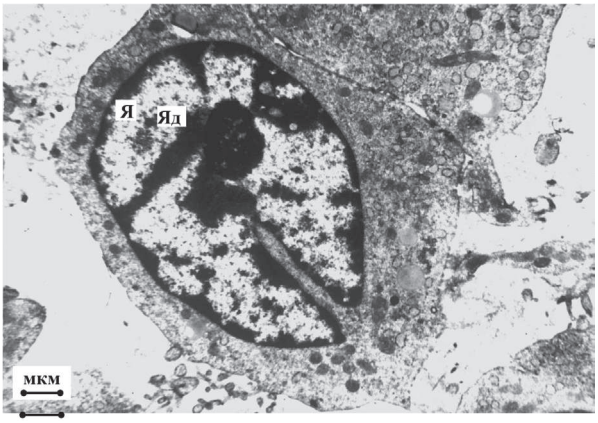


Рис. 9. Пухлинна клітина карциноми Герена після ікс-опромінення у сумарній дозі 10 Гр з плейоморфним ядром, чіткими ядерцями та звичайними органелами у цитоплазмі
Fig. 9. Tumor cell of Guerin's carcinoma after x-irradiation in a total dose of 10 Gy with pleiomorphic nucleus, distinct nucleoli and normal organelles in the cytoplasm

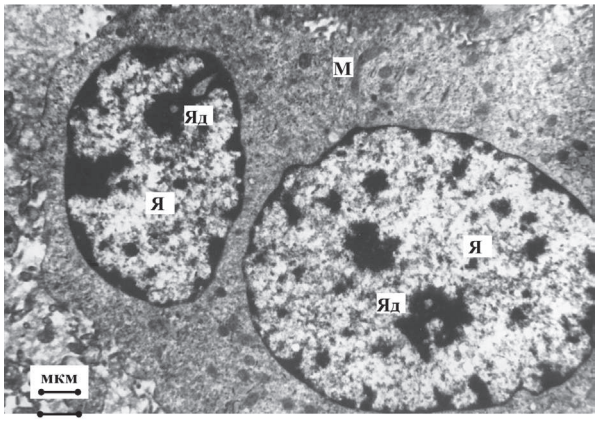


Рис. 10. Двоядерна пухлинна клітина, ядра якої містять грудкуватий хроматин, після ікс-опромінення у сумарній дозі 10 Гр
Fig. 10. Dinuclear tumor cell, the nuclei of which contain lumpy chromatin after x-irradiation in a total dose of 10 Gy

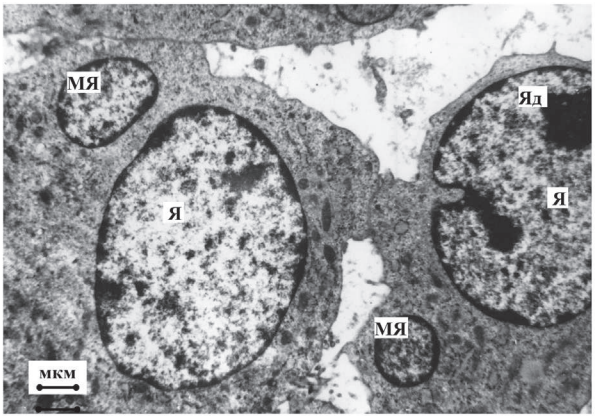


Рис. 11. Мікроядра у пухлинних клітинах карциноми Герена після ікс-опромінення у сумарній дозі 10 Гр. МЯ – мікроядро
Fig. 11. Micronucleus in one of the tumor cells of Guerin's carcinoma after x-irradiation in a total dose of 10 Gy. МЯ – micronucleus

Частіше виявляються ПК у стані апоптичної загибелі, хоча рівень апоптозу значно не відхиляється від контролю (табл. 3). Це відповідає попереднім спостереженням, які свідчать, що пострадіаційний апоптоз у пухлинах Герена сягає максимуму через 6 годин,

TCs in a state of apoptotic death are more often found, though the level of apoptosis does not deviate considerably from control (Table 3). This corresponds to previous observations, which show that post-radiation apoptosis in Heren tumors reaches a maximum after 6 hours, while

тоді як на першу добу після опромінення його рівень знижується до майже нормальних значень [15]. Збільшується також кількість темних функціонально неактивних ПК, які часто розташовуються групами. Активнішими стають макрофаги, у цитоплазмі яких накопичуються вторинні лізосоми та великі фагосоми (рис. 12).

on the 1st day after irradiation, its level decreases to almost normal values [15]. The number of dark functionally inactive TCs, which are often arranged in groups, is also increasing. Macrophages, in the cytoplasm of which secondary lysosomes and large phagosomes accumulate, become more active (Fig. 12).

Таблиця 3. Індекс апоптозу у пухлині Герена після сумісного застосування мелоксикаму та опромінення у сумарних дозах 1,0 та 10 Гр, %
Table 3. Apoptosis index in Guerin's tumor after co-administration of meloxicam and irradiation in total doses of 1,0 and 10 Gy, %

Серії дослідження Series under study	Групи дослідження / Groups under study			
	Опромінення (О) Irradiation (I)		Уведення мелоксикаму та опромінення (МО) Meloxicam administration and irradiation, (MI)	
	n	X±Sx	n	X±Sx
Інтактний контроль Intact control	4	0,13 ± 0,13	–	–
Уведення мелоксикаму Meloxicam administration	7	0,18 ± 0,09	–	–
Опромінення у дозі 10 Гр Irradiation at a dose of 10 Gy	6	0,12 ± 0,08	6	0,39 ± 0,21*
Опромінення у дозі 1,0 Гр Irradiation at a dose of 1,0 Gy	5	0,07 ± 0,08	5	0,32 ± 0,14*

Примітки:
* – достовірно у порівнянні з групою О ($P_{мп}$), ($p \leq 0,05$)
Notes:
* – significant in comparison with group I (P_{mp}), ($p \leq 0,05$)

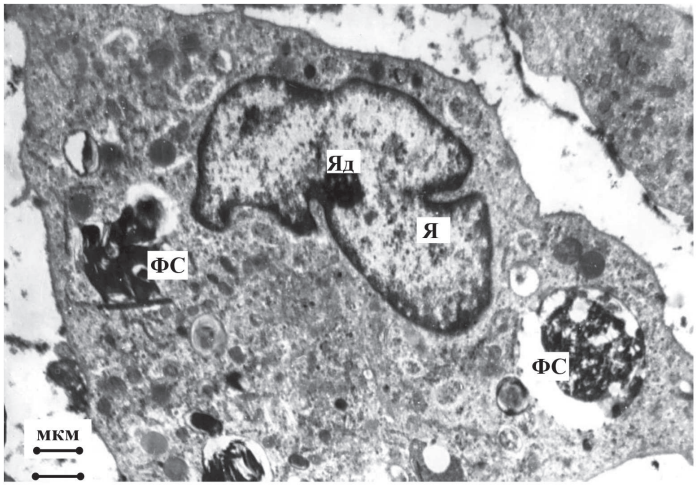


Рис. 12. Активний макрофаг у карциномі Герена після ікс-опромінення у сумарній дозі 10 Гр з невеликим світлим ядром примхливої форми, та фагосомами у різних стадіях розсмоктування у цитоплазмі. ФС – фагосома
Fig. 12. Active macrophage in Guerin's carcinoma after x-irradiation in a total dose of 10 Gy with a small light nucleus of irregular shape, and phagosomes in different stages of resorption in the cytoplasm. ФС –phagosome

Опромінення у сумарній дозі 10 Гр призводить також до значного зростання кількості ПК з малими ядрами, ультраструктура яких не має відхилень від групи інтактного контролю та групи з уведенням тільки препарату (табл. 1). Частина ПК зберігає ультраструктуру, притаманну інтактній пухлині.

Опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр викликає менш виражені порушення ультраструктури у пухлині, ніж це відзначається при великій дозі. Лише деякі ПК несуть ознаки радіаційної дії, про що свідчить присутність окремих двоядерних клітин, незначної кількості плейоморфних ядер та мікроядер. При цій дозі не відбувається ані апоптичної загибелі, ані активації макрофагів, які містять лише окремі первинні лізосоми (рис. 13). Однак при обох дозах показники мітотичної активності і частоти клітин з малими ядрами залишаються на

Irradiation at a total dose of 10 Gy also leads to a significant increase in the number of TCs with small nuclei, the ultrastructure of which has no deviations from the group of intact control and the group with the introduction of only the drug (Table 1). The part of the TC preserves the ultrastructure typical for an intact tumor.

Irradiation at a total dose of 1 Gy leads to less pronounced damage of the ultrastructure in the tumor than is observed at high doses. Only some TCs show signs of radiation exposure, as evidenced by the presence of individual dinuclear cells, a small number of pleomorphic nuclei and micronuclei. At this dose, neither macrophages, which contain only individual primary lysosomes, nor apoptotic death are activated. (Fig. 13). However, at both doses, the indicators of mitotic activity and frequency of cells with small nuclei remain at the same level, low –

однаковому рівні, низькому – для мітотичного індексу, і збільшеному – для частоти дрібних ПК.

for the mitotic index and increased – for the frequency of small TCs.

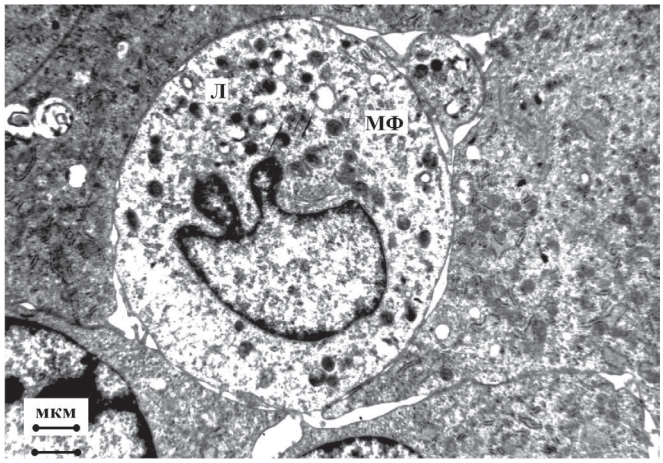


Рис. 13. Малоктивний макрофаг у карциномі Герена після ікс-опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр, з первинними лізосомами у цитоплазмі серед пухлинних клітин
Fig. 13. Inactive macrophage in Guerin's carcinoma after x-irradiation in a total dose of 1,0 Gy, with primary lysosomes in the cytoplasm among tumor cells

При сумісному застосуванні препарату та опромінення у сумарній дозі 10 Гр порушення у ядрах ПК подібні до тих, що спостерігаються при дії тільки радіації: наявність двоядерних клітин, ПК з мікроядрами та плейоморфними ядрами, збільшення кількості клітин у стані апоптичної та темноклітинної загибелі. Але при цьому зниження мітотичної активності у пухлинній тканині сягає найнижчих значень серед усіх досліджених груп, чому, очевидно, сприяє радіаційне ураження ядерного апарату, посилене дією мелоксивету.

Комбінована дія обох факторів призводить також до вірогідного зростання індексу апоптозу в цій серії у порівнянні з дією тільки опромінення, що вказує на участь мелоксикаму у стимуляції цього процесу. Виразнішою стає у цій серії і фагоцитарна активність, про що свідчить не тільки наявність макрофагів з великою кількістю вторинних лізосом та фагосом у різних стадіях розсмоктування, але й явище еміграції моноцитів з судин, очевидно, для поповнення пулу макрофагів (рис. 14). Кількість ПК з дрібними ядрами у цій серії значимо вище не тільки у порівнянні з інтактним контролем, але й з групою опромінення. І знов прослідковується закономірність між розміром ПК та ступенем проліферативної активності.

When combining the drug and irradiation in a total dose of 10 Gy, the disorders in TC nuclei are similar to those ones observed under radiation only: the presence of dinuclear cells, TC with micronuclei and pleomorphic nuclei, an increase in the number of cells in apoptotic and dark cell death. However, the decrease in mitotic activity in tumor tissue reaches the lowest values among all the studied groups, which, apparently, contributes to the radiation damage to the nuclear apparatus, enhanced by the action of Meloxivet.

The combined action of both factors also leads to a reliable increase in the index of apoptosis in this series in comparison with the action of radiation alone, which indicates the participation of meloxicam in the stimulation of this process. Phagocytic activity also becomes more pronounced in this series, as evidenced not only by the presence of macrophages with a large number of secondary lysosomes and phagosomes at different stages of resorption, but also by the phenomenon of monocyte emigration from blood vessels, apparently to replenish the macrophage pool (Fig. 14). The number of TCs with small nuclei in this series is significantly higher not only in comparison with intact control, but also with the irradiation group. And again there is a regularity between the size of the TC and the degree of proliferative activity.

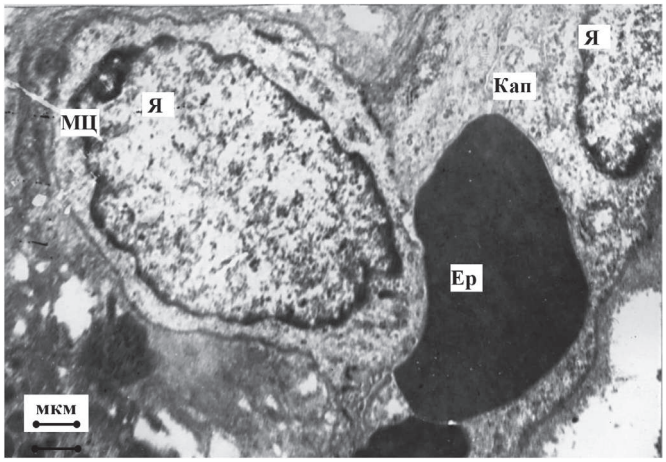


Рис. 14. Моноцит у карциномі Герена після ікс-опромінення у сумарній дозі 10 Гр, який мігрує з капілярної судини до пухлинної тканини. МЦ – моноцит, Кап – капіляр
Fig. 14. Monocyte in Guerin's carcinoma after x-irradiation in a total dose of 10 Gy, which migrates from the capillary vessel to the tumor tissue. МЦ – monocyte, Кап – capillary

Ультраструктурні порушення у пухлинах тварин при дії мелоксикаму та радіації у сумарній дозі 1 Гр ідентичні тим, які викликає одне опромінення у такій дозі. Це окремі пострадіаційні ураження ядер ПК, та відсутність активації макрофагів. Проте ультраструктура малих клітинних форм перетерплює більш виразні зміни. У частині з них ядра набувають спотвореної форми, цитоплазма наповнюється невеликими прозорими вакуолями (рис. 15), у деяких виявляються великі фагосоми у стані розсмоктування свого вмісту (рис. 16). Вплив мелоксикаму у пухлинах цієї групи проявляється у достовірних змінах таких показників, як апоптичний індекс та частота ПК з дрібними ядрами. Так, у цій серії, як і при комбінації препарату з опроміненням у дозі 10 Гр, індекс АП зростає до значень, найвищих серед усіх досліджених груп, що може бути наслідком механізму поновлення процесу апоптозу, шляхом пригнічення циклооксигенази-2, за допомогою мелоксикаму. Частота дрібних клітин при сумісній дії опромінення в обох дозах і препарату достовірно вище у порівнянні з одним тільки опроміненням.

Ultrastructural disturbances in animal tumors under the action of meloxicam and radiation in a total dose of 1 Gy are identical to those caused by a single irradiation at such a dose. These are isolated post-radiation lesions of TC nuclei, and lack of macrophage activation, although the ultrastructure of small cell forms undergoes more pronounced changes. In some of them the nuclei acquire a distorted shape, the cytoplasm is filled with small transparent vacuoles (Fig. 15), in some – large phagosomes are found in the state of resorption of their contents (Fig. 16). The effect of meloxicam in tumors of this group is manifested in significant changes in such indicators as the apoptotic index and the frequency of TCs with small nuclei. Thus, in this series, as in the combination of the drug with irradiation at a dose of 10 Gy, the AP index increases to the highest values among all studied groups, which may be due to the mechanism of resumption of apoptosis by inhibition of cyclooxygenase-2 by meloxicam. The frequency of small cells with the combined action of irradiation in both doses and the drug is significantly higher compared to one irradiation.

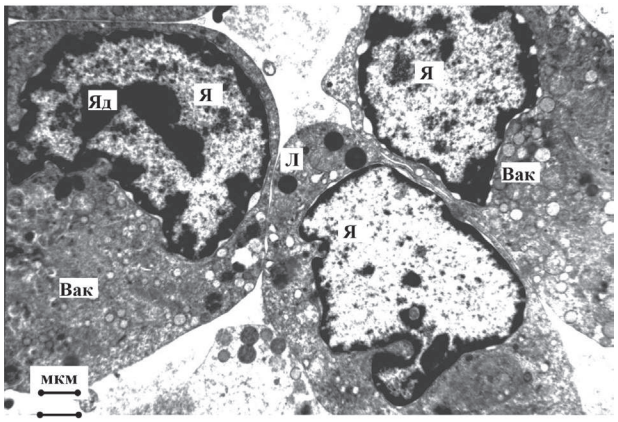


Рис. 15. Дрібні пухлинні клітини з ядрами спотвореної форми та вакуолізованою цитоплазмою у карциномі Герена після введення препарату та опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр
Fig. 15. Small tumor cells with distorted nuclei and vacuolated cytoplasm in Guerin's carcinoma after drug administration and irradiation. in a total dose of 1,0 Gy

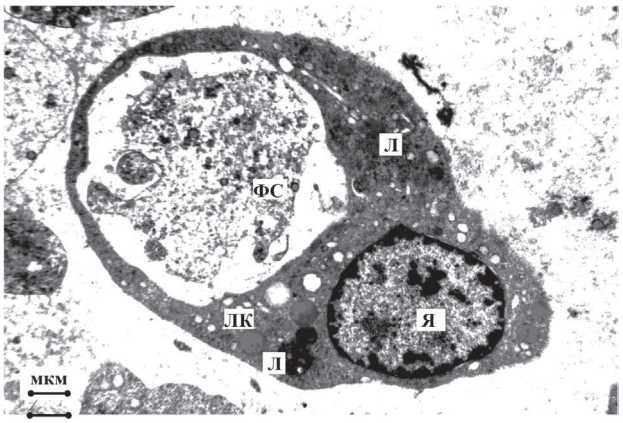


Рис. 16. Велика фагосома у стані розсмоктування свого вмісту у малій пухлинній клітини карциноми Герена після введення препарату та опромінення у дозі 1,0 Гр
Fig. 16. Large phagosome in the state of resorption of its contents in a small tumor cell of Guerin's carcinoma after drug administration and irradiation in a total dose of 1,0 Gy

Таким чином, проведені дослідження показали, що фракційне ікс-опромінення пухлини Герена у сумарній дозі 10 Гр викликає порушення ультраструктури ПК, переважно пов'язані з ураженням ядерного апарату клітин. Спостерігається плеоморфізм ядер, поява двоядерних ПК та мікроядер, достовірне падіння проліферативної активності, деяке підвищення індексу апоптозу. Відзначається також стимуляція функціональної діяльності макрофагів. При дії радіації у сумарній дозі 1,0 Гр подібні ефекти виражені менше, або зовсім відсутні, як, наприклад, процеси фагоцитозу. Показник частоти ПК з малими ядрами однаково вірогідно підвищений при обох дозах опромінення.

Уведення мелоксикаму приводить до достовірного зниження проліферативної активності, що може відбуватися внаслідок аресту клітинного циклу, як це спостерігається для інших НПЗП [19], а також до зростання частоти малих клітин. При цьому ультраструктурна картина пухлини майже не змінюється.

При сумісній дії радіації в обох дозах та мелоксикаму порушення тонкої будови ПК ідентичні тим, що виявляються при одному тільки опроміненні. Поряд з тим додаткове застосування препарату перед опроміненням у сумарній дозі 10 Гр приводить до більш

Thus, studies have shown that fractional X-irradiation of Heren tumor at a total dose of 10 Gy causes disturbances in the ultrastructure of the TC, mainly associated with damage to the nuclear apparatus of cells. There is pleomorphism of nuclei, the appearance of dinuclear TCs and micronuclei, a significant decrease in proliferative activity, some increase in the apoptosis index. Stimulation of functional activity of macrophages is also observed. When exposed to radiation in a total dose of 1 Gy, such effects are less pronounced or absent, e.g. phagocytosis. The frequency index of TCs with small nuclei is equally likely to increase at both doses.

Administering meloxicam leads to a significant decrease in proliferative activity, which may occur due to cell cycle arrest, as observed for other NSAIDs [19], as well as to an increase in the frequency of small cells. At the same time, the ultrastructural picture of a tumor almost does not change.

With the combined action of radiation in both doses and meloxicam, the disorders of the fine TC structure are identical to those ones detected by a single irradiation. The additional use of the drug before irradiation in a total dose of 10 Gy leads to a more pronounced decrease in the mitotic index than under the action of a single

виразного зниження мітотичного індексу, ніж при дії одного опромінення (p ≤ 0,05). Крім того, при обох дозах достовірно зростає частота малих форм ПК, на відміну від показників не тільки у групі інтактного контролю, але й у серії опромінення у відповідній дозі. Тільки у комбінації з опроміненням мелоксикам значно стимулює апоптоз, тоді як в інших серіях його індекс залишається на рівні контрольних значень.

Була підтверджена залежність, яка постійно виявлялася в усіх експериментальних групах, між зниженням рівня мітотичного індексу у карциномі Герена і зростанням частки ПК з малими ядрами. Встановлена наявність зворотного кореляційного зв'язку між цими показниками при r = 0,80, та P = 0,05.

irradiation (P≤ 0.05). Besides, at both doses, the frequency of small forms of TC increases significantly, in contrast to the indicators not only in the group of intact control, but also in the series of irradiation at the appropriate dose. Only in combination with irradiation, meloxicam significantly stimulates apoptosis, while in other series its index remains at the level of control values.

The relationship between the decrease in the level of the mitotic index in Heren carcinoma and the increase in the proportion of TCs with small nuclei was confirmed in all experimental groups. The presence of an inverse correlation between these indicators was established at r = 0.80, and P = 0.05.

ВИСНОВКИ

1. Локальне фракційне ікс-опромінення карциноми Герена через 1 добу викликає виразні пострадіаційні порушення ультраструктури пухлинних клітин, пов'язані з ураженням клітинного ядра, менш виражені при застосуванні радіації у сумарній дозі 1,0 Гр, ніж при дозі 10 Гр.

2. Мелоксикам, не впливаючи на тонку будову клітин карциноми Герена, помітно гальмує проліферативну активність у пухлині на тлі зростання у ній частоти ПК з малими ядрами.

3. При сумісній дії обох досліджуваних чинників зміни ультраструктури в пухлині обумовлюються переважно опроміненням.

4. Уведення мелоксикаму підвищує ефективність сумісного застосування обох терапевтичних факторів внаслідок його властивості достовірно гальмувати проліферативну активність та сприяти пострадіаційному розвитку апоптозу у пухлинній тканині.

5. Наявність кореляційної залежності між мітотичним індексом та частотою клітин з дрібними ядрами у пухлині Герена може свідчити про взаємозв'язок процесів клітинного росту і ділення.

CONCLUSIONS

1. Local fractional X-irradiation of Heren carcinoma after 1 day causes pronounced post-radiation disorders of the ultrastructure of tumor cells associated with cell nucleus damage, less pronounced when using radiation at a total dose of 1,0 Gy than at a dose of 10 Gy.

2. Meloxicam, without affecting the fine structure of Heren carcinoma cells, markedly inhibits the proliferative activity in the tumor against the background of increasing frequency of TCs with small nuclei.

3. In case of combined action of both investigated factors, changes of ultrastructure in a tumor are caused mainly by irradiation.

4. Administering meloxicam increases the effectiveness of the combined use of both therapeutic factors due to its ability to significantly inhibit proliferative activity and promote post-radiation development of apoptosis in tumor tissue.

5. The presence of a correlation between the mitotic index and the frequency of cells with small nuclei in Heren tumor may indicate the relationship between cell growth and division.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Tobore O. T. On the Need for the Development of a Cancer Early Detection, Diagnostic, Prognosis, and Treatment Response System. *Future Science OA*. 2019. Vol. 6, № 2. FSO439. DOI: https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0028
2. Sarmento-Ribeiro A. B., Scorilas A., Gonçalves A. C., Efferth T., Trougakos I. P. The Emergence of Drug Resistance to Targeted Cancer Therapies: Clinical Evidence. *Drug Resistance Updates.* 2019. Vol. 47. 100646 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.drup.2019.100646
3. Vasan N., Baselga J., Hyman D. M. A View on Drug Resistance in Cancer *Nature*. 2019. Vol. 575, № 7782. P. 299–309. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1
4. Курсов С. В., Никонов В. В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие нгибиторов, перспективы дальнейшего использования парацетамола (аналитический обзор). *Медицина неотложных состояний*. 2016. Т. 76, № 5. С. 27–35.
5. Goradel N., Najafi H. M., Salehi E., Farhood B., Mortezaee K. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. J*ournal of Cellular Physiology.* 2019. Vol. 234, № 5. P. 5683–5699. DOI: https://doi.org/10.1002/jcp.27411
6. Pang L. Y., Hurst T. A., Argyle D. J. A role in cancer stem cell survival and repopulation of cancer cells during therapy. *Stem Cells International.* 2016. Vol. 2016. 2048731 p. DOI: https://doi.org/10.1155/2016/2048731
7. Wang Q., Lu D., Fan L., Li Y., Liu Y., Yu H., Wang H., Liu J., Sun G. COX-2 induces apoptosis-resistance in hepatocellular carcinoma cells via the HIF-1α/PKM2 pathway. I*nternational Journal of Molecular Medicine.* 2019. Vol. 43(1). P. 475–488. DOI: https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3936
8. Liu B., Qu L., Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell International*. 2015. Vol. 15. 106 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s12935-015-0260-7
9. Мітряєва Н. А., Гребінник Л. В., Узлєнкова Н. Є. Вплив комбінованої дії х-випромінення та інгібітора циклооксигенази-2 – мелоксивету на вміст VEGF та PGE-2 у сироватці крові щурів/пухлиноносіїв.

REFERENCES

1. Tobore OT. On the Need for the Development of a Cancer Early Detection, Diagnostic, Prognosis, and Treatment Response System. *Future Science OA.* 2019;6(2): FSO439. (In English). DOI: https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0028
2. Sarmento-Ribeiro AB, Scorilas A, Gonçalves AC, Efferth T., Trougakos IP. The Emergence of Drug Resistance to Targeted Cancer Therapies: Clinical Evidence. *Drug Resistance Updates.* 2019;47:100646. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.drup.2019.100646
3. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A View on Drug Resistance in Cancer *Nature*. 2019;575(7782):299–309. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1
4. Kursov SV, Nikonov VV. Cyclooxygenase: physiological effects, the effect of inhibitors, prospects for further use of paracetamol (analytical review). *Emergency medicine.* 2016;76(5):27–35. (In Russian).
5. Goradel N, Najafi HM, Salehi E, Farhood B, Mortezaee K. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. *Journal of Cellular Physiology.* 2019;234(5):5683–99. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/jcp.27411
6. Pang LY, Hurst TA, Argyle DJ. A role in cancer stem cell survival and repopulation of cancer cells during therapy. *Stem Cells International.* 2016;2016:2048731. (In English). DOI: https://doi.org/10.1155/2016/2048731
7. Wang Q, Lu D, Fan L, Li Y, Liu Y, Yu H, Wang H, Liu J, Sun G. COX-2 induces apoptosis-resistance in hepatocellular carcinoma cells via the HIF-1α/PKM2 pathway. *International Journal of Molecular Medicine.* 2019;43(1):475–88. (In English). DOI: https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3936
8. Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell International.* 2015;15:106. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s12935-015-0260-7
9. Mitryaeva NA, Grebinik LV, Uzlankova NYu. Injection of a combined type of hypotension and an ingibitor of cyclooxygenase-2 – meloxiveta on the place of VEGF and PGE-2 in syrovate blood of thyroid/swelling.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019. Вип. 24. С. 261–269. DOI: https://doi.org/10.33145/2304-8336-2019-24-261-269
10. Lin F., Luo J., Gao W., Wu J., Shao Z. et al. COX-2 promotes breast cancer cell radioresistance via p38/MAPK-mediated cellular anti-apoptosis and invasiveness. *Tumour Biology.* 2013. Vol. 34(5). P. 2817–2826. DOI: https://doi.org/10.1007/s13277-013-0840-x
11. Sato A., Mizobuchi Y., Nakajima K., Shono K., Fujihara T. et al. Blocking COX-2 induces apoptosis and inhibits cell proliferation via the Akt/survivin- and Akt/ID3 pathway in low-grade-glioma. *Journal of Neuro-Oncology.* 2017. Vol. 132(2). P. 231–238. DOI: https://doi.org/10.1007/s11060-017-2380-5
12. Mohammed A., Yarla N. S., Madka V., Rao C. V. Clinically Relevant Anti-Inflammatory Agents for Chemoprevention of Colorectal. Cancer: New Perspectives. *International Journal of Molecular Science*. 2018. Vol. 19(8). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms19082332.
13. Li S., Jiang M., Wang L., Yu S. Combined chemotherapy with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in treating human cancers: Recent advancement. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020. Vol. 129. 110389 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110389.
14. Лукашова О. П. Вплив дрібно фракціонованого ікс-випромінення у сумарній дозі 10 Гр та етопозиду на ультраструктуру клітин карциноми Герена. *Український радіологічний журнал.* 2016. № 1. С. 14–21.
15. Лукашова О. П. Дія іонізувальної радіації та препарату «Етопозид» на процеси апоптозу та ультраструктуру клітин карциноми. *Український радіологічний журнал.* 2013. № 1. С. 56–63.
16. Harris J. R., Richwood D., Hames B. D. Electron microscopy in biology. In the practical approach series. *University Press.* 1991. 308 p.
17. Сусликов В. И. Максимально правдоподобная оценка достоверности различия между результатами наблюдения, когда ожидаемое количество особей с наличием эффекта или его отсутствием в одной (или нескольких) группе (группах) меньше пяти. *Тезисы докладов 2-й Всесоюзной Конференции по фармакологии противолучевых препаратов.* 1972. 38 с.
18. Harmon B. V. An ultrastructural study of spontaneous cell death in a mouse mastocytoma with particular reference to dark cells. *Journal of Pathology.* 1987. Vol. 153, № 4. P. 345–355. DOI: https://doi.org/10.1002/path.1711530408
19. Shi T., Fujita K., Gong J., Nakahara M., Iwama H. et al. Aspirin inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation in vitro and in vivo via inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Oncology Reports.* 2020. Vol. 44, № 2. P. 457–468. DOI: https://doi.org/10.3892/or.2020.7630

Problems of radioactive medicine and radiobiology. 2019;24:261–9. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.33145/2304-8336-2019-24-261-269
10. Lin F, Luo J, Gao W, Wu J, Shao Z. et al. COX-2 promotes breast cancer cell radioresistance via p38/MAPK-mediated cellular anti-apoptosis and invasiveness. *Tumour Biology.* 2013;34(5):2817–26. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s13277-013-0840-x
11. Sato A, Mizobuchi Y, Nakajima K, Shono K, Fujihara T et al. Blocking COX-2 induces apoptosis and inhibits cell proliferation via the Akt/survivin- and Akt/ID3 pathway in low-grade-glioma. *Journal of Neuro-Oncology.* 2017;132(2):231–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11060-017-2380-5
12. Mohammed A, Yarla NS, Madka V, Rao CV. Clinically Relevant Anti-Inflammatory Agents for Chemoprevention of Colorectal. Cancer: New Perspectives. *International Journal of Molecular Science*. 2018;19(8). (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms19082332.
13. Li S, Jiang M, Wang L, Yu S. Combined chemotherapy with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in treating human cancers: Recent advancement. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;129:110389. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110389.
14. Lukashova OP. Influence of finely fractionated X-rays at a total dose of 10 Gy and etoposide on the ultrastructure of Guerin's carcinoma cells. *Ukrainian Radiological Journal.* 2016;1:14–21. (In Ukrainian).
15. Lukashova OP. The effect of ionizing radiation and the drug «Etoposide» on the processes of apoptosis and ultrastructure of carcinoma cells. *Ukrainian Radiological Journal.* 2013;1:56–63. (In Ukrainian).
16. Harris JR, Richwood D, Hames BD. Electron microscopy in biology. In the practical approach series. *University Press.* 1991;308.
17. Suslikov VI The most plausible assessment of the reliability of the difference between the results of observation, when the expected number of individuals with the presence of the effect or its absence in one (or several) group (groups) is less than five. *Abstracts of reports 2nd All-Union Conference on Pharmacology of Anti-Radiation Drugs.* 1972;38. (In Russian).
18. Harmon BV. An ultrastructural study of spontaneous cell death in a mouse mastocytoma with particular reference to dark cells. *Journal of Pathology.* 1987;153(4):345–55. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/path.1711530408
19. Shi T, Fujita K, Gong J, Nakahara M, Iwama H et al. Aspirin inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation in vitro and in vivo via inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Oncology Reports.* 2020;44(2):457–68. (In English). DOI: https://doi.org/10.3892/or.2020.7630

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях планується вивчення протипухлинної дії інгібіторів ЦОГ-2 не тільки в експерименті, але й у хворих на рак різної локалізації, оскільки електронномікроскопічний метод дозволяє візуалізувати та оцінити структурно-функціональний стан усіх компонентів пухлини, зокрема оточуючого середовища. Співставлення діагностичних та прогностичних маркерів з ультраструктурою цих тканин може розширити уявлення про механізми впливу терапії інгібіторами ЦОГ-2.

Prospects for further research

Further research is planned to be focused on studying the antitumor effect of COX-2 inhibitors not only in the experiment, but also in patients with cancer of different localization, since the electron microscopic method makes it possible to visualize and assess the structural and functional state of all tumor components, including the environment. Comparison of diagnostic and prognostic markers with the ultrastructure of these tissues may enhance the understanding of the mechanisms of action of COX-2 inhibitor therapy.

Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The author have no conflicts of interest to declare.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРА

Лукашова Ольга Петрівна – кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 64024;

e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

моб.: +38 (050) 780-63-90

Внесок автора: *одержання та обробка експериментальних даних, аналіз результатів, написання статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Lykashova Olga Petrivna – Candidate of Biological Sciences, leading researcher of Laboratory of Radiation Oncology, Radiology Department State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

tel.: +38 (050) 780-63-90

Author's contribution: *obtaining and processing experimental data, analysis of the results and writing the article.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 05.07.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 27.07.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 11.08.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 76–88
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):76–88
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.76-88
УДК: 616.441-006.6:616-076.5:[546.15:615.849.2]

Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіойодорезистентності

Зелінська Г.В.[1], ORCID: 0000-0002-4320-6901, e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net
Коваленко А.Є.[1], ORCID: 0000-0003-0326-6421, e-mail: ae@kovalenko.com.ua
Остафійчук М.В.[1], ORCID: 0000-0002-0446-051X, e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com
Кваченюк А.М.[1], ORCID: 0000-0001-6886-3804, e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com
Устименко А.Я.[1], ORCID: 0000-0001-9220-7612, e-mail: anna.ustym@gmail.com
Кулініченко Г.М.[1], ORCID: 0000-0002-1878-3969, e-mail: galyna.kulinichenko@gmail.com
Гулеватий С.В.[1], ORCID: 0000-0002-2382-2950, e-mail: sergey.gulewatiy@yandex.ua
Бєлоусова Н.Б.[2], ORCID: 0000-0002-9656-2942, e-mail: bnnb@ukr.net
[1]Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», Київ, Україна
[2]Інститут міжнародних відносин Київського Національного університету імені Тараса Шевченка Міністерства освіти і науки України, Київ,Україна

Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance

Zelinskaya G.V.[1], ORCID: 0000-0002-4320-6901, e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net
Kovalenko A.E.[1], ORCID: 0000-0003-0326-6421, e-mail: ae@kovalenko.com.ua
Ostafiichuk MV.[1],ORCID: 0000-0002-0446-051X, e-mail: maryanostafiychuk@ gmail.com
Kvachenyuk A.M.[1], ORCID: 0000-0001-6886-3804, e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com
Ustymenko G.Ya.[1], ORCID: 0000-0001-9220-7612, e-mail: anna.ustym@gmail.com
Kulynychenko G.M.[1], ORCID: 0000-0002-1878-3969, e-mail: galyna.kulinichenko@gmail.com
Gulevatyi S.V.[1], ORCID: 0000-0002-2382-2950, e-mail: sergey.gulewatiy@yandex.ua
Bielousova N.B.[2], ORCID: 0000-0002-9656-2942, e-mail: bnnb@ukr.net
[1]State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
[2] Institute international relations Taras Shevchenko National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

папілярна карцинома, щитоподібна залоза, цитологічні ознаки, радіойодорезистентні метастази, оксифільні зміни, кістозні зміни.

Для кореспонденції:

Зелінська Ганна Володимирівна
Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», лабораторія функціональної та ультразвукової діагностики, група цитологічної діагностики;
вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна;
e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net

© Зелінська Г.В., Коваленко А.Є., Остафійчук М.В., Кваченюк А.М., Устименко Г.Я., Кулініченко Г.М., Гулеватий С.В., Бєлоусова Н.Б., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Проблемою діагностики та лікування папілярного раку (ПР) щитоподібної залози (ЩЗ) є радіойодорезистентні метастази (РЙРМ), для яких радіойодотерапія (РЙТ) неефективна. Актуальним питанням є можливість раннього прогнозування та вчасної діагностики РЙРМ на основі виявлення цитоморфологічних особливостей ПР ЩЗ та його метастазів, які корелюють із розвитком радіойодорезистентності.
Мета роботи – виявлення цитоморфологічних особливостей первинного ПР ЩЗ та його метастазів у пацієнтів, які згодом показали стійкість до терапії ^{131}I, порівняно з контрольною групою пацієнтів, які досягли позитивного ефекту терапії ^{131}I.
Матеріали та методи. Проведено порівняльний аналіз морфологічних ознак в гістологічних висновках та дослідження цитологічних характеристик в матеріалі тонкоголкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) первинних ПР ЩЗ та їх первинних метастазів, а також РЙРМ дослідної та контрольної груп пацієнтів. Дослідну групу склав 152 пацієнти, де всі показали резистентність до РЙТ; контрольну – 161пацієнт, які досягли позитивного ефекту РЙТ. Статистично опрацьовували в Statistica 12.
Результати та їх обговорення. Показано, що частота фолікулярних структур у матеріалі первинних ПР ЩЗ пацієнтів з позитивним ефектом РЙТ вірогідно вище, а некротичних змін – вірогідно нижче, ніж у пацієнтів з розвитком РЙРМ ($p<0,05$ за критерієм χ^2). Частота фолікулярних структур у гістологічному та пункційному матеріалі первинних метастазів пацієнтів з позитивним ефектом РЙТ вірогідно вище, а оксифільних змін вірогідно нижче, ніж у пацієнтів з розвитком РЙРМ ($p<0,05$ за критерієм χ^2). Оксифільні зміни відзначено вірогідно частіше у групі РЙРМ в порівнянні з первинними метастазами контрольної групи ($p=0,03$). Доказано, що кістозні зміни зустрічаються вірогідно частіше в пункційному та гістологічному матеріалі РЙРМ в порівнянні з первинними метастазами пацієнтів контрольної та дослідної груп ($p<0,05$).
Висновки. Запропоновано використання наявності оксифільних та кістозних змін у пункційному та гістологічному матеріалі метастазів ПР ЩЗ в якості прогностичних факторів радіойодорезистентності ПР ЩЗ. Наявність фолікулярних структур у матеріалі первинних ПР та їх метастазів може бути прогностичним фактором ефективної РЙТ.

Для цитування:

Зелінська Г.В., Коваленко А.Є., Остафійчук М.В., Кваченюк А.М., Устименко Г.Я., Кулініченко Г.М., Гулеватий С.В., Бєлоусова Н.Б. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіойодорезистентності. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. 29. № 3. С. 76–88. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.76-88

Key words:

papillary cancer, thyroid, radioiodine resistant metastases, cytological signs, oxyphilic changes, cystic changes

For correspondence:

Zelinskaya Ganna Volodymyrivna
State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», laboratory of functional and ultrasound diagnostics, cytological diagnostics group;
69, Vishgorodskaya Str., Kyiv, Ukraine;
e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net

© Zelinskaya G.V., Kovalenko A.E., Ostafiichuk M.V., Kvachenyuk A.M., Ustymenko G.Ya., Kulynychenko G.M., Gulevatyi S.V., Bielousova N.B., 2021

ABSTRACT

Background. The problem of diagnosis and treatment of papillary thyroid cancer (PTC) are radioiodine resistant metastases (RIRM). An urgent issue is the possibility of their early prediction and diagnosis based on the detection of cytomorphological features of the PTC and its metastases, which correlate with the development of radioiodine (RI) resistance.
Purpose – detection of cytomorphological features of primary PTC and its metastases in patients who subsequently showed resistance to ^{131}I therapy, compared with the control group of patients who achieved a positive effect of ^{131}I therapy.
Materials and Methods. A comparative analysis of morphological features in histological conclusions and the study of cytological characteristics in the fine-needle aspiration (FNA) smears of primary PTC and their primary metastases, as well RIRM of experimental and control groups of patients were conducted. The experimental group consisted of 152 patients who showed resistance to RI therapy, the control group – 161 patients who achieved a positive effect of RI therapy. Statistical processing was done in Statistica 12.
Results and discussion. It is shown that the frequency of follicular structures in the material of primary PTC of patients with a positive effect of ^{131}I therapy is significantly higher, and the frequency of necrotic changes is significantly lower than in patients with the development of RIRM ($p < 0.05$ by criterion χ^2). The frequency of follicular structures in the histological material and FNA smears of primary metastases of patients with a positive effect of ^{131}I therapy is significantly higher, and oxyphilic changes are significantly lower than in patients with the development of RIRM ($p < 0.05$ by criterion χ^2). Oxyphilic changes were observed significantly more often in the RIRM compared with primary metastases of the control group ($p = 0.03$). It was proved that cystic changes are significantly more common in FNA smears and histological material of RIRM in comparison with primary metastases of experimental and control groups of patients ($p < 0.05$).
Conclusions. TThe use of the presence of oxyphilic and cystic changes in the FNA smears and histological material of metastases of the PTC as prognostic factors of RI resistance is proposed. The presence of follicular structures in the materials of primary PTC and metastases can be a prognostic factor of effective RI therapy.

For citation:

Zelinskaya GV, Kovalenko AE, Ostafiichuk MV, Kvachenyuk AM, Ustymenko GYa, Kulynychenko GM, Gulevatyi SV, Bielousova NB. Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(3):76–88. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.76-88

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)», номер державної реєстрації: 0120U100645, шифр теми: НАМН.533, прикладна, термін виконання: 2020–2022 рр., керівники – директор Інституту, доктор медичних наук, професор Тронько М.Д., доктор медичних наук, професор Кваченюк А.М.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research project of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» which is «Improvement of methods for diagnosis, prognosis and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes)» (state registration number: 0120U100645, research project code: NAMS.533, applied, period for performance: 2020–2022, led by Director the Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor M.D. Tronko, Doctor of Medical Sciences, Professor A.M. Kvachenyuk).

ВСТУП

Ключовим моментом успішного лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) та його метастазів є використання радіойодотерапії (РЙТ), або терапії за допомогою ^{131}I – специфічного високоефективного таргентного методу лікування, заснованого на унікальній здатності клітин ЩЗ до накопичення радіойоду (РЙ) [1–4]. Але, в ряді випадків (4-20%), у пацієнтів з диференційованою тиреоїдною карциномою, на тлі проведеної тиреоїдектомії та РЙТ розвиваються радіо-

INTRODUCTION

The key to successful treatment of differentiated thyroid cancer and its metastases is the use of radioiodine therapy (RIT), or therapy with highly effective targeted method of treatment with Iodine-131(^{131}I), based on the unique ability of thyroid cells to accumulate radioiodine [1–4]. However, in a number of cases (4–20%) thyroid carcinoma patients with differentiated thyroid cancer develop radioiodine-resistant metastases (RIRM) that lose their ability to accumulate radioiodine which makes RIT ineffective [5–8].

йодорезистентні метастази (РЙРМ), клітини яких втрачають здатність до акумуляції РЙ та РЙТ для них стає неефективною [5–8]. 5-річне безрецидивне виживання хворих з радіойодорезистентною хворобою складає 66%, а 10-річне – не перевищує 10% [9]. За результатами різних досліджень, середня тривалість життя пацієнтів з радіойодорезистентним раком ЩЗ знижується до 2,5–3,5 років з моменту встановлення діагнозу [10, 11].

При пізньому виявленні метастазів показники виживання хворих на тиреоїдний рак суттєво погіршуються. Тому актуальними залишаються питання прогнозування, своєчасної діагностики та лікування РЙРМ ПР ЩЗ. На усіх етапах лікування пацієнтів з високодиференційованим раком ЩЗ необхідно враховувати вірогідність розвитку резистентности до РЙТ з метою вчасної корекції терапевтичної програми. Крім того, за останнє десятиріччя значно розширились показання до органозберігальних операцій при стадіях $T_{1-2}N_0M_0$ папілярного раку (ПР) ЩЗ, тому раннє прогнозування радіойодорезистентності пухлин може вплинути на тактику оперативного втручання [3]. Важливо проводити прогнозування радіойодорезистентності вже на передопераційному етапі на основі цитоморфологічних методів.

Існують суперечливі літературні дані щодо кореляції деяких морфологічних показників із радіойодорезистентністю. Літературні дані свідчать, що такі патоморфологічні характеристики, як некротичні зміни, солідна архітектура пухлин, оксифільно-клітинна метаплазія, корелюють із радіойодорезистентністю, що є наслідком зниження диференціювання клітин метастатичних осередків [12–14].

Порушення молекулярно-біологічних, фізичних і генетичних механізмів акумуляції РЙ тиреоцитами є підґрунтям розвитку процесу радіойодорезистентності ПР ЩЗ [15, 16]. Дослідження молекулярного профілю РЙРМ показало, що однією з причин втрати чутливості тиреоїдних пухлин до радіойоду є генетичні порушення, зокрема мутація гена $BRAF^{V600E}$ [17–19]. Експресію NIS (натрій-йод-симпортера) вважають важливою передумовою накопичення радіойоду та ефективності РЙТ [20, 21].

Таким чином, РЙРМ є актуальною проблемою в діагностиці та лікуванні ПР ЩЗ, про що свідчать літературні дані. Досі залишаються невирішеними дискусійні клінічні питання прогнозу і раннього виявлення радіойодорезистентності ПР ЩЗ. Не знайдено літературних даних щодо дослідження цитоморфологічних особливостей РЙРМ, та тканин ПР ЩЗ і їх первинних метастазів у пацієнтів з розвитком радіойодорезистентності в порівнянні з ПР з позитивною відповіддю на РЙТ, що може бути елементом раннього прогнозування радіойодорезистентності.

Мета роботи – виявлення цитоморфологічних особливостей первинного папілярного раку (ППР) ЩЗ та його метастазів пацієнтів, які згодом показали стійкість до терапії ^{131}I, порівняно з контрольною групою пацієнтів, які досягли позитивного ефекту терапії ^{131}I.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використано матеріал ППР ЩЗ та їх метастазів, отриманий від пацієнтів віком від 13 до 81 років, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радіойодотерапію в Державній установі «Інститут ендокринології ті обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

The 5-year survival rate of patients with radioiodine resistant disease is 66%, and the 10-year survival rate does not exceed 10% [9]. According to various studies, the average life expectancy of patients with radioiodine-resistant thyroid cancer decreases to 2.5–3.5 years from the moment of diagnosis [10, 11].

Late detection of metastases is known to drastically worsen the survival rate of thyroid cancer patients. That is why the prognosis, adequate diagnosis and treatment of RIRM of papillary thyroid cancer (PTC) remain topical. At all stages of treatment of patients with high-differentiated thyroid cancer, it is necessary to take into account the likelihood of development of resistance to RIT for the purpose of complete correction of the therapeutic program. Moreover, indications for organ-preserving surgeries at T1-2N0M0 of PTC have significantly increased over the last decade, so early prediction of radiation resistance of tumors can influence the tactics of surgical treatment [3]. It is important to prognose radioiodine resistance as early as the pre-surgery stage on the basis of cytomorphological methods.

There are excessive literature data regarding correlation of some morphological indicators with radioiodine resistance. According to a number of authors, such pathomorphological aspects as necrotic changes, solid tumor architecture, oxyphil cell metaplasia correlate with radioiodine-resistance resulting in decreased differentiation of the metastatic focus cells [12–14].

The disturbance of molecular-biological, physical and genetic mechanisms of RI accumulation by thyrocytes is the basis for the development of radioiodine resistance process of the thyroid gland [15, 16]. The study of the molecular profile of RIRM has shown that one of the reasons for the loss of sensitivity of thyroid tumors to radioiodine is genetic disorders, especially a mutation in the $BRAF^{V600E}$ gene [17–19]. The expression of NIS (Sodium/Iodide Symporter) is considered to be an important prerequisite for the accumulation of radioiodine and the efficacy of RIT [20, 21].

Thus, the current scientific literature indicates that RIRM is an urgent problem in the diagnosis and treatment of PTC. Up to the present time, the discursive clinical questions of prognosis and ealy detection of radiation - resistance in PTC remain unresolved. The existing literature data on correlation of some histological features of thyroid carcinomas with their aggressive behavior did not provide a clear idea of cytomorphological features of PTC in patients with RIRM. No literature data were found on the study of cytomorphological features of RIRM, PTC tissues and their primary metastases of patients with the development of radiation resistance in comparison with PTC with positive response to RIT, which can be an element of early prognosis of radiation resistance, have not been found.

Objective – to identify the cytomorphological features of primary papillary thyroid cancer (PPTC) and its metastases in patients who later showed resistance to ^{131}I therapy, compared with the control group of patients who achieved a positive effect of ^{131}I therapy.

MATERIALS AND METHODS

The work has been based on the material of PPTC and its metastases received from the patients aged 13 to 81 who were examined, underwent surgical treatment and radiotherapy at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National

Національної академії медичних наук України» за період від 1996 до 2021 рр.

Етичні твердження

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (протокол №198-КЕ від 16.06.2014).

Протокол, який застосовували для лікування пацієнтів з гістологічно підтвердженим диференційованим раком ЩЗ, передбачає виконання тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) з цитологічним дослідженням новоутворень ЩЗ та їх метастазів, радикальної тиреоїдектомії з лімфодисекцією, післяопераційної РЙТ через 4–6 тижнів і супресивну гормональну терапію L-тироксином (2,5 мкг/кг). Перед початком лікування пацієнтів РЙ проводили ряд лабораторних та інструментальних досліджень: оцінювали гемограму, визначали рівень ТТГ і кальцію в сироватці периферичної крові; проводили УЗД, рентгенографію легень, комп'ютерну томографію (за наявності метастазів у легенях). Терапевтична доза РЙ розраховується на підставі 24-годинного тесту накопичення РЙ залишковою тканиною і становить для дорослих від 2,6 до 4 ГБк/кг, для дітей – 25–50 МБк/кг (за наявності метастазів – 100 МБк/кг). Якщо показник тесту накопичення РЙ складає понад 20% накопичення, розглядається необхідність повторної операції. На 2–3-й день після приймання РЙ призначали гормони ЩЗ, на 5–7-й день після приймання РЙ проводили сцинтиграфію всього тіла з метою виявлення залишкових активностей.

До дослідження включено 313 пацієнтів, які відповідали таким критеріям:

– всі пацієнти отримали первинну терапію диференційованого ПР ЩЗ, включно тотальну тиреоїдектомію з/або без дисекції лімфовузлів шиї з проведенням подальшої терапії ^{131}I та супресивної гормональної терапії;

– до **дослідної групи** включено 152 пацієнта з РЙРМ, які представлені одним або більше метастатичними лімфовузлами шиї, які не акумулювали ^{131}I після доведеного безрецидивного періоду (діагностичне сканування ^{131}I, ультразвукове дослідження шиї, рівень тиреоглобуліну <0,20 нг/мл), за умови аблятивної РЙТ терапевтичною дозою 3,7 ГБк (100 мКі). Всі метастатичні лімфовузли були пропунктовані за допомогою ТАПБ та досліджені цитологічно. Наявність метастатичного ураження в усіх випадках підтверджена гістологічно;

– **контрольна група** порівняння представлена 161 пацієнтом, які мали позитивний ефект в результаті лікування метастазів ^{131}I, коли доведений безрецидивний період (оцінка лікування: діагностичне ^{131}I сканування, ультрасонографія шиї, рівень тиреоглобуліну < 0,20 нг/мл);

– **первинні метастази** (ПМ) – регіонарні метастази ПР ЩЗ, виявлені під час постановки діагнозу (всі вони пропунктовані за допомогою ТАПБ та досліджені цитологічно перед проведенням хірургічного

Academy of Medical Sciences of Ukraine» within the period from 1996 to 2021.

Ethical Validations

The research was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki by the World Medical Association on Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964–2008). Directive 86/609 of the European Partnership on the participation of people in medical and biological research, as well as the Order of the Ministry of Health of Ukraine No 690 of 23.09.2009. Patients gave their informed consent to participate in the investigation, which was accepted by the Biomedical Committee of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (Record No 198 – KE from 16.06.2014).

The protocol used for the treatment of patients with histologically confirmed differentiated thyroid cancer includes fine-needle aspiration biopsies (FNAB) with cytologic examination of newly formed thyroid tumors and their metastases, radical thyroidectomy with lymph dissection, postoperative RIT in 4–6 months, and suppressive hormone therapy with L-thyroxine (2.5 mcg/kg). Before the start of treatment, patients underwent a number of laboratory examinations: hemogram, TSH and calcium levels in the peripheral blood corpuscles were assessed; ultrasonic examination, lung X-ray, and computer tomography (in case of lung metastases) were performed. The therapeutic dose of RI is estimated on the basis of 24-hour test of RI accumulation in the residual tissue, and for adults is 2,6 GBq/kg to 4 GBq/kg, for children – 25–50 MBq/kg (in case of metastases – 100 MBq/kg). If the RI accumulation test is more than 20% accumulation, the need for repeated surgery is considered. On the 2–3rd day after the RI was taken, thyroid hormones were administered, and on the 5th–7th day after the RI was taken, whole-body scintigraphy was performed to detect residual activity.

The study included 313 patients who met the following criteria:

– All patients received primary therapy for differentiated PTC, including total thyroidectomy with or without lymph node dissection and follow-up therapy with ^{131}I and suppressive hormonal therapy;

– The study group included 151 patients with RIRM, represented by one or more metastatic lymph nodes in the neck, who had not accumulated ^{131}I after an extended recurrence-free period (diagnostic ^{131}I scan, ultrasound examination of the neck, thyroglobulin level <0. 20 ng/ml), given ablative RIT with a therapeutic dose of 3.7 GBq (100 mCi). All metastatic lymph nodes were punctured by FNAB and cytologically examined. The presence of metastatic lesions in all cases was confirmed histologically;

– The control group is represented by 162 patients who had a positive effect as a result of ^{131}I metastasis treatment when the recurrence-free period was completed (evaluation of treatment: diagnostic ^{131}I scan, ultrasonography, thyroglobulin level <0.20 ng/ml);

– Primary metastases (PM) – regenerative metastases of PTC detected at the time of diagnosis (all of them were punctured by FNAB and examined cytologically before surgical treatment). The study group included 78 PM and the control group – 136 PM;

– monitoring of patients for at least 6 months.

A retrospective comparative analysis of morphological signs in the histological findings and examination of

лікування). У хворих дослідної групи налічувалось 78 ПМ, у пацієнтів контрольної – 136 ПМ;

– моніторинг пацієнтів принаймні 6 місяців.

Проведено ретроспективний порівняльний аналіз морфологічних ознак в гістологічних висновках та дослідження цитологічних характеристик в матеріалі ТАПБ первинних папілярних раків ЩЗ, матеріалі ПМ, а також в матеріалі РЙРМ дослідної та контрольної груп пацієнтів. Загальна характеристика матеріалу досліджень представлена в таблиці 1.

cytological characteristics in the FNAB material of primary PTC and primary metastases was performed, as well as in the material of radioiodine-resistant metastases (RIRM) of the study and control groups of patients. The general characteristic of the study material is presented in Table 1.

Таблиця 1. Загальна характеристика матеріалу дослідження, n (%)
Table 1. General characteristics of the material, n (%)

Показник Indicator	Папілярні карциноми ЩЗ Papillary thyroid carcinomas		Первинні метастази Primary metastases		РЙРМ RIRM
	Дослідна група The study group	Контрольна група The control group	Дослідна група The study group	Контрольна група The control group	
Кількість пацієнтів, n Number of patients, n	152	161	78	136	152
Вік, роки/Age, years	42,02±15,5	28,21±11,8	41,02±11,6	27,65±11,6	42,02±15,5
Жінки, n (%) / Women, n (%)	119 (78,3)	100 (62,2)	64 (82,05)	78 (57,35)	119 (78,3)
Чоловіки, n (%) / Men, n (%)	33 (21,7)	61 (37,8)	14 (17,95)	58 (42,65)	33 (21,7)
Активність РЙ, ГБк Activity of radioiodine, Gbq	6,16±3,5	4,89±1,88			

Цитологічні дослідження виконували в матеріалі пунктатів ПР ЩЗ та їх метастазів, які отримували при проведенні ТАПБ. Пункційний матеріал висушували і фіксували метанолом протягом 5 хв та забарвлювали впродовж 30 хв за допомогою методу Романовського-Гімзе, після чого цитологічні характеристики пунктатів оцінювали за допомогою мікроскопа Olympus CX41 (Olympus Corporation, Japan). Пунктати вважали інформативними за наявності 6–9 груп незруйнованих клітин фолікулярного епітелію на кожному з 3–4 скелець з кожного пропунктованого новоутворення.

Результати, отримані впродовж дослідження, обробляли за допомогою методів варіаційної статистики. Розрахунки виконано в пакеті Statistica 12 StatSoft. Порівняння частотних якісних характеристик між групами проводилося з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2). Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$.

Cytological investigations were carried out in the FNA (Fine Needle Aspiration) smears of the PTC and its metastases obtained by FNAB, which were air-dried and stabilized with methanol for 5 minutes and stained for 30 minutes by Romanowsky's-Giemza method, After that the cytological characteristics of the specimens were evaluated using an Olympus CX41 microscope (Olympus Corporation, Japan). The FNA smears with less than 6–9 groups of thyroid cells in each slice were considered informative. No less than 3–4 slices were obtained from each punctured new growth.

The results obtained in the course of the study were processed using the methods of variation statistics. The calculations were performed using Statistica 12 StatSoft. Frequency qualitative characteristics between the studied groups were compared using the Xi-square criterion (χ^2). Differences in the results were considered to be significant at $p < 0.05$

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Дані літератури щодо залежності агресивної поведінки ПР ЩЗ від таких гістологічних характеристик, як метапластичні, некротичні зміни, наявність солідної архітектури пухлин на момент діагностування ПР ЩЗ не дають чіткого уявлення про асоціацію цитоморфологічних особливостей цих карцином із розвитком РЙРМ [12–14, 22]. Тому в даній роботі проведено порівняльний аналіз частоти некротичних змін (НЗ), оксифільних змін (ОЗ) і фолікулярних структур (ФС) у гістологічному та пункційному матеріалі первинних ПР ЩЗ дослідної групи пацієнтів – з появою РЙРМ та контрольної – з позитивним ефектом РЙТ, а також аналіз частоти ФС, ОЗ та кістозних змін (КЗ) в матеріалі первинних та радіойодорезистентних метастазів. Проведений аналіз цитоморфологічних характеристик ППР ЩЗ та їх метастазів залежно від ефекту РЙТ дозволив виявити деякі особливості, що були асоційовані з їх радіойодорезистентністю.

There are contradictory literary data on the dependence of aggressive behavior of PTC on such histological factors as necrotic, oxyphilic changes, presence of extrathyroidal dissemination, vascular invasion, solid structure of tumors at the time of PTC diagnosis, but there is no clear idea about the association of cytomorphological features of these carcinomas with development of RIRM [12–14, 22]. Therefore, this work performed a comparative analysis of the frequency of necrotic changes (NC), oxyphilic changes (OC) and follicular structures (FS) in histological and FNA smears of primary PTC of the study group of patients with RIRM and control group – with the positive effect of RIT, as well as an analysis of the frequency of FS, OC and cystic changes (CC) in the material of primary and radioiodine-resistant metastases. The analysis of cytomorphological characteristics of PTC and its metastases depending on the RIT effect allowed us to reveal some peculiarities that were associated with their radioiodine resistance.

Показано, що ФС відзначаються вірогідно частіше в гістологічних висновках ППР ЩЗ пацієнтів контрольної групи (86 із 161), ніж у пацієнтів з розвитком РЙРМ (47 із 152) (p=0,001 за критерієм χ^2). Доведено, що частота ФС вірогідно вище в групі первинних метастазів контрольної групи (49 із 136) в порівнянні з групою пацієнтів із розвитком РЙРМ (16 із 78) (p=0,017). До того ж, відсутня вірогідна різниця між частотою ФС у групі ПМ та РЙРМ пацієнтів дослідної групи (p=0,37). Слід зазначити, що частота реєстрації ФС у гістологічному матеріалі відповідає такій в їх пункційному матеріалі (рис. 1).

Оксифільні зміни відзначено в матеріалі ППР ЩЗ у 52 з 152 пацієнтів із РЙРМ, та у 30 із 161 пацієнти ППР ЩЗ контрольної групи. Не було виявлено значущої різниці в частоті ОЗ між ППР ЩЗ пацієнтів цих груп (p = 0,5). Слід відмітити, що ОЗ зустрічаються вірогідно частіше у групі ПМ пацієнтів з РЙРМ (15 із 78) в порівнянні з ПМ контрольної групи (13 із 136) (p=0,04). Крім того, ОЗ спостерігали вірогідно частіше у групі РЙРМ (28 із 152) в порівнянні з ПМ контрольної групи (13 із 136) (p=0,03) (рис. 2).

FS were found to be significantly more frequent in histologic findings of primary PTC in the control group of patients (86 out of 161) than in patients with RIRM development (47 out of 152) (p = 0.001 by χ^2 criterion). The incidence of FS was significantly higher in the primary metastases of the control group (49 out of 136) in comparison with the group of patients with RIRM development (16 out of 78) (p = 0.017). At the same time, there was no significant difference between the frequency of FS in the PM group and RIRM patients of the study group (p=0.37). It should be noted that the frequency of FS in histological material was the same as in their puncture material (Fig. 1).

OC were detected in the primary PTC material of 52 of 152 RIRM patients, and in 30 of 162 primary PTC patients of the control group. There was no significant difference in the incidence of OC between patients of the two groups (p = 0.5). It should be noted that the incidence of OC was significantly higher in the RIRM group of patients (15 out of 78) compared to the control group (13 out of 136) (p = 0.04). Moreover, OC was significantly more frequent in the RIRM group (28 out of 152) in comparison with the control group PM (13 out of 136) (p=0.03) (Fig. 2).

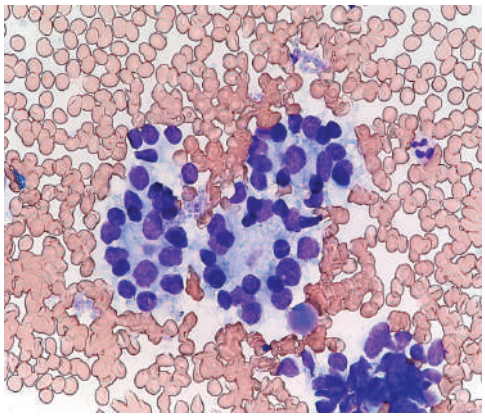


Рис. 1. Фолікулярні структури в матеріалі ТАПБ первинного метастазу пацієнта контрольної групи з позитивним ефектом РЙТ. Забарвлення за Романовським-Гімзе. х 200
Fig. 1. Follicular structures in the FNA smears of primary metastasis of a patient of the control group with a positive effect of RIT. Stained by Romanowsky's-Giemza method. x 200

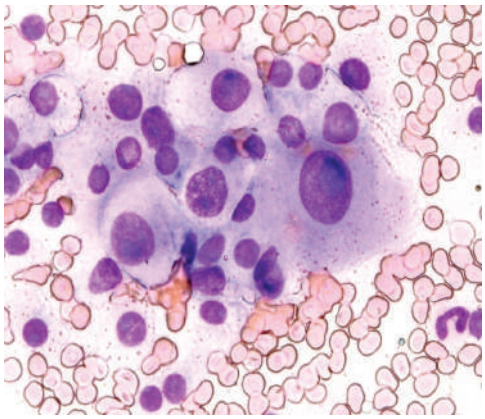


Рис. 2. Оксифільні клітини в матеріалі ТАПБ радіойодорезистентного метастазу ПРЩЗ. Забарвлення за Романовським-Гімзе. х 400
Fig. 2. Oxyphilic cells in the FNA smears of radioiodine-resistant metastasis of the PTC. Stained by Romanowsky's-Giemza method. x 400

У групі ППР ЩЗ пацієнтів з РЙРМ НЗ виявлено у 22 із 152 випадків, що значуще перевищує частоту цієї ознаки у групі ППР ЩЗ контрольної групи (11 зі 161) (p = 0,027).

Порівняння частоти КЗ в гістологічних висновках ПМ пацієнтів дослідної та контрольної груп не продемонструвало значущої різниці (p=0,42). Крім того, ознака КЗ зустрічалася статистично ймовірно частіше в гістологічному та пункційному матеріалі РЙРМ в порівнянні з ПМ контрольної та дослідної груп (p<0,05) (рис. 3).

Таблиці 2 та 3 демонструют частоту досліджених ознак (ФС, НЗ, ОЗ та КЗ) у матеріалі ППР ЩЗ та їх метастазів (первинних та РЙРМ) у пацієнтів контрольної та дослідної груп пацієнтів.

За отриманими нами даними, втрата ФС у матеріалі ППР ЩЗ та їх метастазів асоційована із розвитком радіойодорезистентності. Ці висновки корелюють з літературними даними та свідчать, що карциноми ЩЗ, тканини яких втрачають ФС, втрачають і здатність ефективно концентрувати та зберігати РЙ протягом тривалого часу (наприклад, метастази солідної будови) [23, 24].

In the primary PTC group of patients with RIRM, NC was found in 22 of 152 cases, which significantly exceeds the frequency of this sign in the primary PTC control group (11 out of 161) (p = 0.027).

A comparison of the incidence of CC in histological findings of PM patients of the study and control groups showed no significant difference (p=0.42). At the same time, the sign of CC was statistically significantly more frequent in histological and puncture material of RIRM in comparison with PM of the control and study groups (p<0.05) (Fig. 3).

Tables 2 and 3 show the frequencies of the investigated signs (FS, NC, OC, and CC) in the material of primary PTC and its metastases (primary and RIRM) in the patients of the control and study groups.

The fact of loss of FS in the material of primary PTC and its metastases with the development of radioiodine resistance of PTC can be interpreted as a manifestation of a decrease in the degree of differentiation due to the progression of tumor. Such data are confirmed in the literature and indicate that thyroid carcinomas whose tissues lose FS lose their ability to efficiently concentrate

and store RI over a long period of time (e.g., solid metastases) [23, 24].

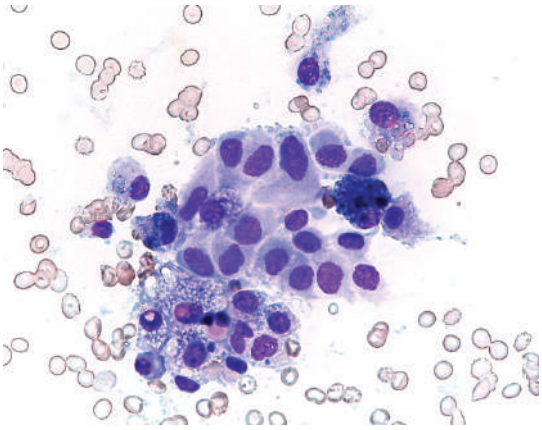


Рис. 3. Ознаки КЗ (гемосидерофаги, кістозна рідина) та епітелій в матеріалі ТАПБ радіойодорезистентного метастазу ПРЩЗ. Забарвлення за Романовським-Гімзе. х 200
Fig. 3. Signs of CC (hemosiderophages, cystic fluid) and epithelium in the material of FNA smear of radioiodine-resistant PTC metastases. Stained by Romanowsky's-Giemza method. x 200

Таблиця 2. Частота ФС, НЗ та ОЗ у матеріалі ППР ЩЗ пацієнтів із РЙРМ та пацієнтів контрольної групи, n (%)
Table 2. Frequencies of FS, NC та OC in FNA smears of primary PTC of patients with RIRM and of patients of control groups, n (%)

Ознака Signs	ППР пацієнтів із РЙРМ, n=152 Primary PTC of patients with RIRM, n=152	ППР пацієнтів контрольної групи, n=161 Primary PTC of control groups, n=161	P
ФС/FS	47 (30,9%)	86 (53,4%)*	P=0,001
НЗ/NC	22 (14,47%)	11 (6,8%)*	P=0,02
ОЗ/OC	32 (21,05%)	30 (18,6%)	P=0,59

Примітки:
* p<0,05 порівняно з показником ППР пацієнтів із РЙРМ за критерієм χ^2
Notes:
* p<0,05 compared to the indicators of PTC with RIRM using the χ^2-criterion

Таблиця 3. Частота ФС, ОЗ та КЗ у первинних метастазах, та РЙРМ пацієнтів контрольної та дослідної груп, n (%)
Table 3. Frequencies of FS, NC та OC in primary metastases, and RIRM of patients of study and control group, n (%)

Ознака Signs	Первинні метастази (ПМ), виявлені під час постановки діагнозу у пацієнтів Primary metastases (PM), detected at the time of diagnosis in patiens		РЙРМ RIRM
	з РЙРМ / with RIRM n = 78	Контрольної групи / of control group n = 136	n = 152
ФС/FS	16 (20,5%)	49 (36,02%)*	24 (15,78)**
ОЗ/OC	15 (19,2%)	13 (9,55 %)*	28 (18,4)**
КЗ/CC	11 (14,1%)	25 (18,3 %)	42 (27,6)***

Примітки:
* p<0,05 порівняно з показником ПМ пацієнтів з РЙРМ за критерієм χ^2,
** p<0,05 порівняно з показником ПМ пацієнтів контрольної групи за критерієм χ^2,
*** p<0,05 порівняно з показниками ПМ контрольної групи та групи пацієнтів з РЙРМ за критерієм χ^2
Notes:
* p<0,05 compared to the indicator of PM of patients with RIRM using the χ^2-criterion,
** p<0,05 compared to the indicators of PM of patients control group using the χ^2-criterion,
*** p<0,05 compared to the indicators of PM of patients control group and of patients with RIRM using the χ^2-criterion

Наявність НЗ у матеріалі первинних пухлин вважають маркером того, що пухлина буде себе поводити як низькодиференційована [12]. Втім, у літературі не знайдено даних щодо кореляції наявності НЗ зі здатністю тиреоїдних карцином до накопичення радіойоду. Таким чином, нами було проведено порівняльний аналіз частоти НЗ в усіх досліджуваних групах пухлин та продемонстровано асоціацію наявності НЗ в ППР ЩЗ з розвитком РЙРМ.

The presence of NC in the primary tumor material is considered to be a marker of the fact that the tumor will behave as a low-differentiated cancer [12]. However, the literature data do not give a clear idea regarding the correlation of NC with the ability of thyroid carcinomas to accumulate radioiodine. Therefore, we performed a comparative analysis of the incidence of NC in all studied groups of tumors and demonstrated the association of the presence of NC in thyroid carcinomas with the development of RIRM.

Відомо, що ПР ЩЗ з наявністю ОЗ є предметом багаторічних дискусій відносно їх агресивності. На думку деяких авторів, ОЗ при ПР частіше асоційовані з наявністю судинної інвазії та розвитком метастазів, у тому числі в головний мозок і печінку [25–28]. Пацієнти з такими карциномами мають більшу частоту рецидивів та знижену виживаність [29, 30]. За даними інших авторів, ПР ЩЗ з ОЗ, навпаки, характеризуються менш агресивною або подібною поведінкою, порівняно з ПР без ОЗ [31, 32]. Ефективність РЙТ пацієнтів з оксифільноклітинними карциномами різко знижена та лише від 10 до 69% таких карцином чутливі до РЙ [33, 34].

У проведеному нами дослідженні не виявлено значущої різниці в частоті ОЗ в матеріалі ППР ЩЗ груп пацієнтів з РЙРМ та пацієнтів із позитивним результатом терапії РЙ. Водночас, значуща різниця в частоті ОЗ стосується саме метастазів ПР ЩЗ. Так, доведено значуще підвищення частоти ОЗ у матеріалі РЙРМ та ПМ пацієнтів дослідної групи, порівняно з контрольною. Тобто, прогностичне значення може мати визначення ОЗ у тканинах метастазів ПР ЩЗ при цитологічному або гістологічному дослідженні.

Особливістю цитологічної картини пунктатів РЙРМ ПР ЩЗ, порівняно з метастазами, які накопичують РЙ, є наявність кістозних змін (КЗ) [35]. Цю ознаку виявляли вірогідно частіше в пунктатах та гістологічних заключеннях РЙРМ в порівнянні з ПМ контрольної групи та дослідної групи. Найбільш вірогідне пояснення цьому феномену полягає в тому, що ферменти та антигени, необхідні для акумуляції тиреоцитами радіойоду (NIS, тиреоглобулін, тиреоїдна пероксидаза), присутні не в кістозній рідині, а в мембранах тиреоцитів. Ще однією причиною прояву радіойодорезистентності може бути заміщення клітинного вмісту, який відповідає за акумуляцію радіойоду кістозною рідиною. Раніше явище кістозної дегенерації не вивчали в асоціації з радіойодорезистентністю ПР ЩЗ. Проте, 21,0–50,0% метастазів ПР ЩЗ у лімфатичні вузли мають ознаки кістозної дегенерації, причому кістозні зміни можуть займати від 25 до 50% всього лімфатичного вузла [36, 37].

Той факт, що КЗ, ОЗ та ФС легко визначаються в матеріалі ТАПБ, дозволяє запропонувати їх визначення як прогностичних цитологічних чинників радіойодорезистентності метастазів ПР ЩЗ. До того ж, немає потреби в додаткових інвазивних втручаннях та додаткових способах обробки пунктатів, оскільки наявність цих цитологічних характеристик можна оцінювати під час їх діагностичного цитологічного дослідження.

За даними сучасної літератури, метастази являють собою унікальні підмножини клітин, що емігрували з первинної пухлини. Вони відрізняються від клітин первинної пухлини поведінкою, фенотипічним, генетичним та біохімічним та ін. профілем [38, 39]. В даному дослідженні різниця в наявності деяких цитоморфологічних ознак (ОЗ, КЗ) між дослідною та контрольною групами проявляється саме при дослідженні метастазів, а не первинних ПР ЩЗ. Виявлену в даному дослідженні різницю в цитоморфологічних характеристиках між первинною пухлинною та її метастазами можна пояснити тим, що внаслідок генетичних та епігенетичних змін, що відбуваються у клітинній популяції первинних метастазів, з часом з'являються субклони клітин, в тому числі ті, що стають джерелом радіойодорезистентних метастазів. Наведені дані

PTC with OC is known to be a subject of lively debates concerning their aggressiveness. According to some authors, OC in PTC is often associated with the presence of joint invasions and the development of metastases, including those to the brain and liver [25-28]. Patients with such carcinomas have a higher recurrence rate and - reduced survival rate [29, 30]. According to other authors, PTC with OC, on the contrary, is characterized by less aggressive or similar behavior compared to PTC without OC [31, 32]. The efficacy of RIT in patients with oxyphilic carcinomas is severely reduced and only 10 to 69% of these carcinomas are sensitive to RI [33, 34].

Our study showed no significant difference in the incidence of OC in PTC material of RIRM and RI-positive patients. At the same time, a significant difference in the incidence of OC is related to PTC metastases themselves. Thus, there is a significant increase in the incidence of OC in RIRM material and PM patients of the study group in comparison with the control group. Therefore, the prognostic value can be attached to the detection of OC in the tissues of PTC metastases during a cytologic or histologic examination.

The peculiarity of the cytological picture of RIRM PTC specimens in comparison with metastases accumulating RI is the presence of cystic changes (CC) [35]. This sign was detected more often in RIRM cystic fluid samples in comparison with PM of the control and the study groups. This phenomenon can most reliably be explained by the fact that enzymes and antigens required by the thyrocytes to accumulate radioactive iodine (NIS, thyroglobulin, thyroid peroxidase) are present not in the cystic fluid, but in the membranes of thyrocytes. Another reason for the manifestation of radioiodine resistance may be the replacement of cellular contents which is responsible for the accumulation of radioiodine by the cystic fluid. Previously, the phenomenon of cystic degeneration has not been studied by the Association dealing with radioiodine resistance of the thyroid gland. However, 21.0–50.0% of thyroid metastases to lymph nodes have signs of cystic degeneration, and cystic changes can occupy from 25 to 50% of all lymphatic node [36, 37].

The fact that CC, OC and FS are easily identifiable i n the FNAB material allows us to propose their identification as prognostic cytological determinants of radioiodine resistance of PTC metastases. This method does not require additional invasive interventions and additional methods of staining, as the presence of these signs is assessed during routine diagnostic cytologic examination of metastases.

According to modern concepts, metastases are considered to be distinct and unique multiplicities of cells that have emigrated from the primary tumor. They differ from the cells that remained in the primary tumor by their behavior, phenotypic, genetic, biochemical, and other profiles [38, 39]. In this study, the difference in the presence of some cytomorphological features (OC, CC) between the study and control groups often manifests in detecting metastases rather than primary PTC. The difference in cytomorphological peculiarities between the primary tumor and its metastases revealed in this study can be explained by genetic changes in the population of thyrocytes of primary metastases with appearing over time cellular subclones including those ones which become the source of radioiodine resistant metastases. It is worth pointing out that there are 37.0% cases in which histological changes in structures compared to primary tumors before

знаходять підтвердження в роботах інших авторів, де отримано порівняння гістологічних досліджень матеріалу первинних карцином та їх радіойодорезистентних метастазів. Зазначимо, що відзначається 37,0% випадків, в яких спостерігалися зміни гістологічної структури від первинних пухлин до РЙРМ, з них 70,0% продемонстрували прогресію в більш агресивний гістотип (низькодиференційовану або висококлітинну карциноми) [12].

RIRM are observed, where 70.0% have shown progression to more aggressive histotype (low-differentiated or high-cell carcinomas) [12].

ВИСНОВКИ

1. Показано, що частота фолікулярних структур у гістологічних висновках первинних папілярних раків ЩЗ пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ вірогідно вище, ніж у пацієнтів з розвитком РЙРМ, що демонструє асоціацію розвитку радіойодорезистентності із втратою фолікулярної будови ПР ЩЗ.

2. Частота фолікулярних структур у гістологічному та пункційному матеріалі первинних регіонарних метастазів у пацієнтів з позитивним ефектом РЙТ вірогідно вище, ніж у пацієнтів з РЙРМ.

3. Показано, що частота некротичних змін у гістологічному матеріалі первинних папілярних раків ЩЗ у пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ вірогідно нижче, ніж у пацієнтів із розвитком РЙРМ.

4. Показано, що частота оксифільних змін у матеріалі первинних метастазів у пацієнтів із розвитком РЙРМ та в матеріалі РЙРМ вірогідно вище, ніж у пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ, що демонструє асоціацію цієї цитоморфологічної ознаки з розвитком радіойодорезистентності метастазів ПР ЩЗ.

5. Доведено, що кістозні зміни зустрічаються вірогідно частіше в пункційному та гістологічному матеріалі РЙРМ, ніж у первинних метастазах пацієнтів контрольної та дослідної груп.

6. Запропоновано використання наявності оксифільних та кістозних змін у пункційному матеріалі метастазів ПР ЩЗ як цитологічних прогностичних факторів радіойодорезистентності ПР ЩЗ, які легко визначаються в пунктатах та визначення яких не потребує додаткових інвазивних утручань. Наявність ФС у матеріалі первинних ПР ЩЗ та їх метастазів може бути прогностичним фактором ефективної РЙТ.

CONCLUSIONS

1. The frequency of follicular structures in histological findings of primary PTC of patients with positive RIT effect is shown to be significantly higher, than of patients with RIRM development, which demonstrates the association of the development of radioiodine resistance with the loss of follicular structure of the PTC.

2. The frequency of follicular structures in histologic and puncture material of primary regional metastases of patients with positive RIT effect is significantly higher than that of RIRM patients.

3. The frequency of necrotic changes in the histological material of primary PTC of patients with positive RIT effect is shown to be significantly lower than of patients with RIRM development.

4. The frequency of oxyphilic changes in the material of primary metastases of patients with RIRM development and in the material of RIRM is proportionally higher, than in patients with positive RIT effect, which demonstrates the association of this cytomorphological feature with the development of radioiodine resistance of PTC metastases.

5. Cystic changes have been proved to occur more frequently in the puncture and histological material of RIRM than in the primary metastases of the control patients and the study group.

6. We suggest using the presence of oxyphilic andcystic changes in the puncture material of PTC metastases as cytological prognostic factors of radioiodine resistance of PTC, which can be easily identified in the FNA smears without additional invasive treatment. The presence of FS in the material of primary PTC and its metastases can be a prognostic factor of effective RIT.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Reiners C. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008. Vol. 22, № 6. P. 989–1007. DOI: https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.013
2. Verburg F. A., Hanscheid H., Luster M. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2017. Vol. 31. P. 279–290. DOI: https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.010
3. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodule sand differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, № 1. P. 1–133. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020
4. Schmidbauer B., Menhart K., Hellwig D. et al. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017. Vol. 18, № 6. 1292 p. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18061292
5. Jin Y., Nostrandb D. V., Chenga L. et al. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Critical reviews in Oncolog/Hematology*. 2018. Vol. 125. P. 111–120. DOI: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.012
6. Colombo C., Minna E., Gargiuli Ch. et al. The molecular and gene/miRNA expression profiles of radioiodine resistant papillary thyroid cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020. Vol. 39, № 245. DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-020-01757-x

REFERENCES

1. Reiners C. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008;22(6):989–1007. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.013
2. Verburg FA, Hanscheid H, Luster M. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2017;31:279–90. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.010
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodule sand differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. (In English). DOI: https://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020
4. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D et al. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(6):1292. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18061292
5. Jin Y, Nostrandb DV, Chenga L et al. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Critical reviews in Oncolog/Hematology.* 2018;125:111–20. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.012
6. Colombo C, Minna E, Gargiuli Ch et al. The molecular and gene/miRNA expression profiles of radioiodine resistant papillary thyroid cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2020;39(245). (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-020-01757-x

7. Gild M. L., Topliss D. J., Learoyd D. et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2018. Vol. 88, № 4. P. 529–537. DOI: https://doi.org/10.1111/cen.13508
8. Chae Moon Hong, Byeong-Cheol Ahn. Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer for Reapplication of I-131 Therapy. *Frontiers in endocrinology. (Lausanne).* 2017. Vol. 12, № 8. 260 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00260
9. Capdevila J. Galofré J. C., Grande E. et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clinical & translational oncology.* 2017. Vol. 19, № 3. P. 279–287. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-016-1554-5
10. Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D. et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal.* 2019. Vol. 8, № 5. P. 227–245. DOI: https://doi.org/10.1159/000502229
11. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Therapeutic advances in medical oncology.* 2014. Vol. 6, № 6. P. 267–279. DOI: https://doi.org/10.1177/1758834014548188
12. Rivera M., Ghossein R., Schoder H. et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008. Vol. 113, № 1. P. 48–56. DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.23515
13. Deandreis D., Ghuzlan A., Leboulleux S. et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocrine-related cancer.* 2011. Vol. 18, № 1. P. 159–169. DOI: https://doi.org/10.1677/ERC-10-0233
14. Wassermann J., Bernier M., Spano J. et al. Outcomes and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas. *Oncologist*. 2016. Vol. 21, № 1. P. 50–58. DOI: https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0107
15. Aashiq M., Silverman D. A., Na'ara S. et al. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 9. 1382 p. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11091382
16. Yang X., Li J., Li X. et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid Cancer. *Journal of nuclear medicine.* 2017. Vol. 58. P. 258–265. DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180240
17. Fakhruddin N., Jabbour M., Novy M. et al. BRAF and NRAS mutations in papillary thyroid carcinoma and concordance in BRAF mutations between primary and corresponding lymph node metastases. *Science Report.* 2017. Vol. 7. 4666 p. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-017-04948-3
18. Dunn L. A., Sherman E. J., Baxi S. S. et al. Vemurafenib Redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019. Vol. 104. P. 1417–2148. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2018-01478
19. Iravani A., Solomon B., Pattison D.A. et al. Mitogen-activated protein kinase pathway inhibition for Redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid Cancer: an evolving protocol. *Thyroid.* 2019. Vol. 29. P. 1634–1645. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2019.0143
20. Zhang H, Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and BRAF^{V600E} with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in BRAF mutated papillary thyroid cancer cells. Thyroid Research. 2018. Vol. 11, №11. 13 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s13044-018-0057-6
21. Воскобойник Л.Г., Богданова Т.І., Ромей К. та ін. Експресія Симпортера Натрію/Йоду (Nis) в папілярних карциномах щитовидної залози. *Онкологія*. 2019. № 12. 4 с.
22. Shobab L., Gomes-Lima C., Zeymo A. et al. Clinical, Pathological, and Molecular Profiling of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2019. Vol. 29, № 9. P. 1262–1268. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2019.0075
23. Bätge B., Dralle H., Padberg B. et al. Histology and immunocytochemistry of differentiated thyroid carcinomas do not predict radioiodine uptake: A clinicomorphological study of 62 recurrent or metastatic tumours. *Virchows Archiv, A pathology anatomy and histopathology.* 1992. Vol. 421, № 6. P. 521–526. DOI: https://doi.org/10.1007/BF01606882
24. Simões-Pereira J., Mourinho N., Ferreira T. Avidity and Outcomes of Radioiodine Therapy for Distant Metastasis of Distinct Types of Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021. Vol. 105, № 12. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgab436
25. Vignale C., Annaratone L., Metovic J. The Oncocytic Variant of Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Shows a Specific Immune-Related Gene Expression Profile. T*he Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020. Vol. 105, № 12. P. 4577–4592. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa655
26. Montone K. T., Baloch Z. W., Li Volsi V. A. The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Archiv of Pathology and Laboratory Medicine.* 2008. Vol. 132, № 8. P. 1241–1250. DOI: https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[1241:TTHOCA]2.0.CO;2
27. Tahmasebi F.C., Farmer P., Powell S.Z. et al. Brain metastases from

7. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2018;88(4):529–37. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/cen.13508
8. Chae Moon Hong, Byeong-Cheol Ahn. Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer for Reapplication of I-131 Therapy. *Frontiers in endocrinology. (Lausanne)*. 2017;12(8):260. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.3389/fendo.2017.00260
9. Capdevila J. Galofré JC, Grande E et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clinical & translational oncology.* 2017;19(3):279–87. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-016-1554-5
10. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal.* 2019;8(5):227–45. (In English). DOI: https://doi.org/10.1159/000502229
11. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodinerefractory differentiated thyroid cancer. *Therapeutic advances in medical oncology.* 2014;6(6):267–79. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/1758834014548188
12. Rivera M, Ghossein R, Schoder H et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008;113(1):48–56. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.23515
13. Deandreis D, Ghuzlan A, Leboulleux S et al. Do histological, immuno histochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocrine-related cancer.* 2011;18(1):159–69. (In English). DOI: https://doi.org /10.1677/ERC-10-0233
14. Wassermann J, Bernier M, Spano J et al. Outcomes and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas. *Oncologist*. 2016;21(1):50–8. (In English). DOI: https://doi.org /10.1634/theoncologist.2015-0107
15. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S et al. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1382. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11091382
16. Yang X, Li J, Li X et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid Cancer. *Journal of nuclear medicine.* 2017;58:258–65. (In English). DOI: https://doi.org /10.2967/jnumed.116.180240
17. Fakhruddin N, Jabbour M, Novy M et al. BRAF and NRAS mutations in papillary thyroid carcinoma and concordance in BRAF mutations between primary and corresponding lymph node metastases. *Science Report*. 2017;7:466. (In English). DOI: https://doi.org /10.1038/s41598-017-04948-3
18. Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS et al. Vemurafenib Redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019;104:1417–28. (In English). DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2018-01478
19. Iravani A, Solomon B, Pattison DA et al. Mitogen-activated protein kinase pathway inhibition for Redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid Cancer: an evolving protocol. *Thyroid.* 2019;29:1634–45. (In English). DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2019.0143
20. Zhang H, Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and BRAF^{V600E} with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in BRAF mutated papillary thyroid cancer cells. *Thyroid Research.* 2018;11(11):13. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s13044-018-0057-6
21. Voskoboynik L, Bogdanova T, Romey K et al. Expression of NIS in papillary thyroid carcinomas. *Oncology*. 2019;12:4. (In Ukrainian).
22. Shobab L, Gomes-Lima C, Zeymo A et al. Clinical, Pathological, and Molecular Profiling of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2019;29(9):1262–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2019.0075
23. Bätge B, Dralle H, Padberg B et al. Histology and immunocytochemistry of differentiated thyroid carcinomas do not predict radioiodine uptake: A clinicomorphological study of 62 recurrent or metastatic tumours. *Virchows Archiv, A pathology anatomy and histopathology.* 1992;421(6):521–6. (In English). DOI: https://doi.org /10.1007/BF01606882
24. Simões-Pereira J, Mourinho N, Ferreira T. Avidity and Outcomes of Radioiodine Therapy for Distant Metastasis of Distinct Types of Differentiated Thyroid Cancer. T*he Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021. (In English). DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgab436
25. Vignale C, Annaratone L, Metovic J. The Oncocytic Variant of Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Shows a Specific Immune-Related Gene Expression Profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105(12):4577–92. (In English). DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa655
26. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Archiv of Pathology and Laboratory Medicine.* 2008;132(8):1241–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[1241:TTHOCA]2.0.CO;2

papillary thyroid carcinomas. *Virchows Archiv.* 2013. Vol. 462. P. 473–480. DOI: https://doi.org/10.1007/s00428-013-1394-4
28. Djenic B., Duick D., Newell J. O. et al. Solitary liver metastasis from follicular variant papillary thyroid carcinoma: A case report and literature review. International *Journal of Surgery case reports.* 2015. Vol. 6. P. 146–149. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.11.080
29. Hong J.H, Yi H.S, Yi S. et al. Implications of oncocytic change in papillary thyroid cancer. *Clinical Endocrinology (Oxford).* 2016. Vol. 85, № 5. P. 797–804. DOI: https://doi.org/10.1111/cen.13115
30. Bogdanova T., Zurnadzhy L., Masiuk S. Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncocytic changes availability in the tumor cells. *Experimental oncology.* 2019. Vol. 9, № 30. DOI: https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13554
31. Woodford R.L., Nikiforov Y.E., Hunt J.L. et al. Encapsulated papillary oncocytic neoplasms of the thyroid: morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. T*he American Journal of Surgery Pathology.* 2010. Vol. 34. P. 1582–1590. DOI: https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f2d820
32. Carr Azadeh A., Yen Tina W.F, Ortiz Diana I. et al. Oncocytic papillary thyroid cancer has similar prognosis to matched classical papillary thyroid cancer controls. *Thyroid*. 2018. Vol. 28(11). P. 1462–1467. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2017.0603
33. Jillard Ch., Youngwirth L., Scheri R. et al. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, № 7. P. 959–964. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2016.0246
34. Wenter V., Jellinek A., Unterrainer M. et al. Long-term outcome of rare oncocytic papillary (Hürthle cell) thyroid carcinoma following (adjuvant) initial radioiodine therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2019, Vol. 46. P. 2526–2535. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-019-04456-8
35. Зелінська Г.В. Цитологічні та імуноцитохімічні прогностичні чинники радіойодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2019. Т. 24, № 2. С. 117–122. DOI: https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-2.117
36. Ucan B., Kizilgul M., Ozbek M. et al. Occult Multifocal Thyroid Papillary Carcinoma with Cystic Lymph Nodes Metastases. *Endocrinology & Metabolic Syndrom.* 2017. Vol. 6, № 5. 276 p. DOI: https://doi.org/10.4172/2161-1017.1000276
37. Mokhtari M., Kumar P., Hayati K. Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: Rare cytological findings. *Journal of cytology.* 2016, Vol. 33, № 3. P. 120–124. DOI: https://doi.org/10.4103/0970-9371.188046
38. Welch D. R., Hurst D. R. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Research.* 2019. Vol. 79, № 12. P. 3011–3027. DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0458
39. Gomes-Lima C., Shobab L., Di Wu. Do Molecular Profiles of Primary Versus Metastatic Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer Differ? *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021. Vol. 25, № 12. 623182 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.623182

27. Tahmasebi FC, Farmer P, Powell SZ et al. Brain metastases from papillary thyroid carcinomas. *Virchows Archiv.* 2013;462:473–80. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00428-013-1394-4
28. Djenic B, Duick D, Newell JO et al. Solitary liver metastasis from follicular variant papillary thyroid carcinoma: A case report and literature review. *International Journal of Surgery case reports.* 2015;6:146–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.11.080
29. Hong JH, Yi HS, Yi S et al. Implications of oncocytic change in papillary thyroid cancer. *Clinical Endocrinology (Oxford).* 2016;85(5):797–804. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/cen.13115
30. Bogdanova T, Zurnadzhy L, Masiuk S. Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncocytic changes availability in the tumor cells. *Experimental oncology.* 2019;9(30). (In English). DOI: https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13554
31. Woodford RL, Nikiforov YE, Hunt JL et al. Encapsulated papillary oncocytic neoplasms of the thyroid: morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. *The American Journal of Surgery Pathology.* 2010;34:582–90. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f2d820
32. Carr Azadeh A, Yen Tina WF, Ortiz Diana I et al. Oncocytic papillary thyroid cancer has similar prognosis to matched classical papillary thyroid cancer controls. *Thyroid*. 2018; 28(11):1462–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2017.0603
33. Jillard Ch, Youngwirth L, Scheri R et al. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(7):959–64. (In English). DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2016.0246
34. Wenter V, Jellinek A, Unterrainer M et al. Long-term outcome of rare oncocytic papillary (Hürthle cell) thyroid carcinoma following (adjuvant) initial radioiodine therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2019;46:2526–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-019-04456-8
35. Zelinskaya GV. Cytological and imunocytochemical prognostic factors of radioiodine resistant metastases of papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2019;24(2):117–22. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-2.117
36. Ucan B, Kizilgul M, Ozbek M et al. Occult Multifocal Thyroid Papillary Carcinoma with Cystic Lymph Nodes Metastases. *Endocrinology & Metabolic Syndrom.* 2017;6(5):276. (In English). DOI: https://doi.org/10.4172/2161-1017.1000276
37. Mokhtari M, Kumar P, Hayati K. Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: Rare cytological findings. *Journal of cytology.* 2016;33(3):120–4. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/0970-9371.188046
38. Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Research*. 2019;79(12):3011–27. (In English). DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0458
39. Gomes-Lima C, Shobab L, Di Wu. Do Molecular Profiles of Primary Versus Metastatic Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer Differ? *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021;25(12):623182. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.623182

Перспективи подальших досліджень

Планується розробити методи раннього прогнозування поведінки тиреоїдних карцином, їх агресивності, ефективності до радіойодотерапії на основі дослідження клінічних, цитоморфологічних, імуноцитохімічних, молекулярно-генетичних аспектів карцином щитоподібної залози та їх реґіонарних та віддалених метастазів.

Prospects for further research

Developing a methods for early prediction of thyroid carcinoma behavior, their aggressiveness, effectiveness for radioiodine therapy based on the studies of clinical, cytomorphological, immunocytochemical, molecular-genetic aspects of thyroid carcinoma and their regional and distant metastases.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Funding information

The study is financed by the State Budget of Ukraine.

Подяка

Автори висловлюють подяку завідувачу лабораторії ендокринної системи Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» професору, доктору біологічних наук Богдановій Т.І. та кандидату медичних наук Зурнаджи Л.Ю. за патогістологічну верифікацію досліджених новоутворень, лікарям ультразвукової діагностики Шелковому Є.А., Моторному Є.О., Найді Ю.М. за проведення ТАПБ новоутворень щитоподібної залози та метастазів.

Acknowledgments

The authors thank Head of Endocrine System Laboratory of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Professor, Doctor of Biological Sciences T.I. Bogdanova and Candidate of Medical Sciences L.Yu. Zurnadzhy for pathohistological verification of the neoplasms under study, US specialists E.A. Shelkovoy, E.O. Motorniy, Yu.M. Naida for carrying out FNA of thyroid tumors and metastases.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Зелінська Ганна Володимирівна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;
e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net
моб.: +38 (050) 617-19-28
Внесок автора: *аналіз літератури, концепція та дізайн дослідження, проведення цитологічних досліджень, аналіз морфологічних характеристик пухлин та їх метастазів, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті.*

Коваленко Андрій Євгенович – доктор медичних наук, професор, керівник відділу хірургії ендокринних залоз Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;
e-mail: ae@kovalenko.co.ua
моб.: +38 (066) 298-38-99
Внесок автора: *аналіз літератури, дізайн дослідження, збір даних, інтерпретація отриманих результатів, написання статті.*

Остафійчук Мар'ян Васильович – науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;
e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com
моб.: +38 (097) 776-80-78
Внесок автора: збір даних, інтерпретація отриманих результатів, написання статті.

Кваченюк Андрій Миколайович – доктор медичних наук, професор, виконуючий обов'язки завідувача лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;
e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com
моб.: +38 (067) 235-55-99
Внесок автора: *інтерпретація отриманих результатів, редагування статті.*

Устименко Ганна Яківна – цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;
e-mail: Anna.ustym@gmail.com
моб.: +38 (066) 448-11-51
Внесок автора: *збір даних, проведенняя цитологічних досліджень, редагування статті.*

Кулініченко Галина Миколаївна – цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;
e-mail: galyna.kulinichenko@gmail.com
моб.: +38 (050) 243-07-35
Внесок автора: *збір даних, проведенняя цитологічних досліджень, редагування статті.*

Гулеватий Сергій Васильович – завідувач відділення радіонуклідної діагностики та терапії Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;
e-mail: gulevatyi@ukr.net
моб.: +38 (050) 617-19-28
Внесок автора: *аналіз літератури, концепція та дізайн дослідження, проведення цитологічних досліджень, аналіз морфологічних характеристик пухлин та їх метастазів, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zelinskaya Ganna Volodymyrivna – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04144;
e-mail: mail@gmail.com
tel.: +38 (050) 617-19-28
Author's contribution*: analysis of the literature, the concept and design of research, data collection, cytological research, analysis of morphological characteristics of tumors and their metastases, analysis and interpretation of the results, writing an article.*

Kovalenko Andriy Yevgenovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Endocrine Glands Surgery of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69 Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04144;
e-mail: ae@kovalenko.co.ua
tel.: +38 (066) 298-38-99
Author's contribution: a*nalysis of the literature, data collection, design of research, interpretation of the results, writing an article.*

Ostafiichuk Maryan Vasyliovych – Researcher of Department of Endocrine Glands Surgery of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04144;
e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com
tel.: +38 (097) 776-80-78
Author's contribution: *data collection, interpretation of the results, writing an article.*

Kvachenyuk Andriy Mykolayovich – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research at the Clinic, Professor of Department of Endocrine Glands Surgery of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04144;
e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com
tel: +38 (067) 235-55-99
Author's contribution: *interpretation of the results, article editing.*

Ustymenko Ganna Yakivna – Cytologist of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04144;
e-mail: anna.ustym@gmail.com
tel: +38 (066) 448-11-51
Author's contribution: *data collection, cytological research, article editing.*

Kulynychenko Galyna Mykolayivna – Cytologist of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04144;
e-mail: galyna.kulinichenko@gmail.com
tel: +38 (050) 243-07-35
Author's contribution: *data collection, cytological research, article editing.*

Gulevatyi Sergiy Vasilyovich – Head of Radionuclide Diagnosis and Therapy department of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabo-

ренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;
e-mail: sergey.gulewatiy@yandex.ua
моб.: +38 (067) 970-61-47
***Внесок автора**: аналіз літератури, збір даних, написання статті.*

Бєлоусова Наталія Борисівна – кандидат фізико-математичних наук, доцент, доцент кафедри міжнародної інформації Інституту міжнародних відносин Київського національного університету імені Тараса Шевченка; вул. Юрія Іллєнка, буд. 36/1, м. Київ, Україна, 04119;
e-mail: bnnb@ukr.net
моб.: +38 (098) 401-29-81
***Внесок автора:** статистична обробка даних.*

lism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69 Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04144;
e-mail: sergey.gulewatiy@yandex.ua
tel: +38 (067) 970-61-47
***Author's contribution:** analysis of the literature, data collection, writing an article.*

Bielousova Natalya Borysivna – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of Department of International Information of Taras Shevchenko National University, Institute of International Relations; 36/1, Yuriy Ilyenko Str., Kyiv, Ukraine, 04119;
e-mail: bnnb@ukr.net
tel.: +38 (098) 401-29-81
***Author's contribution**: statistical data processing.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 10.08.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 20.09.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 28.09.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 89–100
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):89–100
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.89-100
УДК: 616-073:161.81

CC BY
OPEN ACCESS

Візуальні та довізуальні МРТ-критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції

Семьонова О.В.[1,2], ORCID: 0000-0001-5642-1312, e-mail: al.semenova@i.ua
Мироняк Л.А.[1], ORCID: 0000-0002-7115-9516, e-mail: L.myronyak2017@gmail.com
Глазовська І.І.[1], ORCID: 0000-0001-8203-8421, e-mail: iglazovska@gmail.com
Іванова М.Ф.[1], ORCID: 0000-0001-6212-9633, e-mail: mf_ivanova@i.ua
Красюк О.А.[3], ORCID: 0000-0003-2869-9282, e-mail: alexkrasyuk@ukr.net
[1]Державна установа «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України», Київ, Україна
[2]Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна
[3]Українська військово-медична академія Міністерства оборони України, Київ, Україна

Visual and previsual MRI-criteria for early diagnosis of cerebral small vessels disease in middle-aged patients: clinical and neuroimaging correlations

Semonova O.V.[1,2], ORCID: 0000-0001-5642-1312, e-mail: al.semenova@i.ua
Myronyak L.A.[1], ORCID: 0000-0002-7115-9516, e-mail: L.myronyak2017@gmail.com
Glazovska I.I.[1], ORCID: 0000-0001-8203-8421, e-mail: iglazovska@gmail.com
Ivanova M.F.[1], ORCID: 0000-0001-6212-9633, e-mail: mf_ivanova@i.ua
Krasyuk O.A.[3], ORCID: 0000-0003-2869-9282, e-mail: alexkrasyuk@ukr.net
[1]State institution «Institute Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, Ukraine
[2]Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[3]Military medical academy of Ukraine of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

церебральна хвороба малих судин, рання МРТ-діагностика, ранні помірні когнітивні порушення.

Для кореспонденції:

Семьонова Олександра Володимирівна
Державна установа «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України», консультативно-поліклінічний відділ;
вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: irinadykan@gmail.com
al.semenova@i.ua

© Семьонова О.В., Мироняк Л.А., Глазовська І.І., Іванова М.Ф., Красюк О.А., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Актуальність проблеми церебральної хвороби малих судин (ЦХМС) у сучасній неврології розглядається, головним чином, з точки зору розвитку судинної деменції та ранньої діагностики хвороби Альцгеймера. Мінімальні зміни МРТ-зображень й невиразні когнітивні розлади при ЦХМС типу спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії (СНАМА) тривають довгий час, аж доки не маніфестують гострим порушенням мозкового кровообігу та/або значним ментальним дефіцитом. Утім, досі не сформульовано клініко-нейровізуалізаційних критеріїв ранньої діагностики хвороби та не з'ясовано характер кореляційних зв'язків між показниками нейропсихологічних і мультипараметричних МРТ-досліджень.
Мета роботи – розробити критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин типу СНАМА у пацієнтів середнього віку із застосуванням високопільної мультипараметричної МРТ і нейропсихологічних досліджень.
Матеріали та методи. Обстежено 34 пацієнти середнього віку (52,5±10,8 р.) з артеріальною гіпертензією (АГ) 1–2 ст., I–II ст. і ЦХМС (жінок – 11 (32,4%), чоловіків – 23 (67,6%)). Контрольна група (19 практично здорових осіб) ідентична за віком, гендерною належністю і загальною тривалістю освіти. МРТ (3Т) виконано в режимах: $T_{1\text{-}2}$WI, DWI, 3D Brain FLAIR SHC, 3D tra, VEN BOLD, DTI medium iso SENSE. Нейропсихологічні дослідження проводили із застосуванням опитувальника MoCA з оцінкою доменів EIS, VIS, AIS, LIS, MIS, OIS.
Результати та їх обговорення. Розроблено та впроваджено до клінічної практики модифіковану бальну систему визначення тягаря ранньої хвороби малих судин (ТЦХМСр). Серед ранніх візуальних МРТ маркерів домінувало розширення периваскулярних просторів – 27 (79,4%) спостережень. Незначне збільшення ∑ТЦХМСр до 6–7 балів виявлено у 10 (29,4%) пацієнтів. Віковій нормі (0–4 бали) відповідали показники ∑ТЦХМСр 23 із 34 (67,6%) досліджуваних основної групи. Додаткові докази про наявність хвороби отримано при DTI МРТ. Найсуттєвіше зменшення FA зафіксовано у волокнах поясів (Δ: до – 31,4%) і семіовальних центрах (Δ: до – 33,6%), найбільше зростання MD − у гачкуватих пучках (Δ: до 24,4%);

правих префронтальних, орбітофронтальних і тім'яних ділянках (Δ: до 28,0%). За шкалою MoCA помірні когнітивні порушення виявлено у 29 з 34 (85,3%) хворих із достовірним зменшенням суми балів у доменах EIS, VIS, LIS і AIS (p <0,001). Встановлено, що виразність ранніх клінічних проявів ЦХМС (неамнестичні полідоменні помірні порушення уваги, мовлення, візуально-просторової та виконавчої когнітивних функцій) перебувають у помірному/помітному кореляційному зв'язку із показниками ТХМСр, коефіцієнта MD (позитивний) і FA (негативний).
Висновки. Визначено ранні візуальні ознаки асоційованої з артеріальною гіпертензією ЦХМС: розширені периваскулярні простори, гіперінтенсивність перивентрикулярної глибокої білої речовини головного мозку, зменшення на 9–33,6% коефіцієнта FA та зростання на 20,8% – 28,0% MD. Доведено наявність помірних кореляційних зв'язків між показниками нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень.

Для цитування:

Семьонова О.В., Мироняк Л.А., Глазовська І.І., Іванова М.Ф., Красюк О.А. Візуальні та довізуальні МРТ-критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. 29. № 3. С. 89–100. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.89-100

Key words:

papillary cancer, thyroid, radioiodine resistant metastases, cytological signs, oxyphilic changes, cystic changes.

For correspondence:

Semonova Olexandra Volodymyrivna
State institution «Institute Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine», consultation out patient;
32, Platona Mayiborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: al.semenova@i.ua

© *Semonova O.V., Myronyak L.A., Glazovska I.I., Ivanova M.F., Krasyuk O.A., 2021*

ABSTRACT

Background. The urgency of cerebral small vessel disease (cSVD) in modern neurology is considered mainly in terms of the development of vascular dementia and early diagnosis of Alzheimer's disease. Minimal changes in MRI images and indistinct cognitive disorders in SNAMA-type cSVD (sporadic non-amyloid microangiopathy) last for a long time until they manifest as acute cerebrovascular disorders and/or significant mental deficits. However, clinical and neuroimaging criteria for early diagnosis of the disease have not been established yet, and the nature of the correlations between the indicators of neuropsychological and multiparametric MRI studies has not been clarified.
Purpose – to develop criteria for early diagnosis of SNAMA cerebrovascular disease in middle-aged patients using neuropsychological studies and high-field multiparametric MRI.
Materials and methods. The study enrolled 34 middle-aged patients (52.5 ± 10.8) with hypertension of stage 1–2, stage I–II and cSVD (women – 11 (32.4%), men – 23 (67.6%)). The control group (19 healthy individuals) was identical in age, gender and total duration of education. MRI (3T) was performed in the following modes: T1-2WI, DWI, 3D Brain FLAIR SHC, 3D tra, VEN BOLD, DTI medium iso SENSE. Neuropsychological studies were performed using the MoSA questionnaire evaluating the EIS, VIS, AIS, LIS, MIS, OIS domains.
Results and discussion. We developed and introduced a modified scoring system for determining the severity of the burden of cerebral small vessels disease (BcSVDearly) in clinical practice. Among the early visual MRI markers, the expansion of the perivascular spaces was dominated in 27 (79.4%) of participants. A minor increase in ∑ BcSVDearly to 6–7 points was found in 10 (29.4%) patients. The age norm (0–4 points) corresponded to the indicators of ∑ BcSVDearly 23 out of 34 (67.6%) in the main group. Additional evidence of the disease was obtained by DTI MRI. The most significant decrease in FA was recorded in belt fibers (Δ: up to – 31.4%) and semioval centers (Δ: up to – 33.6%), the largest increase in MD was recorded in hooked bundles (Δ: up to 24.4%); right prefrontal, orbitofrontal and parietal areas (Δ up to 28.0%). According to the MoSA scale, moderate cognitive impairment was detected in 29 of 34 (85.3%) patients with a significant decrease in scores in the domains of EIS, VIS, LIS and AIS (p <0.001). The severity of early clinical manifestations of cSVD (non-amnestic polydomain moderate disorders of attention, speech, visual-spatial and executive cognitive functions) has been found to be moderately / markedly correlated with THMS, MD (positive) and FA (negative).
Conclusions. We determined early visual signs of cSVD associated with arterial hypertension: dilated perivascular spaces, hyperintensity of the periventricular deep white matter of the brain, decrease by 9–33.6% of FA coefficient and increase by 20.8% – 28.0% MD. Moderate correlations between neuropsychological and neuroimaging studies have been demonstrated.

For citation:

Semonova OV, Myronyak LA, Glazovska II, Ivanova MF, Krasyuk OA. Visual and previsual MRI-criteria for early diagnosis of cerebral small vessels disease in middle-aged patients: clinical and neuroimaging correlations. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(3):89–100. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.89-100

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом спільної науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України» та кафедри неврології №1 Національного університету

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the collaborative research project of State Institution «Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine» and Neurology Department No 1 of Shupyk National Healthcare

охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика «Вікові особливості когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку», номер державної реєстрації 0118U100253, прикладна, термін виконання: 2018–2022 рр., науковий керівник – завідувач кафедри неврології №1, доктор медичних наук, професор Головченко Ю.І.

University of Ukraine which is «Age peculiarities of cognitive disorders in cerebral small vessels disease», state registration No: 0118U100253, applied, period for performance: 2018 – 2022, led by Head of Neurology Department No 1, Doctor of Medical Sciences, Professor Yu.O. Holovchenko.

ВСТУП

Актуальність проблеми церебральної хвороби малих судин (ЦХМС, Cerebral Small Vessels Disease – cSVD) у сучасній неврології розглядається, головним чином, з точки зору розвитку судинної деменції [1, 2] та ранньої діагностики хвороби Альцгеймера [3]. Втім, мінімальні зміни МРТ-зображень й невиразні когнітивні розлади при ЦХМС типу СНАМА (спорадична неамілоїдна мікроангіопатія, sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy – SCNAMA), тривають довгий час, аж доки не маніфестують гострим порушенням мозкового кровообігу та/або значним ментальним дефіцитом [4]. Оскільки цей патогенетичний різновид церебральної хвороби малих судин асоційований із артеріальною гіпертензією (АГ, Arterial Hypertension – AH), основні зусилля в лікуванні пацієнтів сконцентровані на досягненні нормативних параметрів артеріального тиску, залишаючи поза увагою м'які когнітивні розлади, хронічну церебральну ішемію та втрату регулярної структури глибокої білої речовини головного мозку [4, 5].

Вдосконалення нейровізуалізаційних технологій, передусім завдяки запровадженню високопільної (3Т) та дифузійно-тензорної (DTI) мультипараметричної МРТ, відкрило нові перспективи вчасної діагностики СНАМА [6]. У цій сфері незаперечним досягненням визнано консенсус щодо переліку, визначень та єдиної термінології МРТ-ознак церебральної хвороби малих судин [7]. Не менш важливими виявились розроблені на додаток до малопридатної для оцінки початкових проявів захворювання Fazekas Scale напівкількісні способи визначення тягаря ЦХМС (ТЦХМС, the burden of cerebral small vessels disease – BcSVD) [8, 9]. Й, нарешті, інноваційні технології DTI МРТ привнесли до клінічної практики дійсно кількісну оцінку структурних змін білої речовини головного мозку (БРГМ, White Matter – WM) за допомогою коефіцієнта фракційної анізотропії (FA) та середнього коефіцієнта дифузії (MD) [9]. На цей час сформувалась досить представницька група дослідників, котрі визнають показники ізотропної та анізотропної дифузії як довізуальні маркери патології БРГМ [9, 10, 11].

Попри існування численних наукових публікацій стосовно проблеми ЦХМС, залишаються нез'ясованими деякі позиції.

По-перше, не сформульовані клініко-нейровізуалізаційні критерії ранньої діагностики ЦХМС типу СНАМА та відсутні напівкількісні шкали для обчислення тягаря ранньої ЦХМС (ТЦХМСр, BcSVDearly).

По-друге, у пацієнтів із ЦХМС середнього віку не визначені характер і сила кореляційних зв'язків між показниками нейропсихологічних і мультипараметричних МРТ-досліджень.

Мета роботи – розробити критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин типу СНАМА у пацієнтів середнього віку із застосуванням високопільної мультипараметричної МРТ і нейропсихологічних досліджень.

INTRODUCTION

The urgency of Cerebral Small Vessels Disease (cSVD) in modern neurology is considered mainly in terms of the development of vascular dementia [1, 2] and early diagnosis of Alzheimer's disease [3]. However, minimal changes in MRI images and vague cognitive impairment in cSVD of SNAMA-type (sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy – SCNAMA) persist for a long time until acute cerebral palsy and cerebral hemorrhage are manifested [4]. Since this pathogenetic form of cerebrovascular disease is associated with arterial hypertension (AH), the main efforts in the treatment of patients are focused on achieving the normative parameters of blood pressure, ignoring mild cognitive disorders, chronic cerebral dysfunction and loss of the regular structure of the deep white brain matter [4, 5].

Improvements in neuroimaging technologies, mainly through the introduction of high-field (3T) and diffusion-tensor (DTI) multiparametric MRI, have opened up new prospects for timely diagnosis of SNAMA [6]. In this area, the consensus on the list, definitions and common terminology of MRI signs of cerebral small vessel disease is recognized as an indisputable achievement [7]. No less important were the semi-quantitative methods for determining the burden of CHMS, developed in addition to the Fazekas Scale, which was not very suitable for assessing the initial manifestations of the cSVD burden (the burden of cerebral small vessels disease – BcSVD) [8, 9]. Finally, innovative DTI MRI technologies have introduced into clinical practice a truly quantitative assessment of structural changes in the white matter of the brain (WM) using the fractional anisotropy factor (FA) and the average diffusion coefficient (MD) [9]. At this time, a sufficiently representative group of researchers has been formed, who recognize the indicators of isotropic and anisotropic diffusion as previsual markers of WM pathology [9, 10, 11].

Despite the existence of numerous scientific contributions on the problem of cSVD, a number of positions remain unclear.

First, there are no formulated clinical and neuroimaging criteria for early diagnosis of cSVD of SNAMA type and there are no semi-quantitative scales for calculating the burden of early cSVD (BcSVDearly). Second, in middle-aged patients with cSVD, the nature and strength of the correlations between neuropsychological and multiparametric MRI have not been determined.

Purpose – to develop criteria for early diagnosis of cSVD of SNAMA type in middle-aged patients using neuropsychological studies and high-field multiparametric MRI.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До основної когорти досліджуваних середнього віку (СВгр.) залучено 34 пацієнти з АГ 1–2 ст., I–II ст. і церебральною хворобою малих судин типу СНАМА, в тому числі: жінок – 11 (32,4%), чоловіків – 23 (67,6%). Критерії виключення з дослідження: вогнищева неврологічна симптоматика, гемодинамічно значимий стеноз судин каротидного басейну, церебральні інсульти, пухлини та наслідки значних травматичних пошкоджень головного мозку, демієлінізуючі захворювання, хвороба Альцгеймера, деменція, протипоказання до МРТ.

Контрольну групу (КГСВ) склали 19 спостережень практично здорових осіб (6 (32,6%) жінок та 13 (67,4%) чоловіків. За віком (52,5±10,8 р. та 50,4±5,6 р.), загальною тривалістю освіти (11,31±2,16 р. та 11,78±3,29 р.) та співвідношенням середня/середня спеціальна/вища освіта (5,9%/32,4%/61,7% та 5,4%/36,8%/57,8) СВгр. і КГСВ були практично ідентичними.

Мультипараметричну МРТ проводили на томографі Ingenia («Philips») з індукцією магнітного поля 3Т в режимах: T_2WI, DWI (b 1000), 3D Brain FLAIR SHC, T_1WI, 3D tra, VEN BOLD, DTI medium iso SENSE. Постпроцесинг DTI МРТ здійснювали за допомогою SOFTWARE «IntelliSpacePortal MR Fibertrac» із мультипланарними реконструкціями.

На T_1WI, T_2WI, 3D Brain FLAIR і VEN BOLD МРТ зображеннях визначали маркери церебральної хвороби малих судин [11, 12]: розширені периваскулярні простори (РПВП) (enlarged perivascular spaces – EPVS); перивентрикулярна гіперінтенсивність глибокої білої речовини (ПВГІБР) (periventricular hyperintensity of white matter – PVWMH); гіперінтенсивність глибокої білої речовини головного мозку (ГІГБРГМ) (white matter hyperintensity – WMH), лакунарні інфаркти (ЛІ) (lacunar infarction – LI), церебральні мікрокрововиливи (ЦМК) (cerebral microbleed – CMBs).

Визначення коефіцієнта фракційної анізотропії (FA) та середнього коефіцієнта дифузії (MD) здійснювали в основних асоціативних та комісуральних провідних шляхах: верхніх поздовжніх пучках (fasciculus longitudinalis superior – SLF), поясах (cingulum – C), гачкуватих пучках (fasciculus uncinatus – FU), нижніх поздовжніх пучках (fasciculus longitudinalis inferior – SLF), коліні (genu corporis callosum – GCC) і валику мозолистого тіла (splenium corporis callosum – SCC). Для інтегральної оцінки структурованості глибокої білої речовини головного мозку (ГБРГМ) додатково обрані «зони інтересу» – ROI в префронтальних (prefrontal – PF), орбітофронтальних (orbitofrontal – OF), тім'яних (parietal – P), потиличних (occipital – Oc), передніх перивентрикулярних ділянках (periventricular anterior – Pvant.) і семіовальних центрах (semioval centers – SOC).

Для визначення тяжкості ранньої хвороби малих судин (ТЦХМСр, BcSVDearly) застосовано розроблену нами модифіковану бальну систему [14].

Нейропсихологічні дослідження проводили із застосуванням опитувальника MoCA (Montreal Cognitive Assessment) у перегляді N. Carson, L. Leach, K.J. Murphy, 2018 [13]. Обчислювали сумарний бал ∑MoCA та бальні оцінки в когнітивних доменах: орієнтації (orientation – OIS), уваги (attention – AIS), мови (language – LIS), візуально-просторової функції (visuospatial function – VIS), пам'яті (memory – MIS) та виконавчої функції (executive function – EIS).

MATERIALS AND METHODS

The main cohort of middle-aged subjects (MA) involved 34 patients with hypertension of stage 1–2 , I–II stage and cerebral disease of small vessels of SNAMA type, including: women – 11 (32.4%), men – 23 (67.6%). Exclusion criteria from the study: focal neurological symptoms, hemodynamically significant stenosis of the vessels of the carotid basin, cerebral strokes, tumors and the consequences of significant traumatic brain injury, demyelinating diseases, Alzheimer's disease, dementia, contraindications to MRI.

The control group (CG) consisted of 19 observations of almost healthy individuals (6 (32.6%) women and 13 (67.4%) men, aged 52.5 ± 10.8 years and 50.4 ± 5.6 years), the total duration of education (11.31 ± 2.16 years and 11.78 ± 3.29 years) and the ratio of secondary / secondary special / higher education (5.9% / 32.4% / 61.7% and 5.4% / 36.8% / 57.8) MA and CG were almost identical.

Multiparametric MRI was performed on Ingenia (Philips) tomograph with 3T magnetic field induction in the following modes: T_2WI, DWI (b 1000), 3D Brain FLAIR SHC, T_1WI, 3D tra, VEN BOLD, DTI medium iso SENSE. Postprocessing of DTI MRI was performed by means of SOFTWARE «IntelliSpacePortal MR Fibertrac» with multiplanar reconstructions.

The cSVD markers were determined on T_1WI, T_2WI, 3D Brain FLAIR and VEN BOLD MRI images [11, 12]: – enlarged perivascular spaces (EPVS); periventricular white matter hypersensitivity (PVWMH); white matter hyperintensity (WMH), lacunar infarction (LI), cerebral microbleed (CMBs).

The fractional anisotropy coefficient (FA) and the average diffusion coefficient (MD) were assessed in the main associative and commissural conduction pathways: upper longitudinal bundles (fasciculus longitudinalis superior – SLF), cingula (cingulum – C), hooked bundles (fasciculus uncinatus – FU), lower longitudinal bundles (fasciculus longitudinalis inferior – SLF), genu (genu corporis callosum – GCC), and corpus callosum (splenium corporis callosum – SCC). For an integrated assessment of the structure of the deep white matter of the brain (DWBM), the «areas of interest» – ROI in prefrontal (PF), orbitofrontal (orbitofrontal – OF), parietal (parietal – P), occipital (occipital – Oc), anterior periventricular areas (periventricular anterior – Pvant.) and semioval centers (semioval centers – SOC) were additionally selected.

To determine the burden of early small vessel disease (BcSVDearly) we developed a modified scoring system [14].

Neuropsychological studies were performed using the MoSA questionnaire (Montreal Cognitive Assessment) by N. Carson, L. Leach, K.J. Murphy, 2018 [13]. We calculated the total score ∑MoCA and scores in the cognitive domains: orientation (OIS), attention (AIS), language (LIS), visuospatial function (VIS), memory (MIS) and executive function (EIS).

Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011) software was used for statistical processing of the obtained data. STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com. Since the distribution law of indicators differed from the normal one ($p < 0.05$ according to the Shapiro-Wilk criterion), the median value (Me) and the interquartile range (Q_I – Q_{III}) were calculated for data presentation. The Mann-Whitney test was used for comparison. Correlations between the parameters were

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com. Оскільки закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p<0,05$ за критерієм Шапіро–Вілка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}). Для проведення порівняння використано критерій Манна–Уїтні. Кореляційні зв'язки між параметрами визначали через розрахунок коефіцієнта біваріантної рангової кореляції Спірмена (rs). Відповідно до шкали Чеддока: при rs = 0 – зв'язок відсутній; від 0,1 до 0,29 – слабкий; від 0,3 до 0,49 – помірний; від 0,5 до 0,69 – помітний; від 0,7 до 0,9 – високий. Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний при $p \le 0,05$.

Дослідження проведені у відповідності до стандартів «Належної клінічної практики» (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської Декларації. Учасники дослідження були ознайомлені з метою й основними положеннями дослідження та підписали письмово оформлену згоду на участь у ньому. Протокол дослідження схвалено комітетами з медичної етики Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України» та Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

determined by calculating Spearman's bivariate rank correlation coefficient (rs). According to the Chaddock scale: at rs = 0 – no connection; from 0.1 to 0.29 – weak; from 0.3 to 0.49 – moderate; from 0.5 to 0.69 – noticeable; from 0.7 to 0.9 – high. The correlation coefficient was evaluated as significant at $p \le 0.05$.

The study was carried out in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Helsinki Declaration. The participants of the study were informed about the purpose and the main provisions of the study and signed a written consent to participate in it. The protocol was approved by the committees of medical ethics of State institution «Institute Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine» and Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагностика й моніторинг перебігу асоційованої з АГ ЦХМС передбачають порівняння результатів нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень [1, 2, 4]. У клінічній неврології з цією метою застосовуються когнітивні шкали [13], в радіології – напівкількісні покажчики тягаря хвороби малих судин (ТЦХМС, the Burden of Cerebral Small Vessels Disease – BcSVD) [8].

Серед ментальних тестів існує адекватний для ранніх м'яких когнітивних порушень (mild cognitive impairment) Монреальський опитувальник MoCA [13]. Натомість, напівкількісна оцінка візуальних МРТ ознак ранньої хвороби малих судин (Early of Cerebral Small Vessels Disease – CSVDearly) лишається проблематичною, бо існуючі шкали ТЦХМС призначені для більш пізніх її стадій [7, 8, 11, 14].

Оцінка ранніх візуальних МРТ-ознак ЦХМС у пацієнтів середнього віку констатує достовірне збільшення, порівняно з контрольними величинами, усіх показників (табл. 1), окрім індексу Еванса (Q_I–Q_{III}: 0,23–0,25 проти 0,2 – 0,25, p = 0,549, що свідчить про відсутність атрофічних змін БРГМ. Наслідки лакунарного інфаркту (осередок 15х18х14мм) візуалізовано в одного хворого. Інтрацеребральних крововиливів в основній групі СВ не виявлено.

Серед ранніх візуальних МРТ маркерів домінували РПВП – 27 (79,4%) спостережень. З них, за шкалою ТЦХМСр, у 2 бали оцінено 10 (29,4%) випадків; 17 (50,0%) – у 3 бали. В 20,6% (7) обстежених основної групи периваскулярні простори відповідали критеріям норми.

Незмінені перивентрикулярні ділянки БРГМ візуалізовані у 24 (70,6%) хворих. У 6 (17,6%) пацієнтів по контуру бокових шлуночків спостерігали помірне гіперінтенсивне «halo» товщиною до 5 мм (2 бали ТЦХМСр). Більші за 7 мм ПВГІБРГМ з нерівними контурами та поширенням на глибокі відділи білої речовини (3 бали ТЦХМСр) виявлено в 4 (11,8%) випадках.

RESULTS AND DISCUSSION

In order to diagnose and investigate the hypertension-associated cSVD the clinicians have to compare the results of neuropsychological and neuroimaging observations [1, 2, 4]. In Clinical Neurology stagnating cognitive scales are used [13], while in Radiology – the Burden of Cerebral Small Vessels Disease (BcSVD) [8].

Among the mental tests, there is the Montreal MoCA questionnaire, which is appropriate for early mild cognitive impairment [13]. Instead, the semi-quantitative assessment of visual MRI signs of Early Cerebral Small Vessels Disease (CSVDearly) remains problematic because existing cSVD scales are intended for later stages [7, 8, 11, 14].

Evaluation of early visual MRI signs of cSVD in middle-aged patients finds a significant increase, compared with control values, of all indicators (Table 1), except for the Evans index (Q_I-Q_{III}: 0.23–0.25 vs. 0.–0.25, p = 0.549, indicating the absence of atrophic WM (white matter) changes. The consequences of lacunar infarction (15x18x14mm) were visualized in one patient. Intracerebral hemorrhage in the MA group was not detected.

Among the early visual MRI markers, EPVS dominated – 27 (79.4%) observations. Out of these, according to BcSVDearly scale, 10 (29.4%) cases received 2 points; 17 (50.0%) – 3 points. In 20.6% (7) of the patients of the main group, perivascular spaces met the normal criteria.

Unchanged periventricular areas of WM were visualized in 24 (70.6%) patients. In 6 (17.6%) patients, along the contour of the lateral ventricles, moderate hyperintensive «halo» up to 5 mm in width (2 points according to BcSVDearly scale) was observed. More than 7 mm PVWMH (periventricular white matter hyperintensity) with uneven contours and spread to deep parts of white matter (3 points according to BcSVDearly scale) were recorded in 4 (11.8%) cases.

The number and size of DWMH (deep white matter hyperintensity) foci met the average criteria in middle-

Таблиця 1. Ранні МРТ-візуальні маркери ЦХМС у контрольній та основній групах
Table 1. Early MRI-visual markers of CSVD in the control and main groups

Показник Categorie	Контрольна група середнього віку CG middle age (n=19)		Група середнього віку MG middle age (n=34)		p
	Me	$Q_I – Q_{III}$	Me	$Q_I – Q_{III}$	
Evans Index	0,23	0,2 – 0,25	0,24	0,23 – 0,25	**0,549**
Fazekas scale	0	0 – 0,75	1	1 – 2	**<0,001**
ТЦХМСр: РПВП BcSVDearly: EPVS	1	1 – 1	2,5	2 – 3	**<0,001**
ТЦХМСр: ГІПВГБРГМ BcSVDearly: PVWMH	1	0 – 1	1	1 – 2	**<0,001**
ТЦХМСр: ГІГБРГМ BcSVDearly: WMH	0	0 – 0	1	0 – 1	**<0,001**
ТЦХМСр: ∑ BcSVDearly:∑	2	1 – 2	4	3 – 6	**<0,001**

Примітки:
p – порівняння основної і контрольної груп обстежених середнього віку
Notes:
p – comparison of the main and control groups of the surveyed middle-aged

Кількість та розмір вогнищ ГІГБРГМ відповідали критеріям норми для осіб середнього віку в 24 (70,6%) спостереженнях. Множинні точкові фокуси до 10 мм у діаметрі (2 бали ТЦХМС) та множинні вогнища, у тому числі й у базальних гангліях, із тенденцією до консолідації (3 бали ТЦХМСр) виявлено у 3 (8,8%) і 6 (17,6%) пацієнтів, відповідно. Поширені консолідовані фокуси ГІГБРГМ (4 бали ТЦХМСр) візуалізовано в одного хворого.

Незначне збільшення ∑ТЦХМСр до 6–7 балів виявлено в 10 (29,4%) спостереженнях. Наявність залишкового осередку після перенесеного лакунарного інфаркту в одного пацієнта підвищила сумарний бал до 15. Тим часом, віковій нормі (04 бали) відповідали показники ∑ТЦХМСр 23 із 34 (67,6%) досліджуваних основної групи, що потребувало додаткових доказів про наявність спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії.

До вирішення цього завдання були залучені дослідження даних дифузійно-тензорних послідовностей МРТ. Закономірності змін коефіцієнтів анізотропної (FA) та ізотропної (MD) дифузії (табл. 2 – 5) свідчили про те, що початкова патологічна перебудова структури ГБРГМ має мозаїчний та дифузний характер.

Попри достовірно (p < 0,001) нижчі коефіцієнти FA (табл. 2, 3) в усіх асоціативних провідних трактах і обраних для вимірювання ROI, найсуттєвіші відмін ності зафіксовані у волокнах поясу (Me – ПП: Δ = –23,9%, ЛП: Δ = –31,4%). Відносне зменшення фракційної анізотропії в решті провідних шляхів коливалось у межах: – 19,4 – (–13,8)%.

Коефіцієнти FA в обраних зонах інтересу (ROI) ГБРГМ були зменшені в діапазоні 9,5–33,6%. Найбільш значні зміни були притаманні ПФД (ПП: Δ = –21,5%, ЛП: Δ = –23,2%), ППВД (ПП: Δ = –19,4%, ЛП: Δ = –20,1%) і СОЦ (ПП: Δ = –25,6%, ЛП: Δ = –33,6%).

Ізотропна дифузія (MD) у БРГМ на тлі ЦХМС змінилась у бік зростання (табл. 4, 5). Найсуттєвішим воно було в ГП (ПП: Δ = 24,4%, ЛП: Δ =23,8%); правих ПФД (Δ = 20,9%), ОФД (Δ = 20,8%) і ТД (Δ =28,0%).

aged people in 24 (70.6%) cases. Multiple point foci up to 10 mm in diameter (2 points according to BcSVD scale) and multiple foci, including in the basal ganglia, with a tendency to consolidation (3 points according to BcSVDearly scale) were found in 3 (8.8%) and 6 (17, 6%) of patients, respectively. Common consolidated foci of DWMH (4 points according to BcSVDearly scale) were visualized in one patient.

A minor increase in ∑BcSVDearly up to 6-7 points was detected in 10 (29.4%) observations. The presence of residual foci after lacunar infarction in one patient increased the total score to 15. Meanwhile, the age norm (0-4 points) corresponded to the indicators of ∑BcSVDearly 23 of 34 (67.6%) of the main group, which required additional evidence of sporadic non-amyloid microangiopathy.

Studies focused on the data of diffusion-tensor sequences of MRI were involved in solving this problem. Regularities of changes in the coefficients of anisotropic (FA) and isotropic (MD) diffusion (Tables 2–5) indicated that the initial pathological rearrangement of the structure of WMH was characterized by a mosaic and diffuse character.

Despite significantly (p <0.001) lower FA coefficients (Tables 2, 3) in all associative conductive pathways and ROI selected for measurement, the most significant differences were recorded in cingulum fibers (Me – RH (right hemisphere): Δ = –23.9%, LH (left hemisphere): Δ = –31.4%). The relative decrease in fractional anisotropy in the other leading pathways ranged within: – 19.4 – –13.8%.

The coefficients of FA in selected areas of interest (ROI) WMH were reduced within the range of 9.5–33.6%. The most significant changes were inherent in PF (RH (right hemisphere): Δ = –21.5%, LH: Δ = –23.2%), PVant (LH: Δ = –19.4%, LH: Δ = –20.1%) and SOC (RH: Δ = –25.6%, LH: Δ = –33.6%).

Isotropic diffusion (MD) in WM accosiated with CSVD (cerebral small vessels disease) changed in the direction of growth (Tables 4, 5). It was most significant in FU (RH: Δ = 24.4%, LH: Δ = 23.8%); right PF (Δ = 20.9%), OF (Δ = 20.8%) and P (Δ = 28.0%).

Таблиця 2. FA провідних шляхів головного мозку в контрольній і основній групах
Table 2. FA of cerebral fiber tracts in the control and main groups

Показник Categorie	Контрольна група Control group (n=19)		Основна група Main group (n=34)		p
	Me	$Q_I – Q_{III}$	Me	$Q_I – Q_{III}$	
FA права півкуля / FA right hemisphere					
ВПП /SLF	0,499	0,493 – 0,502	0,429	0,409 – 0,438	**<0,001**
П/С	0,532	0,499 – 0,542	0,405	0,385 – 0,424	**<0,001**
ГП/FU	0,485	0,482 – 0,494	0,415	0,392 – 0,427	**<0,001**
НПП/ILF	0,529	0,511 – 0,536	0,447	0,434 – 0,482	**<0,001**
FA ліва півкуля / FA left hemisphere					
ВПП /SLF	0,509	0,499 – 0,516	0,421	0,411 – 0,434	**<0,001**
П/С	0,592	0,567 – 0,599	0,406	0,372 – 0,429	**<0,001**
ГП /FU	0,499	0,497 – 0,501	0,415	0,405 – 0,437	**<0,001**
НПП/ILF	0,525	0,514 – 0,530	0,446	0,433 – 0,459	**<0,001**
FA МТ / FA CC					
КМТ/GCC	0,558	0,556 – 0,567	0,450	0,443 – 0,476	**<0,001**
ВМТ/SCC	0,550	0,544 – 0,562	0,474	0,462 – 0,487	**<0,001**

Примітки:
Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро–Вілка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I – Q_{III}$). Для проведення порівняння використано критерій Манна–Уїтні.
Notes:
The law of distribution of indicators differed from normal (p <0.05 according to the Shapiro–Wilk criterion), the median value (Me) and the interquartile range ($Q_I – Q_{III}$) were calculated for data presentation. The Mann–Whitney test was used for comparison.

Таблиця 3. FA ROI БРГМ мозку в контрольній і основній групах
Table 3. FA of cerebral ROI of WM in the control and main groups

Показник Categorie	Контрольна група Control group (n=19)		Основна група Main group (n=34)		p
	Me	$Q_I – Q_{III}$	Me	$Q_I – Q_{III}$	
FA права півкуля / FA right hemisphere					
ПФД/PF	0,293	0,287 – 0,294	0,230	0,215 – 0,246	**<0,001**
ОФД/OF	0,268	0,262– 0,268	0,216	0,197 – 0,230	**<0,001**
ТД/P	0,286	0,280 – 0,290	0,245	0,238 – 0,264	**<0,001**
ПД/Oc	0,313	0,305 – 0,323	0,261	0,257 – 0,298	**<0,001**
СД/T	0,316	0,309 – 0,320	0,282	0,266 – 0,315	**0,004**
ППВД/PVant	0,423	0,418 – 0,426	0,341	0,316 – 0,348	**<0,001**
СОЦ/SOC	0,441	0,428 – 0,445	0,328	0,292 – 0,335	**<0,001**
FA ліва півкуля / FA left hemisphere					
ПФД/PF	0,297	0,294 – 0,301	0,241	0,219 – 0,251	**<0,001**
ОФД/OF	0,254	0,249 – 0,257	0,212	0,202 – 0,220	**<0,001**
ТД/P	0,284	0,280 – 0,289	0,257	0,230 – 0,275	**<0,001**
ПД/Oc	0,328	0,327– 0,333	0,252	0,232 – 0,262	**<0,001**
СД/T	0,323	0,317 – 0,325	0,279	0,274 – 0,309	**<0,001**
ППВД/PVant	0,411	0,407 – 0,414	0,326	0,296 – 0,360	**<0,001**
СОЦ/SOC	0,456	0,453 – 0,459	0,303	0,280 – 0,324	**<0,001**

Примітки:
Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро–Вілка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I – Q_{III}$). Для проведення порівняння використано критерій Манна–Уїтні.
Notes:
The law of distribution of indicators differed from normal (p <0.05 according to the Shapiro–Wilk criterion), the median value (Me) and the interquartile range ($Q_I – Q_{III}$) were calculated for data presentation. The Mann–Whitney test was used for comparison.

Таблиця 4. MD провідних шляхів головного мозку в контрольній і основній групах
Table 4. MD of cerebral fiber tracts in the control and main groups

Показник Categorie	Контрольна група Control group (n=19)		Основна група Main group (n=34)		p
	Me	$Q_I – Q_{III}$	Me	$Q_I – Q_{III}$	
MD (× 10^{-3}мм²/с) права півкуля / MD (× 10^{-3}mm²/s) right hemisphere					
ВПП /SLF	0,699	0,687 – 0,709	0,788	0,761 – 0,800	**<0,001**
П/С	0,668	0,653 – 0.678	0,799	0,786 – 0,817	**<0,001**
ГП/FU	0,626	0,620 –0, 631	0,828	0,796 – 0,846	**<0,001**
НПП/ILF	0,757	0,746 – 0,778	0,833	0,820 – 0,891	**<0,001**
MD (× 10^{-3}мм²/с) ліва півкуля / MD (× 10^{-3}mm²/s) left hemisphere					
ВПП /SLF	0,697	0,685 – 0,702	0,782	0,777 – 0,808	**<0,001**
П/С	0,682	0,677 – 0,690	0,793	0,776 – 0,815	**<0,001**
ГП/FU	0,613	0,605 – 0,627	0,804	0,777 – 0,836	**<0,001**
НПП/ILF	0,714	0,709 – 0,717	0,849	0,843 – 0,891	**<0,001**
MD (× 10^{-3}мм²/с) МТ / MD (× 10^{-3}mm²/s) CC					
КМТ/GCC	0,690	0,686 – 0,699	0,798	0,758 – 0,817	**<0,001**
ВМТ/SCC	0,677	0,661 – 0,702	0,791	0,767 – 0,826	**<0,001**

Примітки:
Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро–Вілка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I – Q_{III}$). Для проведення порівняння використано критерій Манна–Уїтні.
Notes:
The law of distribution of indicators differed from normal (p <0.05 according to the Shapiro-Wilk criterion), the median value (Me) and the interquartile range ($Q_I – Q_{III}$) were calculated for data presentation. The Mann–Whitney test was used for comparison.

Таблиця 5. MD ROI БРГМ мозку в контрольній і основній групах
Table 5. MD of cerebral ROI of WM in the control and main groups

Показник Categorie	Контрольна група Control group (n=19)		Основна група Main group (n=34)		p
	Me	$Q_I – Q_{III}$	Me	$Q_I – Q_{III}$	
MD (× 10^{-3}мм²/с) права півкуля / MD (× 10^{-3}mm²/s) right hemisphere					
ПФД/PF	0,834	0,827 – 0,843	1,054	1,009 – 1,111	**<0,001**
ОФД/OF	0,824	0,817 – 0,832	1,040	1,017 – 1,100	**<0,001**
ТД/P	0,739	0,734 – 0,747	1,026	0,980 – 1,061	**<0,001**
ПД/Oc	0,798	0,788 – 0,803	0,920	0,861 – 0,962	**<0,001**
СД/T	0,869	0,863 – 0,878	0,975	0,943 – 1,012	**<0,001**
ППВД/PVant	0,863	0,859 – 0,869	0,969	0,943 – 0,986	**<0,001**
СОЦ/SOC	0,814	0,808 – 0,819	0,908	0,858 – 0,943	**<0,001**
MD (× 10^{-3}мм²/с) ліва півкуля / MD (× 10^{-3}mm²/s) left hemisphere					
ПФД/PF	0,829	0,822 – 0,833	1,003	0,997 – 1,066	**<0,001**
ОФД/OF	0,840	0,835 –0, 845	1,014	0,987 – 1,111	**<0,001**
ТД/P	0,838	0,834 – 0,853	1,002	0,968 – 1,051	**<0,001**
ПД/Oc	0,789	0,781 – 0,794	0,935	0,882 – 0,976	**<0,001**
СД/T	0,900	0,894 – 0,908	1,001	0,953 – 1,028	**<0,001**
ППВД/PVant	0,888	0,822 – 0,893	0,963	0,938 – 0,982	**<0,001**
СОЦ/SOC	0,808	0,798 – 0,815	0,889	0,857 – 0,962	**<0,001**

Примітки:
Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро–Вілка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I – Q_{III}$). Для проведення порівняння використано критерій Манна–Уїтні.
Notes:
The law of distribution of indicators differed from normal (p <0.05 according to the Shapiro–Wilk criterion), the median value (Me) and the interquartile range ($Q_I – Q_{III}$) were calculated for data presentation. The Mann–Whitney test was used for comparison.

За результатами нейропсихологічного обстеження із застосуванням шкали MoCA відхилення від контрольних показників (Me = 23; $Q_I – Q_{III}$ = 21-23), що відповідають помірним когнітивним порушенням (ПКП), виявлено у 29 з 34 (85,3%) хворих (табл. 6). Відповідно до даних статистичного аналізу, достовірно зменшеними були суми балів опитувальника MoCA у доменах EIS, VIS, LIS і AIS (p <0,001).

According to the results of neuropsychological examination using the MoSA scale, deviations from the control parameters (Me = 23; Q_I–Q_{III} = 21–23), corresponding to moderate cognitive impairment (MCI), were found in 29 out of 34 (85.3%) patients (Table 6). According to the statistical analysis, the total of MoSA questionnaire scores in the EIS, VIS, LIS and AIS domains were significantly reduced (p <0.001).

Таблиця 6. Результати тестування за шкалою MoCA контрольної та основної груп досліджуваних середнього віку
Table 6. The results of testing on the MoCA scale of the control and main groups of middle-aged subjects

Показник Categorie	Контрольна група / Control group (n=19)		Основна група / Main group (n=34)		p
	Me	$Q_I – Q_{III}$	Me	$Q_I – Q_{III}$	
MOCA ∑	27	27 – 28	23	21 – 24	**<0,001**
EIS	12	12 – 12	10	8 – 10	**<0,001**
VIS	7	7 – 7	6	5 – 7	**<0,001**
LIS	5	5 – 6	4	4 – 5	**<0,001**
AIS	18	17 – 18	16	15 – 16	**<0,001**
OIS	6	6 – 6	6	6 – 6	>0,999
MIS	12	10,5 – 13	13	10 – 13	0,664

Примітки:
Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро–Уілка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I – Q_{III}$). Для проведення порівняння використано критерій Манна–Уітні.
Notes:
The law of distribution of indicators differed from normal (p <0.05 according to the Shapiro-Wilk criterion), the median value (Me) and the interquartile range ($Q_I – Q_{III}$) were calculated for data presentation. The Mann–Whitney test was used for comparison.

Виявилось, що для ранніх ПКП у пацієнтів із ЦХМС притаманний неамнестичний (MIS: Me =133; $Q_I – Q_{III}$ =10-13, p = 0,664) полідоменний характер. Питома вага спостережень погіршення виконавчої функції (EIS) була найбільшою (31 (91,2%)) і складала 79,4%, 76,5% і 67,6% у доменах AIS, VIS і LIS, відповідно. Когнітивні розлади одночасно в 5 доменах, у тому числі й пам'яті, діагностовано тільки у трьох хворих.

Визначення кореляційних зв'язків між виразністю візуальних МРТ маркерів ТЦХМС та ступенем ментальних розладів не виявило ознак впливу ранніх змін ГБРГМ на стан пам'яті (MIS) та орієнтації у просторі й часі (OIS). Цілком закономірним видається існування помірної негативної кореляції між виразністю ГІГБРГМ, доменами EIS (–0,402), VIS (–0,373), LIS (–0,337), AIS (–0,375) та сумарними оцінками MoCA (–0,429).

ГІПВГБРГМ на початку свого утворення (1–2 бали ТЦХМСр) не сприяла погіршенню розумової діяльності. Збільшення кількості та ступеня розширень периваскулярних просторів було помірно та негативно пов'язано з концентрацією уваги та виконавчими функціями (AIS: rs = –0,419; EIS: rs = –0,319).

Показники рангової кореляції Спірмена між результатами тестування за шкалою MoCA та показниками DTI МРТ наведені в таблиці 7. Встановлено, що ранні помірні когнітивні порушення (∑MoCA) при церебральній хворобі малих судин у середньому віці перебувають у позитивному (помірному/помітному) кореляційному зв'язку з показниками FA волокон: верхніх поздовжніх пучків, гачкуватих пучків і валику мозолистого тіла та ROI: семіовальних центрів, префронтальних і орбітофронтальних ділянок (rs = 0,412 – 0,594). Негативно позначається на стані ментальних функцій білатеральне зростання середнього коефіцієнта дифузії (MD) у гачкуватих пучках, коліні й валику мозолистого тіла,

We found that non-amnestic (MIS: Me = 133; Q_I–Q_{III} = 10–13, p = 0.664) polydomain character is typical of early MCI in patients with CSVD. The share of performance degradation (EIS) observations was the highest (31 (91.2%)), and was 79.4%, 76.5% and 67.6% in the AIS, VIS and LIS domains, respectively. Cognitive disorders in 5 domains simultaneously, including memory, were diagnosed in only three patients.

The correlation between the severity of visual MRI markers of BcSVD and the degree of mental disorders did not reveal signs of the early changes in WMH on memory (MIS) and orientation in space and time (OIS). The existence of a moderate negative correlation between the expression of DWMH, EIS (–0.402), VIS (–0.373), LIS (–0.337), AIS (–0.375) and total MoSA estimates (–0.429) seems quite natural.

PVWMH at the beginning of its formation (1–2 points BcSVDearly) did not contribute to the deterioration of mental activity. The increase in the number and degree of expansion of perivascular spaces was moderately and negatively associated with concentration and executive functions (AIS: rs = –0,419; EIS: rs = –0,319).

Spearman's rank correlation between MoCA test results and DTI MRI results is shown in Table 7. We found that early moderate cognitive impairment (∑MoCA) in middle cerebral vascular disease in the middle age is in a positive (moderate/noticeable) correlation with indica-tors of FA fibers: upper longitudinal bundles, hooked bundles and splenium of the corpus callosum and ROI: semioval centers, prefrontal and orbitofrontal areas (rs = 0.412 – 0.594). The state of mental functions is negatively affected by the bilateral increase of the average diffusion coefficient (MD) in hooked bundles, genu and splenium of the corpus callosum, orbitofrontal, parietal, occipital and anterior periventricular areas (rs = –0.448 – (–0.574)).

орбітофронтальних, тім'яних, потиличних і передніх перивентрикулярних ділянках (rs = –0,448 – (–0,574)).

Таблиця 7. Рангова кореляція Спірмена (rs)
між довізуальними маркерами ЦХМС і показниками шкали MoCA у хворих середнього віку
Table 7. Spearman rank correlation (rs) between previsual markers of CSVD and MoCA scale in middle-aged patients

∑MoCA	**FA: SLF** (rs = 0,6; rs = 0,47), **FU** (rs = 0,594; rs = 0,455), **C** (rs = 0,561; rs = 0,488), **SCC** (rs = 0,522); **PF** (rs = 0,412; rs = 0,54), **F** (rs = 0,496; rs = 0,468), **SOC** (rs = 0,46; rs = 0,495), **left Oc** (rs = 0,558); **MD: FU** (rs = –0,574; rs = –0,524), **GCC** (rs = –0,542), **SCC** (rs = –0,561), **OF** (rs = –0,51; rs = –0,541), **P** (rs = –0,539; rs = –0,582), **Oc** (rs = –0,518; rs = –0,448), **PVant.** (rs = –0,498; rs = –0,547)
EIS	**FA: FU** (rs = 0,487; rs = 0,462); **MD: FU** (rs = –0,497; rs = –0,45), **OF** (rs = –0,465; rs = –0,465), **P** (rs= –0,531; rs = –0,53), **PVant.** (rs = –0,498; rs = –0,457)
VIS	**FA: SLF** (rs = 0,508; rs = 0,51), **FU** (rs = 0,508; rs = 0,412), **SCC** (rs = 0,496); **right C** (rs = 0,581); **MD: C** (rs = –0,445: rs = –0,481), **FU** (rs = –0,508; rs = –0,485), **OF** (rs = –0,484; rs = –0,475), **P** (rs = –0,559; rs = –0,547), **PVant.** (rs = –0,523; rs = –0,481)); **SOC** (rs = –0,435; rs = –0,516), **GCC** (rs = –0,492), **SCC** (rs = –0,502); **left PF** (rs = –0,501)
LIS	**FA: SLF** (rs = 0,472; rs = 0,527), **C** (rs = 0,561; rs = 0,471), **GCC** (rs = 0,526); **left PF** (rs = 0,519), **left Oc** (rs = 0,506); **MD: C** (rs = –0,47; rs = –0,484), **FU** (rs = –0,572; rs = –0,478), **P** (rs = –0,504; rs = –0,557), **Oc** (rs = –0,477; rs = –0,577), **T** (rs = –0,515; rs = –0,515), **PVant.** (rs = –0,495; rs = –0,483), **GCC** (rs = –0,566), **SCC** (rs = –0,453), **left ILF** (rs = –0,523), **left PF** (rs = –0,557), **left SOC** (rs = –0,447)
AIS	**FA: SOC** (rs = 0,475; (rs = 0,499), **right OF** (rs = 0,461), **left Oc** (rs = 0,458); **MD: PF** (rs = –0,445; rs = –0,54), **OF** (rs = –0,445; rs = –0,465), **P** (rs = –0,453; rs = –0,553), **Oc** (rs = –0,473 та rs = –0,46), **GCC** (rs = –0,505), **left ILF** (rs = –0,486), **left PVant.** (rs = –0,5), **left SOC** (rs = –0,472)

Примітка / Notes: Spearman Rank ($p<0.05$)

Аналіз результатів клініко-нейровізуалізаційних обстежень пацієнтів середнього віку на початку захворювання на спорадичну церебральну мікроангіопатію дозволив дійти таких висновків.

Analysis of the results of clinical and neuroimaging examinations of middle-aged patients at the beginning of the disease of sporadic cerebral microangiopathy allowed us to draw the following conclusions.

ВИСНОВКИ

1. За результатами мультипараметричної МРТ визначено ранні візуальні ознаки асоційованої з артеріальною гіпертензією церебральної хвороби малих судин: розширені периваскулярні простори та гіперінтенсивність перивентрикулярної глибокої білої речовини головного мозку (сумарна оцінка за шкалою ТЦХМСр до 4 балів). Ранніми довізуальними проявами захворювання визнано зменшення на 9–33,6% коефіцієнта фракційної анізотропії та зростання на 20,8–28,0% від контрольних показників середнього коефіцієнта дифузії. Мультицентричний мозаїчний характер МРТ змін глибокої білої речовини головного мозку свідчить на користь дифузного характеру її структурної перебудови.

2. Встановлено, що виразність ранніх клінічних проявів спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії (неамнестичні полідоменні помірні порушення уваги, мовлення, візуально-просторової та виконавчої когнітивних функцій) перебувають у помірному/помітному кореляційному зв'язку із показниками ТХМСр, коефіцієнта MD (позитивний) і FA (негативний).

CONCLUSIONS

1. The results of multiparametric MRI revealed early visual signs of cerebrovascular disease associated with hypertension: dilated perivascular spaces and hyperintensity of the periventricular deep white matter of the brain (total score according to BcSVDearly scale up to 4 points). Early pre-visual manifestations of the disease were defined as a decrease by 9–33.6% in the fractional anisotropy coefficient and an increase by 20.8% to 28.0% of the control values of the average diffusion coefficient. The multicentric mosaic nature of MRI changes in the deep white matter of the brain indicates in favor of the diffuse nature of its structural adjustment.

2. We found that the severity of early clinical manifestations of sporadic non-amyloid microangiopathy (non-amnestic polydomain moderate disorders of attention, speech, visual-spatial and executive cognitive functions) are in a moderate/noticeable correlation with BcSVDearly values, MD coefficient (positive) and FA (negative).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019. № 11(3). С. 4–17.
2. Wardlaw J. M., Debette S., Jokinen H., De Leeuw F. E. et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Stroke Journal*. 2021. Vol. 6(2). P. CXI–CLXII. DOI: https://doi.org/10.1177/23969873211012132
3. Garcia-Ptacek S., Eriksdotter M., Jelic V. et al. Subjective cognitive impairment: Towards early identification of Alzheimer disease.

REFERENCES

1. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3):4–17. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17
2. Wardlaw JM, Debette S, Jokinen H, De Leeuw FE et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Stroke Journal.* 2021;6(2):CXI–LXII. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/23969873211012132
3. Garcia-Ptacek S, Eriksdotter M, Jelic V et al. Subjective cognitive impairment: Towards early identification of Alzheimer disease.

Neurology. 2016. Vol. 31(8). P. 562–571. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.02.007
4. Szcześniak D., Rymaszewska J., Zimny A. et al. Cerebral small vessel disease and other influential factors of cognitive impairment in the middle-aged: a long-term observational cohort PURE-MIND study in Poland. *GeroScience.* 2021. Vol. 43. P. 279–289. DOI: https://doi.org/10.1007/s11357-020-00271-4
5. Lau K.K., Li L., Simoni M. et al. Long-term premorbid blood pressure and cerebral small vessel disease burden on imaging in transient ischemic attack and ischemic stroke. *Stroke.* 2018. Vol. 49(9). P. 2053–2060. DOI: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021578
6. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology.* 2016. Vol. 1. e000035 p. DOI: https://doi.org/10.1136/svn-2016-000035
7. Wardlaw J.M., Smith E E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013. Vol. 12. P. 822–838. DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8
8. Міщенко Т.С., Нікішкова І.М., Міщенко В.М., Кутіков Д.О. Церебральна атрофія при хворобі малих судин головного мозку. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2016. Vol. 8(86). С.13–19.
9. Croall I.D., Lohner V., Moynihan B. et al. Using DTI to assess white matter microstructure in cerebral small vessel disease (SVD) in multi-center studies. *Clinical Sciences.* 2017. Vol. 131(12). P. 1361–1373. DOI: https://doi.org/10.1042/CS20170146
10. D'Souza M. M., Gorthi S. P., Vadwala K. et al. Diffusion tensor tractography in cerebral small vessel disease: correlation with cognitive function. *Neuroradiologic Journal.* 2018. Vol. 31(1). P. 83–89. DOI: https://doi.org/10.1177/1971400916682753
11. Biesbroek J.M., Leemans A., Den Bakker H. et al. Microstructure of strategic white matter tracts and cognition in memory clinic patients with vascular brain injury. *Demential Geriatric Cognitive Disorders.* 2017. Vol. 44. P. 268–282. DOI: https://doi.org/10.1159/000485376
12. Brown R., Benveniste H., Black S.E. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovascular Research.* 2018. Vol. 114(11). P. 1462–1473. DOI: https://doi.org/10.1093/cvr/cvy113
13. Carson N., Leach L., Murphy J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2018. P. 379–388. DOI: https://doi.org/10.1002/gps.4756
14. Дикан І.М., Головченко Ю.І., Семьонова О.В. Особливості ранньої МРТ діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. *Проблеми ендокринної патології.* 2020. № 4. С. 39–47. DOI: https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.05

Neurology. 2016;31(8):562–71. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.02.007
4. Szcześniak D, Rymaszewska J, Zimny A et al. Cerebral small vessel disease and other influential factors of cognitive impairment in the middle-aged: a long-term observational cohort PURE-MIND study in Poland. *GeroScience.* 2021;43:279–89. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11357-020-00271-4
5. Lau KK, Li L, Simoni M et al. Long-term premorbid blood pressure and cerebral small vessel disease burden on imaging in transient ischemic attack and ischemic stroke. *Stroke.* 2018;49(9):2053–60. (In English). DOI: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA. 118.021578
6. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology.* 2016;1:e000035. (In English). DOI: https://doi.org/10.1136/svn-2016-000035
7. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12:822–38. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8
8. Mishhenko TS, Nikishkova IM, Mishhenko VM, Kutikov DO. Cerebral atrophy in cerebral small vessel disease. *International Journal of Neurology.* 2016;8(86):13–9. (In Ukrainian).
9. Croall ID, Lohner V, Moynihan B et al. Using DTI to assess white matter microstructure in cerebral small vessel disease (SVD) in multi-center studies. *Clinical Sciences.* 2017;131(12):1361–73. (In English). DOI: https://doi.org/10.1042/CS20170146
10. D'Souza MM, Gorthi SP, Vadwala K et al. Diffusion tensor tractography in cerebral small vessel disease: correlation with cognitive function. *Neuroradiologic Journal.* 2018;31(1):83–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/1971400916682753
11. Biesbroek JM, Leemans A, Den Bakker H et al. Microstructure of strategic white matter tracts and cognition in memory clinic patients with vascular brain injury. *Demential Geriatric Cognitive Disorders.* 2017;44:268–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.1159/000485376
12. Brown R, Benveniste H, Black SE et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovascular Research.* 2018;114(11):1462–73. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/cvr/cvy113
13. Carson N, Leach L, Murphy J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2018;379–88. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/gps. 4756
14. Dykan IM, Golovchenko YI, Semonova OV et al. Features of early MRI diagnosis of cerebral small vessel disease in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. *Problems of Endocrine Pathology.* 2020;74(4):39–47. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.05

Перспективи подальших досліджень

Отримані авторами наукові результати започатковують серію досліджень, метою яких будуть:
– диференційна діагностика дифузних захворювань білої речовини головного мозку;
– розробка науково-обґрунтованих алгоритмів моніторингу спостереження та лікування пацієнтів з ранньою церебральною хворобою малих судин з метою профілактики судинної деменції.

Prospects for further research

The scientific results obtained by the authors initiate a series of studies aimed at:
– differential diagnosis of diffuse diseases of the white matter of the brain;
– development of scientifically based algorithms for monitoring the observation and treatment of patients with early cerebral disease of small vessels in order to prevent vascular dementia; etc.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly acknowledge the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this paper with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of materials or who sponsored research.

Інформація про фінансування

Робота виконується з власної ініціативи за кошти виконавця НДР.

Funding information

The study is being carried out on the researcher's initiative at his/her expense.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Семьонова Олександра Володимирівна – аспірант кафедри неврології №1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; лікар-невролог Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Semonova Olexandra Volodymyrivna – Postgraduate student of Neurology Department No 1 of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Neurologist of State Institution «Institute Nuclear of Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy

діагностики Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: al.semenova@i.ua
моб.: +38 (063) 861-36-96

Внесок автора: *дизайн наукового дослідження та координація обстежень пацієнтів; клінічне спостереження хворих, зіставлення даних нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; аналіз отриманих результатів, висновки.*

Мироняк Людмила Анатоліївна – кандидат медичних наук, завідуюча відділом МРТ Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: L.myronyak2017@gmail.com
моб.: +38 (067) 407-37-66

Внесок автора: *розробка програм та виконання мультипараметричної МРТ, зіставлення даних з результатами допплерографічних досліджень церебрального кровотоку; аналіз отриманих результатів, висновки.*

Глазовська Ірина Іванівна – кандидат медичних наук, завідуюча консультативно-поліклінічним відділом Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: iglazovska@gmail.com
моб.: +38 (050) 175-78-43

Внесок автора: *клінічне та нейропсихологічне обстеження хворих та умовно здорових осіб контрольних груп, допплерографічні дослідження церебрального кровотоку; аналіз отриманих результатів, висновки.*

Іванова Марина Федорівна – кандидат медичних наук, заступник головного лікаря Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: mf_ivanova@i.ua
моб.: +38 (050) 949-95-00

Внесок автора: *клінічне спостереження та нейропсихологічне обстеження хворих та умовно здорових осіб контрольних груп, зіставлення даних нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень, аналіз отриманих результатів, висновки.*

Красюк Олександр Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри терапії Української військово-медичної академії Міністерства охорони здоров'я України; вул. Московська, буд. 45/1, корпус 33, Київ, Україна, 01015;
e-mail: alexkrasyuk@ukr.net
моб.: +38 (067) 260-27-60

Внесок автора: *формування критеріїв включення та виключення пацієнтів до наукового дослідження, координація клінічних та нейропсихологічних досліджень, аналіз отриманих результатів, висновки.*

of Medical Science of Ukraine», 32, Platona Mayiborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: al.semenova@i.ua
tel.: +38 (063) 861-36-96

Author's contribution: *research design and coordination of patient examinations; clinical observation of patients, comparison of data from neuropsychological and neuroimaging studies; analysis of the obtained results, conclusions.*

Myronyak Ludmyla Anatoliivna – Candidate of Medical Sciences, Chief of MRI Department of State institution «Institute Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine»; 32, Platona Mayiborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: L.myronyak2017@gmail.com
tel.: +38 (067) 407-37-66

Author's contribution: *development of programs and implementation of multiparametric MRI, comparison of data with the results of Doppler studies of cerebral blood flow; analysis of the obtained results, conclusions.*

Glazovska Iryna Ivanivna – Candidate of Medical Sciences, Chief of the Consulting and Outpatient department of State institution «Institute Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine»; 32, Platona Mayiborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: iglazovska@gmail.com
tel.: +38 (050) 175-78-43

Author's contribution: *clinical and neuropsychological examination of patients and conditionally healthy individuals of control groups, Doppler studies of cerebral blood flow; analysis of the obtained results, conclusions.*

Ivanova Maryna Fedorivna – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician of State institution «Institute Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine»; 32, Platona Mayiborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: mf_ivanova@i.ua
tel.: +38 (050) 949-95-00

Author's contribution: *clinical observation and neuropsychological examination of patients and relatively healthy individuals of control groups, comparison of data from neuropsychological and neuroimaging studies, analysis of the results, conclusions.*

Krasyuk Olexandr Anatoliovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of Therapy Department of Military Medical Academy of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 45/1, b. 33, Moskovska Str., Kyiv, Ukraine, 01015;
e-mail: alexkrasyuk@ukr.net
tel.: +38 (067) 260-27-60

Author's contribution: *formation of criteria for inclusion and exclusion of patients in scientific research, coordination of clinical and neuropsychological research, analysis of the results, conclusions.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 07.09.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 19.09.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 28.09.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 101–115
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):101–115
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.101-115
УДК: 618.33-005.98-073.432.19

Неімунний набряк плода у другій половині вагітності: антенатальний ультразвуковий моніторинг та результати вагітності у серії з 14 клінічних випадків

Сафонова І.М.[1], ORCID: 0000-0002-6278-1784, e-mail: inessa7799@gmail.com
Шармазанова О.П.[1], ORCID: 0000-0003-1578-6715, e-mail: olena.sharm@gmail.com
Бортний М.О.[2], ORCID: 0000-0001-7811-3580, e-mail: bortnyid@gmail.com
Шаповалова В.В.[1], ORCID: 0000-0003-4231-0034, e-mail: vikshap75@gmail.com
[1]Навчально-науковий медичний інститут Харківського національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна
[2]Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Non-immune fetal hydrops in late pregnancy: antenatal ultrasound monitoring and pregnancy outcomes in a series of 14 cases

Safonova I.M.[1], ORCID: 0000-0002-6278-1784, e-mail: inessa7799@gmail.com
Sharmazanova O.P.[1], ORCID: 0000-0003-1578-6715, e-mail: olena.sharm@gmail.com
Bortniy M.O.[2], ORCID: 0000-0001-7811-3580, e-mail: bortnyid@gmail.com
Shapovalova V.V.[1], ORCID: 0000-0003-4231-0034, e-mail: vikshap75@gmail.com
[1]Naval-Scientific Medical Institute of Kharkiv National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
[2]Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

неімунний набряк плода, ультразвукове дослідження, Допплер моніторинг, перинатальні результати, клінічний випадок.

Для кореспонденції:

Сафонова Інесса Миколаївна
Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», кафедра радіології Міністерства освіти і науки України;
вул. Кирпичова, буд. 2, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: inessa7799@gmail.com

© Сафонова І.М., Шармазанова О.П., Бортний М.О., Шаповалова В.В., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Набряк плода – це скупчення позаклітинної рідини у двох і більше його порожнинах, часто в поєднанні з підшкірним набряком. Ізольоване скупчення рідини тільки в черевній, плевральній або перикардіальній порожнинах описують як асцит, плевральний випіт (гідроторакс), перикардіальний випіт (гідроперикард). До особливостей патогенезу неімунного набряку плода (НІНП) відносяться: висока гідрофільність тканин плода, обструкція лімфатичних судин, порушення відтоку лімфи, застійна серцева недостатність, обструкція венозного відтоку, зміни венозного тиску плода. Усі перелічені фактори сприяють виходу рідини з клітин та тканин у «треті» простори – черевну, грудну, перикардіальну порожнини, а також у підшкірний простір. Всі ланки патогенезу синдрому набряку плода при різних етіологічних факторах вивчені не до кінця. Рівень захворюваності на НІНП невідомий, оскільки зібрати відповідні дані досить важко; багато випадків захворювання не діагностуються до внутрішньоутробної смерті плода або можуть спонтанно регресувати протягом пренатального періоду. На сьогодні до 90% всіх випадків набряку плода відносять до НІНП.

Мета роботи – ознайомлення медичної спільноти з принципами діагностичних алгоритмів та акушерської і перинатальної тактики при неімунному набряку плода, а також провести аналіз клінічних ознак, ультразвукового моніторингу та результатів вагітності у 14 випадках неімунного набряку плода, що виникав у другій половині вагітності.

Матеріали та методи. Матеріалом для дослідження стали публікації, знайдені в базах даних Scopus, Web of Science Core Collection та PubMed за період 2009–2020 рр., та аналітичний звіт власної серії з 14 випадків НІНП різного походження. Протягом 2005–2020 рр. у відділенні ультразвукової діагностики Харківської обласної лікарні з обласним перинатальним центром НІНП був діагностований у 14 вагітних жінок у другій половині вагітності. Описані клінічні особливості, надані зображення УЗД та допплерографічного моніторингу, вивчені перинатальні/постнатальні наслідки.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз клінічних ознак, ультразвукового моніторингу та результатів вагітності у 14 випадках неімунного набряку плода, що в иникли у другій половині вагітності. 6 з 14 плодів мали структурно-анатомічні дефекти (легенева секвестрація, вроджена діафрагмальна грижа, міастенія гравіс, мегацист та гідронефроз, бульозний епідермоліз, меконієвий перитоніт, атрезія кишківника). Рівень смертності (включаючи перинатальні втрати та смерть немовлят) досяг 9/14 випадків (64,2%): 3 антенатальні, 4 неонатальні, 2 випадки малюкових втрат). Хірургічне лікування проведено двом новонародженим. П'ять новонародже-

них мали очевидно сприятливий клінічний постнатальний результат. У двох випадках спостерігали спонтанну резолюція проявів захворювання з повною регресією гідропсу (парвовірус-В19 та ідіопатичний НІНП). Повне відновлення плода (спонтанна регресія набряку без погіршення та патологічних наслідків) спостерігалося в одному випадку.
Висновки. Антенатальний ультразвуковий моніторинг плода з НІНП ґрунтується на оцінці пікової систолічної швидкості (ПСШ) у середній мозковій артерії (СМА), венозної протоки, вени пуповини, атріовентрикулярного потоку. За результатами дослідження було виявлено, що серцево-судинний профіль плода з НІНП порушується раніше, а профіль плаценти та артеріальна допплерографія – пізніше. Звичайна допплерографія артерії пуповини не виключає можливості несприятливого результату, включаючи внутрішньоутробну загибель плода. Розширений моніторинг допплерографії необхідний у випадках НІНП. Усі новонароджені з НІНП у дородовому анамнезі потребують постнатального спостереження.

Для цитування:

Сафонова І.М., Шармазанова О.П., Бортний М.О., Шаповалова В.В. Неімунний набряк плода: антенатальні ультразвукові моніторинги та результати вагітності у серії з 14 клінічних випадків. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. 29. № 3. С. 101–115. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.101-115

Key words:

non-immune fetal hydrops, ultrasound, doppler monitoring, perinatal outcomes, clinical case.

For correspondence:

Safonova Inessa Mykolayivna
Naval-Scientific Medical Institute of Kharkiv National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Radiology;
2, Kirpichov Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: inessa7799@gmail.com

© Safonova I.M., Sharmazanova O.P., Bortniy M.O., Shapovalova V.V., 2021

ABSTRACT

Background. Fetal hydrops is the accumulation of extracellular fluid in two or more fetal cavities, often in combination with subcutaneous edema. An isolated accumulation of fluid only in the abdominal, pleural, or pericardial cavities is described as ascites, pleural effusion (hydrothorax), pericardial effusion (hydropericardium). Features of the pathogenesis of non-immune hydrops fetalis (NIHF) are the follow: high hydrophilicity of fetal tissues, obstruction of the lymphatic vessels, impaired lymph return, congestive heart failure, obstruction of venous return, changes in fetal venous pressure. All these factors lead to the release of fluid from cells and tissues into the «third» spaces – the abdominal, thoracic, pericardial cavities, as well as the subcutaneous space. The oncotic pressure of fetal plasma proteins is not of great importance in the formation of the fetal circulating blood volume. Currently, all the links in the pathogenesis of hydrops fetalis syndrome with various etiological factors are not fully known. The prevalence of NIHF is unknown because it is difficult to collect relevant data; many cases of the disease are not diagnosed until intrauterine fetal death or may spontaneously resolve during the prenatal period. Currently, up to 90% of all cases of fetal dropsy are attributed to NIHF.
Purpose – acquaintance of the medical community with the diagnosis and treatment of non-immune hydrops as well as the analysis of clinical features, ultrasound monitoring and perinatal outcomes of 14 cases of non-immune fetal hydrops onset in a second half of pregnancy.
Materials and methods. The material for the study were publications and results of clinical trials found in the databases Scopus, Web of Science Core Collection and PubMed for the period 2009–2020 and the analytic report of the own series of 14 cases of non-immune hydrops fetalis (NIHF) of various origins. During the period of 2005–2020 under the supervision in the Ultrasound Department of Kharkiv regional hospital with regional perinatal center there were 14 pregnant women with NIHF diagnosed in a second half of pregnancy. Clinical features are described, ultrasound images and Doppler monitoring are given, perinatal / postnatal results are studied.
Results and discussion. The analysis of clinical features, ultrasound monitoring and pregnancy outcomes of 14 cases of non-immune fetal hydrops developed in the second half of pregnancy in presented series was carried out. 6/14 fetuses had structural anatomical defects (lung sequestration, CDH, myasthenia gravis, megacystis and hydronephrosis, epidermolysis bullosa, meconium peritonitis, intestinal atresia). Mortality rate (including perinatal and infant losses) was as high as 9/14 cases (64.2%): 3 of antenatal, 4 of neonatal, 2 of infant death). Surgical treatment was performed on 2 newborns. 5 newborns had apparently a favorable clinical postnatal outcome. In 2 cases, spontaneous resolution with complete regression of hydrops was observed (parvovirus-B19 and idiopathic NIHF). Complete recovery of fetus (spontaneous regression of hydrops without any deterioration and pathological consequences) was observed in 1 case.
Conclusions. Antenatal ultrasound monitoring of fetus with NIHF is based on the assessment of PSV CMA, ductus venous, umbilical vein, atrioventricular flow. According to the results of the study, it was revealed that the cardiovascular profile of the fetus with NIHF is disturbed earlier, and the placental profile and arterial Doppler-later. Normal umbilical artery Doppler do not exclude the possibility of an adverse outcome, including intrauterine fetal demise. Extended Doppler monitoring is essential at NIHF. All neonates with NIHF in an antenatal anamnesis require postnatal follow-up.

For citation:

Safonova IM, Sharmazanova OP, Bortniy MO, Shapovalova VV. Non-immune fetal hydrops in late pregnancy: antenatal ultrasound monitoring and pregnancy outcomes in a series of 14 cases. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(3):101–115. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.101-115

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Сучасна променева діагностика в акушерсько-гінекологічній практиці», номер державної реєстрації O119U002240, прикладна, термін виконання: 2018–2023 рр., науковий керівник – доктор медичних наук, професор Сафонова І.М.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education «Modern radiology in obstetrics and gynecology», state registration No: O119U002240, applied, period for performance: 2018–2023. Led by Doctor of Medical Sciences, Professor I.M. Safonova.

ВСТУП

Незважаючи на значний прогрес у пренатальній діагностиці та лікуванні захворювань новонароджених, набряк плода залишається патологією, що характеризується високою смертністю як в антенатальний, так і в постнатальний періоди. Виживаність дітей з цією патологією, за різними даними, становить від 27 до 36%. Набряк плода – це накопичення позаклітинної рідини у двох і більше порожнинах плода, часто у поєднанні з підшкірним набряком. Ізольоване скупчення рідини лише в черевній, плевральній або перикардіальній порожнинах описують як асцит, плевральний випіт (гідроторакс), перикардіальний випіт (гідроперикард).

До особливостей патогенезу неімунного набряку плода (НІНП) відносяться: висока гідрофільність тканин плода, обструкція лімфатичних судин, порушення відтоку лімфи, застійна серцева недостатність, обструкція венозного відтоку, зміна венозного тиску у плода. Всі ці фактори спричиняють викид рідини з клітин і тканин у «треті» простори – черевну, грудну, перикардіальну порожнини, а також підшкірний простір. Онкотичний тиск білків плазми плода не має великого значення у формуванні об'єму циркулюючої крові плода. На даний час всі ланки патогенезу синдрому набряку плода при різних етіологічних факторах відомі не до кінця [1,2].

Таким чином, синдром гідропсу становить універсальну патологічну реакцію судинної системи плода на різні аномалії. Очевидно, причини НІНП неоднорідні і незліченно різноманітні, включаючи дисплазію лімфи, анемію, порушення обміну речовин, аномалії серцевої та грудної порожнини, пухлини плода та багато інших. Клінічний протокол Товариства акушерів та гінекологів Канади (SOGC) надає статистичні дані про причини розвитку неімунних набряків плода [3]: серцево-судинні розлади – 21,7%, гематологічні причини – 10,4%, хромосомні аномалії – 13,4%, синдромна патологія – 4,4%, лімфатична дисплазія – 5,7%, порушення обміну речовин, хвороби накопичення, мукополісахаридоз – 1%; інфекції – 6,7%; аномалії грудної порожнини – 6%; пухлини плода – 1%; синдром фето-фетальної трансфузії. (СФФТ) – 5,5%; ідіопатичні форми – 17,8%.

Численні публікації, включені до оглядів ресурсу UpToDate [2019], містять повідомлення про зв'язок НІНП з різними патологічними станами, серед яких зустрічаються такі [4]: гематологічні чинники (неімунна анемія, α-тальсемія, дефіцит ферментів еритроцитів, синдром фето-фетальної трансфузії донор-близнюк); серцеві чинники (аритмії плода, зокрема надшлуночкова тахікардія та блокада серця), передчасне закриття овального отвору, передчасне закриття артеріальної протоки, аномалії трикуспідального клапана, кардіоміопатія, пухлини серця плода, кардит); хромосомні аномалії (трисомія 21, 18, синдром Тернера); інфекції: віруси (парвовірус-В-19, герпес, цитомегаловірус), токсо-

INTRODUCTION

Despite significant progress in prenatal diagnosis and treatment of neonatal diseases, dropsy currently remains pathology characterized by high mortality both in the antenatal and postnatal periods. Survival of children with this pathology, according to various sources, is from 27 to 36%. Fetal hydrops is the accumulation of extracellular fluid in two or more fetal cavities, often in combination with subcutaneous edema. An isolated accumulation of fluid only in the abdominal, pleural, or pericardial cavities is described as ascites, pleural effusion (hydrothorax), pericardial effusion (hydropericardium).

Features of the pathogenesis of NIHF are the follow: high hydrophilicity of fetal tissues, obstruction of the lymphatic vessels, impaired lymph return, congestive heart failure, obstruction of venous return, changes in fetal venous pressure. All of these factors lead to the release of fluid from cells and tissues into the «third» spaces – the abdominal, thoracic, pericardial cavities, as well as the subcutaneous space. The oncotic pressure of fetal plasma proteins is not of great importance in the formation of the fetal circulating blood volume. Currently, all the links in the pathogenesis of hydrops fetalis syndrome with various etiological factors are not fully known [1, 2].

Thus, hydrops syndrome is a universal pathological reaction of the fetal vascular system to various anomalies. Obviously, the causes of NIHF are heterogeneous and innumerable diverse, including lymphatic dysplasia, anemia, metabolic disorders, cardiac and chest cavity abnormalities, fetal tumors and many others. The clinical protocol of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) provides statistics on the causes of the development of non-immune fetal hydrops [3]: cardiovascular disorders – 21.7%, hematological causes – 10.4%, chromosomal abnormalities – 13.4%, syndromic pathology – 4.4%, lymphatic dysplasia – 5.7%, metabolic disorders, storage diseases, mucopolysaccharidosis – 1%; infections – 6.7%; chest cavity anomalies – 6%; fetal tumors – 1%; twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) – 5.5%; idiopathic forms – 17.8%.

In numerous publications included in the reviews of the UpToDate resource [2019], there are reports of the connection of NIHF with various pathological conditions, among which the following are encountered [4]: haematological causes (non-immune anemia, α-thalssemia, deficiency of erythrocyte enzymes, twin-to-twin transfusion syndrome donor twin); cardiac causes (fetal arrhythmias as supraventricular tachycardia and heart block), premature closure of the foramen oval, premature closure of the ductus arteriosus, tricuspid valve abnormalities, cardiomyopathy, fetal heart tumors, carditis); chromosomal abnormalities (trisomy 21, 18, Turner syndrome); infections: viruses (parvovirus B19, herpes, cytomegalovirus), toxoplasmosis, syphilis, rubella; vascular malformations

плазмоз, сифіліс, краснуха; вади розвитку судин (хоріоангіома плаценти, гемангіома печінки, артеріовенозна вада головного мозку, крижово-куприкова тератома, синдром Кліппеля–Треноне–Вебера); порушення кровообігу плода (внутрішньочерепна кровотеча, тромбоз ниркових вен, тромбоз нижньої порожнистої вени, синдром фето-фетальної трансфузії реципієнт-близнюк; лімфатичні вади розвитку (легеневі лімфангіектазії, кістозна гігрома, синдром множинної птеригії, синдром Нунан); аномалії порожнини грудної клітки (кістозна аденоматозна аномалія легенів, діафрагмальна грижа, легенева секвестрація, пухлини грудної клітки); аномалії скелета (асфіктична грудна дистрофія, незавершений остеогенез, хондродисплазія); генетичні метаболічні захворювання: хвороби накопичення (хвороба Гоше та ін.), мукополісахаридоз, лізосомальні та мітохондріальні хвороби; гіпокінезія (артрогрипоз, синдром Neu-Laxova, синдром Pena-Shokeir, міотонічна дистрофія; інші (кишкова непрохідність з перфорацією (меконеальний перитоніт, заворот кишок), синдром недостатності м'язів живота.

Таким чином, найчастішими причинами набряку плода є серцево-судинні розлади та анемія, а також хромосомні порушення. Серед серцево-судинних чинників – виділення рідини із судин у «треті» простори – структурні аномалії серця та патологія міокарда.

Найбільш керованою патологією цього спектра є фетальна тахікардія. Перинатальні інфекції займають четверте місце серед причин набряку. В-19-парвовірусна інфекція плода супроводжується вторинно анемією і є найпоширенішою інфекційною причиною неімунного набряку плода. Частка метаболічних порушень серед причин набряку досить низька. Однак у разі таких порушень існує ризик рецидиву, тобто повторного розвитку патології у нащадків одних батьків, що важливо враховувати для планування наступної вагітності.

Імунні та неімунні набряки плода (НІНП) мають досить ідентичні ехографічні особливості полісерозиту, іноді в поєднанні з підшкірним набряком. Важливо, що причини майже кожного п'ятого випадку НІНП не визначені на сучасному етапі. Такі форми захворювань зазвичай називають ідіопатичними: їх причини нез'ясовані, а прогноз невизначений [4]. Британська публікація [2011], присвячена розглянутій патології, мала заголовок, який дуже легко запам'ятати: «Неімунний набряк плода: що сказати батькам?» [6].

Дійсно, у лікуванні набряку плода, як і в перинатальному консультуванні, існує стільки ж питань, скільки й відповідей. У 2013 р. було опубліковано повне та детальне керівництво Канадської акушерсько-гінекологічної асоціації для ведення таких пацієнтів. Пренатальна тактика у випадку НІНП включає направлення вагітної жінки в перинатальний центр, медико-генетичне консультування, цитогенетичні та молекулярно-генетичні тести, аналізи матері, детальне експертне ультразвукове сканування плода (ультразвукова анатомія, ехокардіографія, допплерографія, КТГ). Аналізи матері, рекомендовані при діагностованому неімунному набряку плода [4]: АВО та Rh, непряма проба Кумбса, сифіліс, ЦМВ, токсоплазма, парвовірус-В-19, краснуха, розширений аналіз крові, коагулограма, проби печінки (виключення «дзеркального синдрому» – материнських полісерозитів та прееклампсії, вторинних до НІВП) [7]. Інвазивні амніотичні та фетальні тести при неімунному набряку плода: ПЛР ЦМВ, В19-парвовірус, прямий тест Кумбса, TORCH (серологія, вірусологія, бактеріологія), тести на

(chorioangioma of the placenta, liver hemangioma, arteriovenous malformation of the brain, sacrococcygeal teratoma, Klippel-Trenaunay-Weber syndrome); fetal circulatory disorders (intracranial hemorrhage, renal vein thrombosis, IVC thrombosis, twin-to-twin transfusion syndrome recipient twin; lymphatic malformations (pulmonary lymphangiectasias, cystic hygroma, multiple pterygium syndrome, Noonan syndrome); fetal chest cavity abnormalities (cystic adenomatous malformation of the lungs, diaphragmatic hernia, pulmonary sequestration, thoracic tumors); skeletal abnormalities (asphyctic thoracic dystrophy, osteogenesis imperfecta, chondrodysplasia); genetic metabolic diseases: storage diseases (Gauche disease, etc.), mucopolysaccharidosis, lysosomal and mitochondrial diseases, hemochromatosis; fetal hypokinesia (arthrogryposis, Neu-Laxova syndrome, Pena-Shokier syndrome, myotonic dystrophy; others (intestinal obstruction with perforation (meconeal peritonitis, volvulus), prune belly syndrome.

Thus, the most common causes of fetal hydrops are cardiovascular disorders and anemia, as well as chromosomal disorders. Among the cardiovascular reasons for the release of fluid from the vessels into the «third» spaces – structural abnormalities of the heart and myocardial pathology.

The most manageable pathology of this spectrum is fetal tachycardia. Perinatal infections rank 4th among the causes of hydrops. B-19-parvovirus infection of the fetus is accompanied by secondary anemia and is the most common infectious cause of non-immune hydrops fetalis. The proportion of metabolic disorders among the causes of hydrops is low. However, with such violations, there is a risk of recurrence, i.e., re-development of pathology in the offsprings of the same parents, which is important for planning subsequent pregnancies.

Immune and non-immune hydrops fetalis (NIHF) have quite identical echographic features of polyserositis, sometimes in combination with subcutaneous edema. It is important that the causes of almost every fifth case of NIHF are not determined at the present stage. Such forms of diseases are usually referred to as idiopathic: their causes are unclear and the prognosis is uncertain [4]. A British publication [2011] devoted to the pathology in question had a catchy headline: «Non-immune hydrops fetalis: what to tell the parents?» [6].

Indeed, in the management of fetal hydrops, as in perinatal consulting, there are as many questions as there are answers. In 2013, a complete and detailed COGS guideline for the management of these patients was published. Prenatal tactics for NIHF includes referral of a pregnant woman to a perinatal center, medical genetic counseling, cytogenetic and molecular genetic tests, maternal tests, detailed expert ultrasound scanning of the fetus (ultrasound anatomy, echocardiography, Doppler, CTG). Maternal tests recommended for non-immune fetal hydrops [4]: ABO and Rh, indirect Coombs test, syphilis, CMV, toxoplasma, B19 parvovirus, rubella, expanded blood count, coagulogram, liver function tests (exclusion of «mirror syndrome» – maternal polyserositis and preeclampsia secondary to NIHF) [7]. Invasive amniotic and fetal tests for non-immune fetal hydrops: PCR CMV, B19-parvovirus, direct Coombs test, TORCH (serology, virology, bacteriology), tests of fetal lung maturity (depending on the gestational age), aspiration of the corresponding fetal cavities (lymphocytogram, proteinogram). In difficult cases, to determine the causes

зрілість легенів плода (залежно від терміну вагітності), аспірація відповідних порожнин плода (лімфоцитограма, протеїнограма). У складних випадках для визначення причин набряку показані інвазивні дослідження з детальним лабораторним дослідженням амніоцитів, крові плода та аспірації безпосередньо з уражених порожнин.

Клінічні перинатальні особливості та прогноз при неімунному набряку плода мають певні характерні риси: висока частота хромосомних аномалій, структурні дефекти, перинатальні втрати [8], при нормальному каріотипі виживаність плодів/новонароджених з НІНП становить 31–48% [3]. Загальний ризик перинатальної смерті є особливо високим у плодів до 24 тижнів. У разі інфекції парвовірусом-В19 можливе спонтанне усунення такого ризику з повною регресією набряку [3, 4].

Серцева недостатність може розвинутися на тлі анатомічно нормального серця із прогресуючими порушеннями плаценти. Розширений ультразвуковий моніторинг плода із синдромом НІНП повинен включати оцінку різних аспектів: допплер PSV CMA для діагностики фетальної анемії, серцево-судинний профіль (венозний проток, перешийок аорти, вена пуповини, індекси міокарда), порушений внаслідок НІНП плацентарний профіль (артеріальна допплерографія) зазвичай погіршується пізніше. Розширений традиційний біофізичний профіль плода з підрахунком балів показаний в разі НІНП на фоні порушення серцевого ритму плода [9]. Серцево-судинний профіль безпосередньо пов'язаний з оцінкою стану плода із серцевою недостатністю – однією з найпоширеніших причин набряку плода [10]. Такі допплерівські ознаки, як пульсація вени пуповини, а-реверс венозної протоки, діастолічна дисфункція міокарда, свідчать про перевантаження і декомпенсацію серця та є передумовами внутрішньоутробної смерті плода. Моніторинг серцевої функції включає такі параметри: кардіо-торакальне співвідношення, допплерографію венозної протоки та вени пуповини, оцінку фракції викиду, індекс продуктивності міокарда, оцінку напруги міокарда, допплерографію коронарних артерій, оцінку кровотоку через атріовентрикулярні клапани (співвідношення пікових швидкостей E/A, клапанної регургітації). Можливі ультразвукові ознаки серцевої недостатності плода: реверсний кровотік у венозну протоку плода, пульсація вен пуповини, кардіомегалія, дилатація правих відділів серця, трикуспідальна та/або мітральна регургітація, монофазний тип кровотоку, зменшення фракції викиду та набряк плода [11].

Внутрішньоутробну терапію при НІНП рекомендовано в положеннях Медичного товариства матері та плода (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM) (2015). Підхід залежить від причин, встановлених протягом діагностичного процесу [12]. Слід звернути увагу на відсутність будь-яких рекомендацій щодо проведення трансплацентарної антибактеріальної, противірусної або імуностимулювальної терапії: такі терапевтичні підходи не регулюються і не практикуються навіть у тих випадках, коли набряк плода зумовлений доведеним впливом інфекційного процесу. Можуть існувати такі варіанти фетальної терапії НІНП:

– у разі анемії – внутрішньоутробне переливання крові;

– при гідротораксі або кістах грудної порожнини плода – торакоцентез або шунтування кіст;

– у разі суправентрикулярної тахіаритмії – антиаритмічна терапія матері (у співпраці з перинатальним кардіологом);

– при ФФТС – лазерна коагуляція;

of hydrops, invasive tests with detailed laboratory examination of amniocytes, fetal blood and aspirate directly from the affected cavities are indicated.

Clinical perinatal features and prognosis for non-immune fetal hydrops have some particularities: the high frequency of chromosomal abnormalities, structural defects, perinatal losses [8], as with normal karyotype, the survival rate of fetuses/newborns with NIHF is 31–48% [3]. The overall risk of perinatal death is particularly high in hyhrops fetalis before 24 weeks. Spontaneous resolution with complete regression of hydrops is possible with parvovirus-B19 infection [3, 4].

Cardiac insufficiency can develop on the background of an anatomically normal heart with progressive placental disorders. Extended ultrasound monitoring of a fetus with NIHF syndrome should include assessment of different aspects: fetal doppler PSV CMA for the diagnosis of fetal anemia, cardiovascular profile (ductus venous, aortic isthmus, umbilical cord vein, myocardial indices) which is impaired in NIHF earlier, placental profile (arterial Doppler) usually impairs later. Expanded classical biophysical profile of the fetus with scoring helps in NIHF with fetal heart rhythm disturbances [9]. The cardiovascular profile is directly related to the assessment of the condition of the fetus with heart failure – one of the most common cause of fetal hydrops [10]. Such Doppler signs as pulsation of the umbilical vein, a-reverse of the ductus venosus, myocardial diastolic dysfunction indicate overload and cardiac decompensation and predict intrauterine fetal death. Monitoring of cardiac function includes the next parameters: cardio-thoracic ratio, ductus venous and umbilical vein Doppler, ejection fraction estimate, myocardial performance index, evaluation of myocardial strain, coronary arteries Doppler, assessment of blood flow through atrioventricular valves (the ratio of peak velocity E/A, valvular regurgitation). Possible ultrasound signs of fetal heart failure: ductus venosus reversed flow, umbilical cord vein pulsation, cardiomegaly, dilatation the right heart chambers, tricuspid and/or mitral regurgitation, monophasic type of flow, reduction of ejection fraction and fetal hydrops [11].

Intrauterine therapy in NIHF is recommended in SMFM guidelines (2015). The approach depends on the reasons set out in the diagnostic process [12]. Attention is drawn to the absence of any recommendations for carrying out transplacental antibacterial, antiviral or immuno-stimulating therapy: such therapeutic approaches are not regulated and not practiced even in cases where fetal hydrops is due to the proven influence of the infectious process. The options of fetal therapy of NIHF might be among the follows:

– with anemia – intrauterine blood transfusions;

– with hydrothorax or cysts of the fetal chest cavity – thoracocentesis or cysts shunting;

– with supraventricular tachyarrhythmia – maternal antiarrhythmic therapy (in collaboration with a perinatally skilled cardiologist);

– with TTTS – laser coagulation;

– for other anomalies, appropriate fetal interventions.

After birth, a comprehensive examination of the newborn is carried out. All neonates with an antenatal history of NIHF require postnatal follow-up monitoring (depending on the type of perinatal outcome): pathomorphological examination of the placenta, US monitoring of a newborn (heart, brain, abdominal ultrasound), blood biochemistry, proteinogram, TORCH, virology, or autopsy.

– у випадку інших аномалій – відповідні фетальні втручанняю.

Після народження проводиться комплексне обстеження новонародженого. Усі новонароджені з НІНП у передпологовому анамнезі потребують постнатального спостереження (залежно від типу перинатального результату): патоморфологічне дослідження плаценти, УЗД моніторинг новонародженого (серце, мозок, УЗД черевної порожнини), біохімія крові, протеїнограма, TORCH, вірусологія або аутопсія.

Мета роботи – ознайомлення медичної спільноти з принципами діагностичних алгоритмів та акушерської і перинатальної тактики при неімунному набряку плода, а також аналіз клінічних ознак, ультразвукового моніторингу та результатів вагітності у 14 випадках неімунного набряку плода, що виникав у другій половині вагітності.

Purpose – acquaintance of the medical community with the diagnosis and treatment of non-immune hydrops as well as the analysis of clinical features, ultrasound monitoring and perinatal outcomes of 14 cases of non-immune fetal hydrops onset in a second half of pregnancy.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріалом для дослідження були публікації, знайдені в базах даних Scopus, Web of Science Core Collection та PubMed за період 2009–2020 рр., та аналітичний звіт власної серії з 14 випадків неімунного набряку плода (НІНП) різного походження. Протягом 2005–2020 рр. у відділенні ультразвукової діагностики Харківської обласної лікарні з обласним перинатальним центром НІНП був діагностований у 14 вагітних жінок у другій половині вагітності. Описані клінічні особливості, надані зображення УЗД та допплерографічного моніторингу, вивчені перинатальні/постнатальні наслідки (рис. 1–12).

Критеріями включення до дослідження була наявність ультразвукових ознак різних форм неімунного набряку плода. Критеріями невключення до дослідження були ознаки імунного набряку (сенсибілізована вагітність).

Дослідження проводили відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), згідно з Директивою Європейського Співтовариства 86/609 про участь людини у біомедичних дослідженнях та наказом Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23 вересня 2009 р. Пацієнти дали свою усвідомлену згоду на участь у дослідженні, яка була затверджена Комісією з ультразвукової діагностики відділення ультразвукової діагностики Харківської обласної лікарні.

MATERIALS AND METHODS

The material for the study were publications and results of clinical trials found in the databases Scopus, Web of Science Core Collection and PubMed for the period 2009–2020 and the analytic report of the own series of 14 cases of non-immune hydrops fetalis (NIHF) of various origins. During the period of 2005–2020 under the supervision in the Ultrasound Department of Kharkiv regional hospital with regional perinatal center there were 14 pregnant women with NIHF diagnosed in a second half of pregnancy. Clinical features are described, ultrasound images and Doppler monitoring are given, perinatal/postnatal results are studied (Fig. 1–12).

The criteria for inclusion in the study were the presence of ultrasound signs of various forms of non-immune fetal edema. Criteria for non-inclusion in the study were signs of immune edema (sensibilised pregnancy).

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of scientific medical research with human participation (1964–2008), European Community Directive 86/609 on human participation in biomedical research, and the order of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated September 23, 2009. Patients gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the Ultrasound Commission of the Ultrasound Department of Kharkiv regional hospital.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

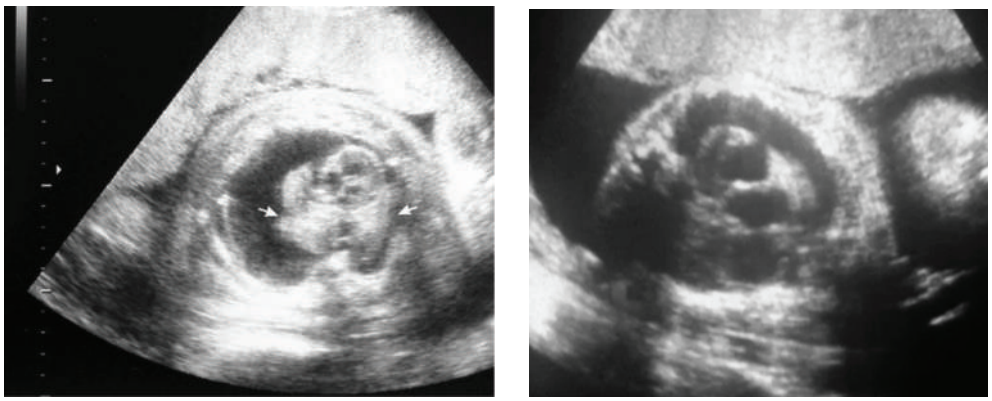
Вивчені випадки мали різні причини: аномалії легенів плода (секвестрація); вроджена діафрагмальна грижа (ВДГ); внутрішньоутробні внутрішньочеревні спайки; меконеальний перитоніт; ФФТС та гідропсис реципієнта (2); передчасне закриття артеріальної протоки, надшлуночкова тахікардія плода (SVT) (2); бульозний епідермоліз, пов'заний з мегацистом та гідронефрозом; атрезія кишківника; В-19-парвовірусна внутрішньоутробна інфекція; послідовність акінезії плода. Один випадок розцінювали як ідіопатичний транзиторний гідропс.

Проведено аналіз клінічних ознак, ультразвукового моніторингу та результатів вагітності у 14 випадках неімунного набряку плода, що виникли у другій половині вагітності.

RESULTS AND DISCUSSION

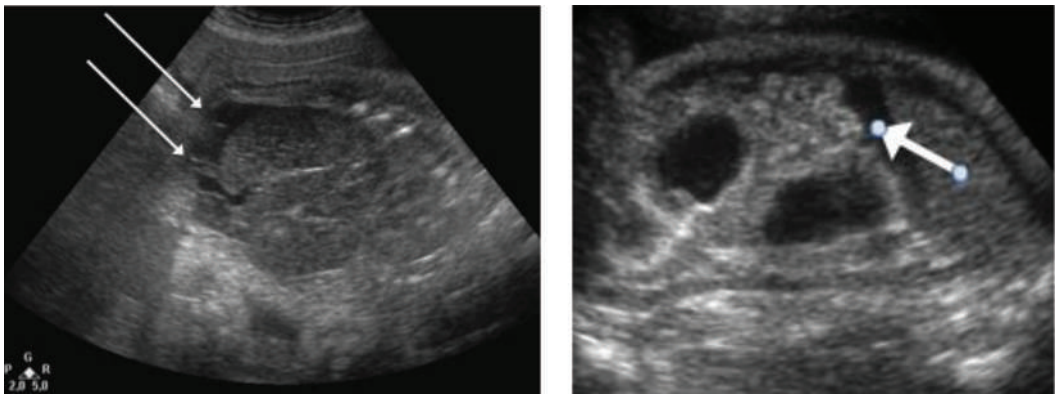
The studied cases have had various causes: fetal lung abnormalities (sequestration); congenital diaphragmatic hernia (CDH); intrauterine intraabdominal adhesions; meconeal peritonitis; TTTS and recipient's hydrops (2); premature closure of the ductus arteriosus, fetal supraventricular tachycardia (SVT) (2); epidermolysis bullosa, associated with megacystis and hydronephrosis; atresia of the intestine; B19-parvovirus intrauterine infection; the sequence of fetal akinesia. One case was regarded as idiopathic transient hydrops.

The analysis of clinical features, ultrasound monitoring and pregnancy outcomes of 14 cases of non-immune fetal hydrops developed in the second half of pregnancy was carried out.



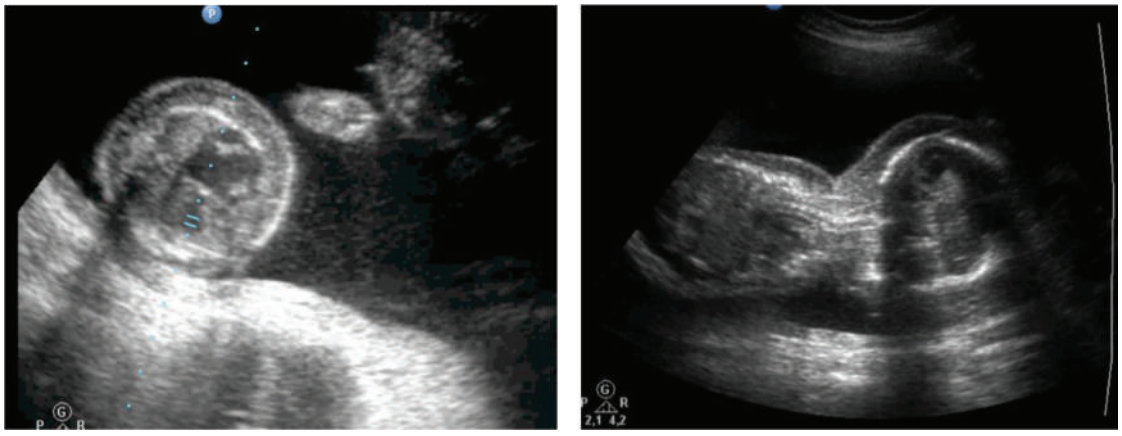
(1) (2)

Рис. 1. Випадки 1 і 2. НІНП на тлі аномалій грудної порожнини.
(1) 26 тижнів, екстралобальна секвестрація легенів, набряк, ателектаз легенів, дихальний дистрес, рання смерть новонародженого. (2) 25 тижнів, ВДГ, рання неонатальна смерть
Fig. 1. Cases 1 and 2. NIHF on the background of chest cavity anomalies.
(1) 26 GW, extralobar lung sequestration, hydrops, pulmonary atelectasis, respiratory distress, early neonatal death.
(2) 25 GW, CDH, early neonatal death



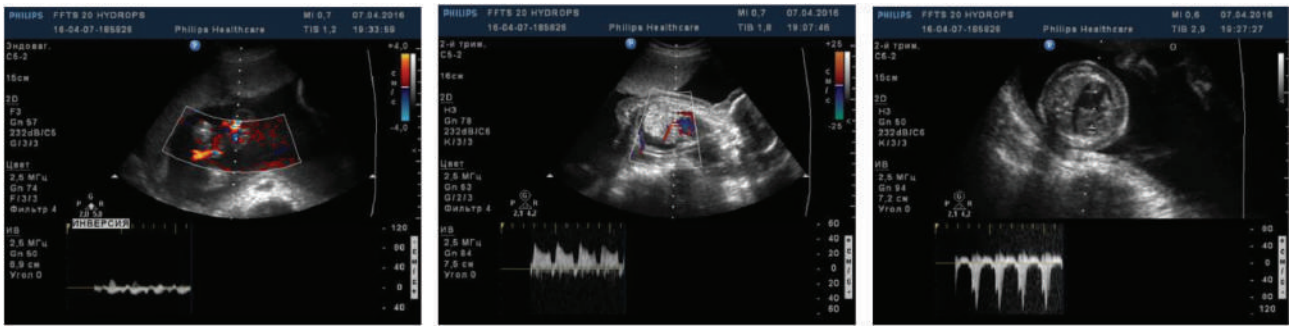
(1) (2)

Рис. 2. Випадки 3 і 4. (1) 35 тижнів, ВІЛ-інфекція у матері, внутрішньоутробна інфекція, внутрішньоутробний сепсис, внутрішньочеревна спайка плода (стрілки), антенатальна смерть.
(2) 30 тижнів, кишкова непрохідність плода, перфорація кишківника, меконеальний перитоніт, набряк, кальцифікати (стрілка), хірургія після народження, одужання
Fig. 2. Cases 3 and 4. (1) 35 GW, maternal HIV infection, intrauterine infection, intrauterine sepsis, fetal intra-abdominal adhesion (arrows), antenatal death.
(2) 30 GW, intestinal obstruction of the fetus, intestinal perforation, meconeal peritonitis, hydrops, calicifications (arrow), postnatal surgery, recovery



(1) (2)

Рис. 3. Випадок 5. 21 тиждень, плід-реципієнт ФФТС, НІНП, серцева недостатність плода.
(1), (2) Підшкірний набряк
Fig. 3. Case 5. 21 GW, TTTS recipient twin, NIHF, fetal heart failure.
(1), (2) Subcutaneous edema

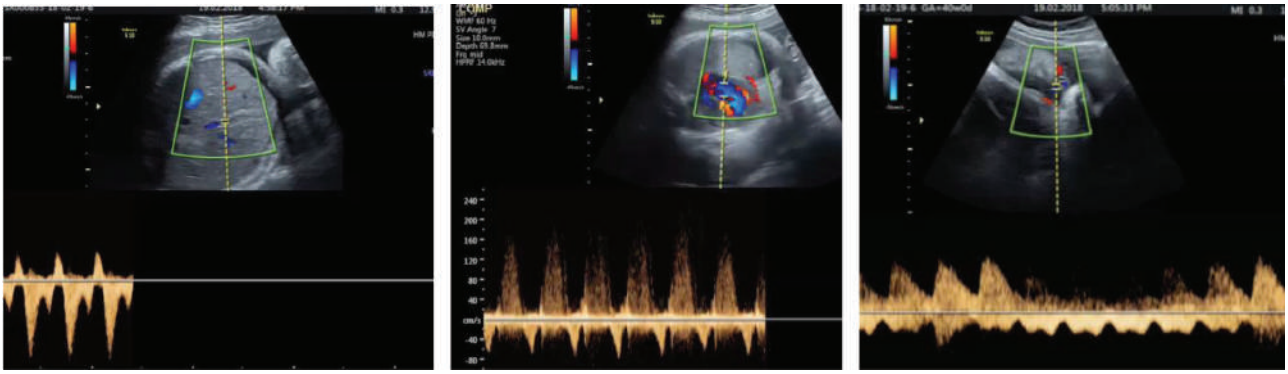


(3) (4) (5)

Рис. 3. Випадок 5. 21 тиждень, плід-реципієнт ФФТС, НІНП, серцева недостатність плода.
(3) Трифазна пульсація вени пуповини. (4) А-реверсна хвиля венозного протока.
(5) Діастолічна дисфункція міокарда, зменшення викиду шлуночків. Антенатальна смерть через 5 днів
Fig. 3. Case 5. 21 GW, TTTS recipient twin, NIHF, fetal heart failure.
(3) Three-phase pulsation of the umbilical vein. (4) A-reverse wave of the duct venous.
(5) Diastolic myocardial dysfunction, decreased ventricular ejection. Antenatal death in 5 days

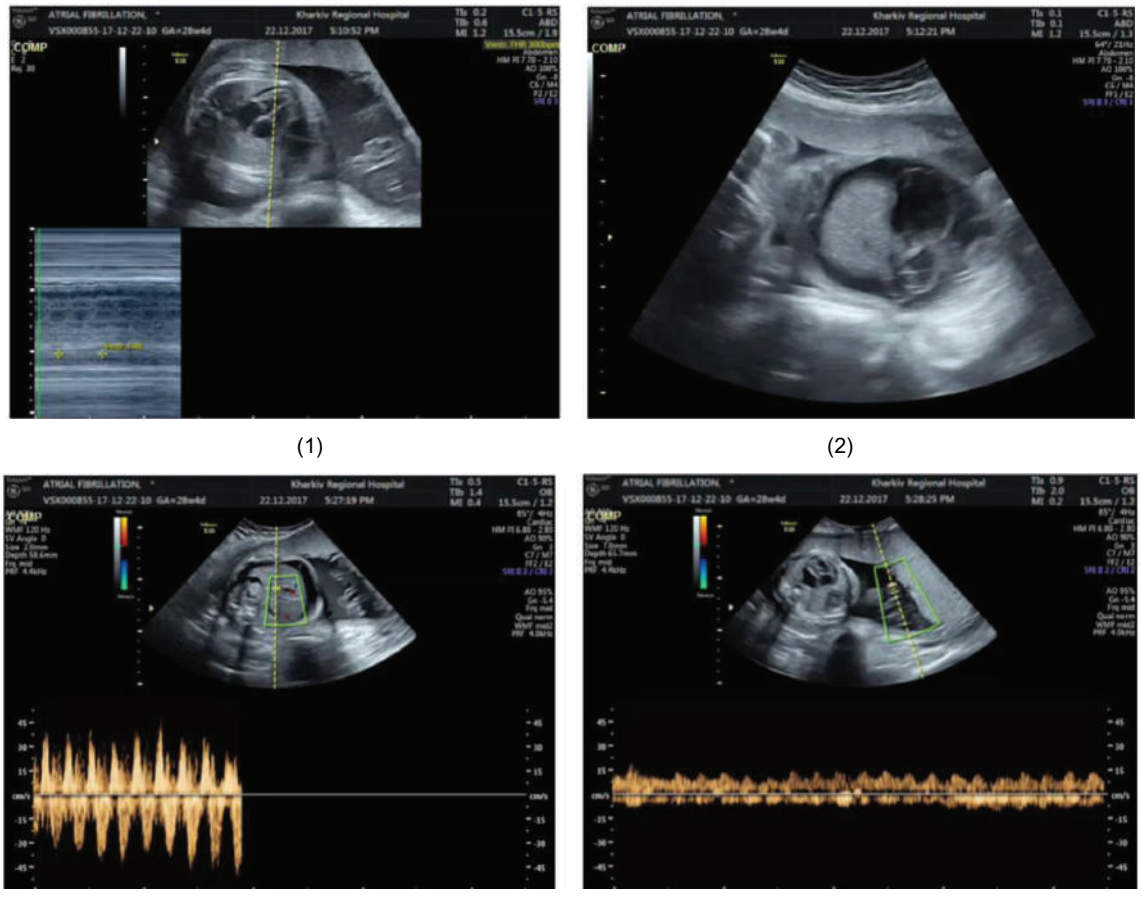


(1) (2)



(3) (4) (5)

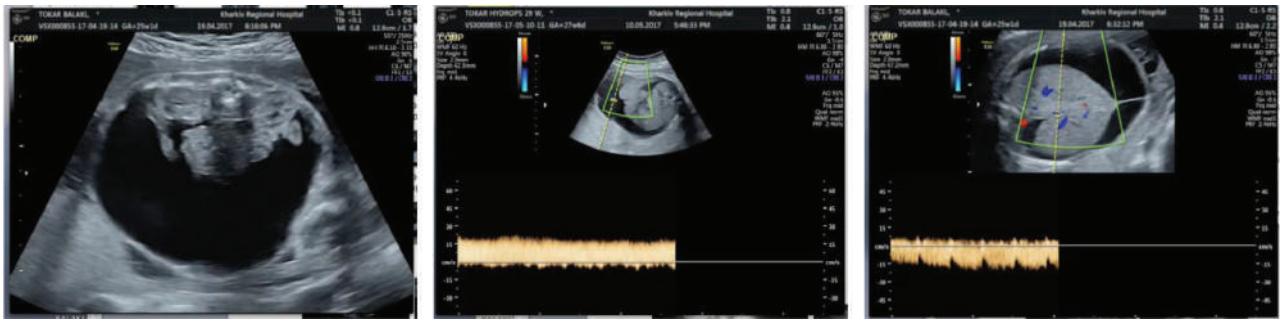
Рис. 4. Випадок 6. Внутрішньоутробне закриття артеріальної протоки.
37 тижнів, серцева недостатність плода, НІНП.
(1), (2) Гіпертрофія міокарда, гідроперикард, гідроторакс, кардіомегалія.
(3) А-реверс венозної протоки. (4) Голосистолічна трикуспідальна регургітація.
(5) Двофазна пульсація вени пуповини. Терміновий Кесарів розтин, одужання
Fig. 4. Case 6. Intrauterine closure of ductus arteriosus. 37 GW, fetal heart failure NIFH.
(1), (2) Myocardial hypertrophy, hydropericard, hydrothorax, cardiomegaly.
(3) A-reverse flow in ductus venous. (4) Holosystolic tricuspid regurgitation.
(5) Biphasic pulsation of the umbilical vein. Urgent Cesarean section, recovery



(1) (2)

(3) (4)

Рис. 5. Випадок 7. 28 тижнів, суправентрикулярна тахікардія.
(1) FHR (серцеві скорочення плода) 300 ударів/хв. (2) Гострий набряк плода.
(3), (4) Інтерпретація допплерограм венозної протоки та артерії пуповини неможлива через надзвичайно високу FHR.
Терміновий Кесарів розтин після курсу антенатальних стероїдів, пароксизми тахікардії
у новонародженого, постнатальна антиаритмічна терапія, стабілізація, сприятливий результат
Fig. 5. Case 7. 28 GW, supraventricular tachycardia.
(1) FHR 300 bpm. (2) Severe hydrops fetalis. (3), (4) Interpretation of ductus venosus and umbilical artery Doppler
is inpossible due to extremely high FHR. Urgent Cesarean section after a course of antenatal steroids,
paroxysms of tachycardia in a newborn, postnatal antiarrhythmic therapy, stabilization, favorable outcome



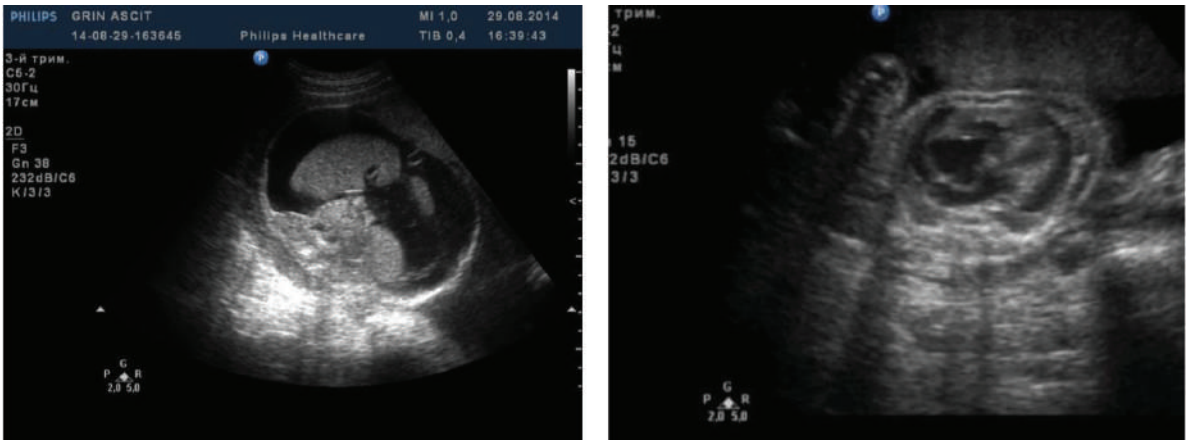
(1) (2) (3)

Рис. 6. Випадок 8. Набряк плода з нижньою сечовою обструкцією, вроджений бульозний епідермоліз.
(1) 25 тижнів, гострий асцит, нормальна структура нирок плода.
(2), (3) Нормальні показники венозної допплерографії (вена пуповини, венозна протока)
виключає серцево-судинну дисфункцію в патогенезі набряку
Fig. 6. Case 8. Hydrops fetalis with lower urinary obstruction, congenital epidermolysis bullosa.
(1) 25 GW, severe ascites, normal fetal kidney structure.
(2), (3) Normal venous Doppler ultrasound (umbilical vein, ductus venous)
exclude cardiovascular dysfunction in the pathogenesis of hydrops

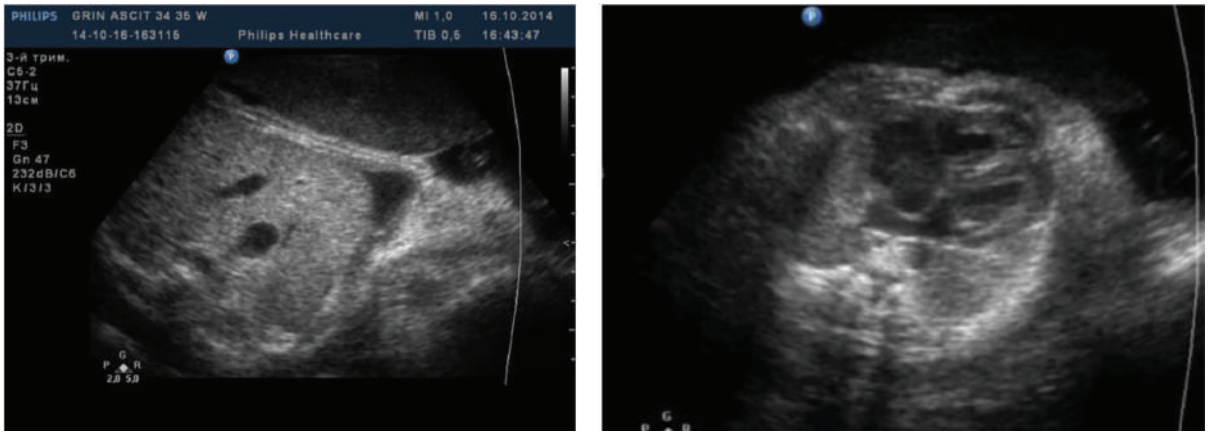


(4) (5) (6)

Рис. 6. Випадок 8. Набряк плода з нижньою сечовою обструкцією, вроджений бульозний епідермоліз.
(4), (5) 28 тижнів, мегацист, гідронефроз. (6) Фотографія новонародженого, вогнищевий бульозний епідермоліз.
Дитина прожила 1 місяць
Fig. 6. Case 8. Hydrops fetalis with lower urinary obstruction, congenital epidermolysis bullosa.
(4), (5) 28 GW, megacystis, hydronephrosis. (6) Photo of a newborn, focal epidermolysis bullosa. The child lived for1 month



(1) (2)



(3) (4)

Рис. 7. Випадок 9. Спонтанна резолюція ідіопатичного набряку плода. Кардіомегалія.
Нормальні показники допплер-моніторингів. (1), (2) 29 тижнів, гострий набряк.
(3), (4) 35 тижнів, залишковий набряк. Сприятливий постнатальний результат
Fig. 7. Case 9. Spontaneously resolved fetal idiopathic hydrops. Cardiomegaly.
Normal complex Doppler monitoring. (1), (2) 29 GW, severe hydrops.
(3), (4) 35 GW, residual hydrops. Favorable postnatal outcome

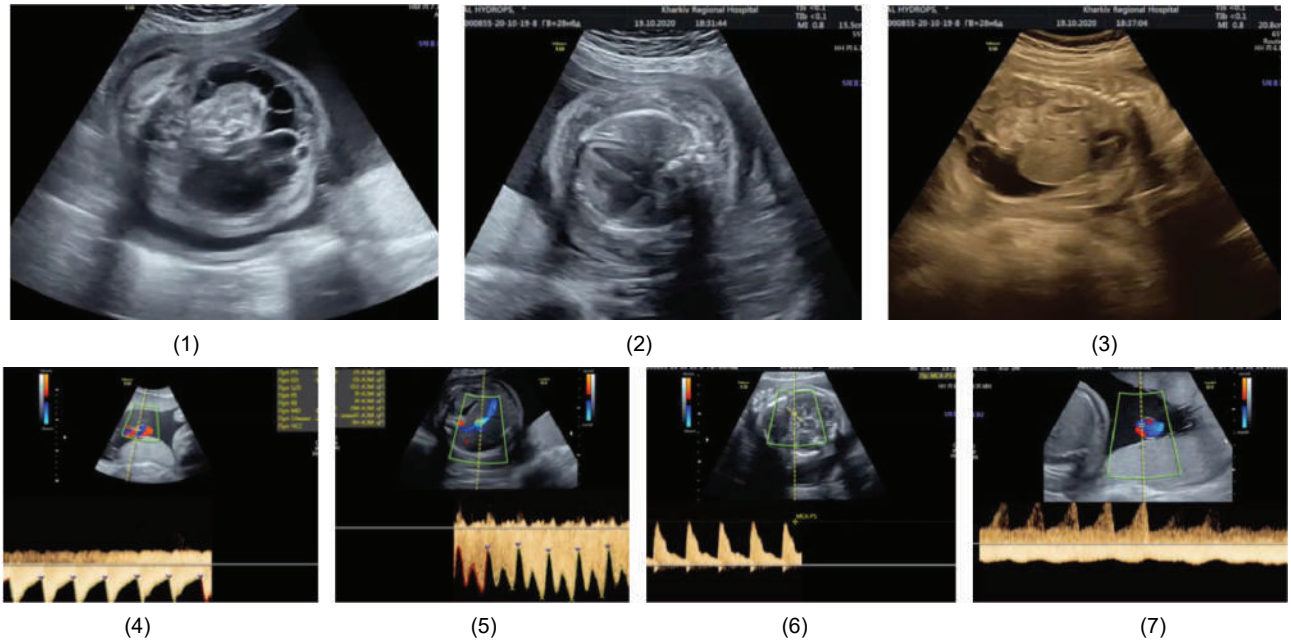


Рис. 8. Випадок 10. Вагітність із низьким ризиком. Атрезія кишківника плода. (1)–(3) 29 тижнів, набряк плода зі значним підшкірним набряком. Меконеальний перитоніт, адгезія черевної порожнини. (4)–(7) Нормальний допплер артерії пуповини, аномальний допплер вени пуповини (висока резистентність венозної протоки, пульсація вени пуповини). За 4 дні набряк зник. Передчасні пологи на 34-му тижні, дитина прожила менше 2 тижнів, незважаючи на спробу хірургічного лікування

Fig. 8. Case 10. Low risk pregnancy. Fetal intestinal atresia. (1)–(3) 29 GW, fetal hydrops with significant subcutaneous edema. meconeal peritonitis, abdominal adhesion. (4)–(7) Normal umbilical artery Doppler abnormal venous Doppler (high resistance of the ductus venosus, pulsation of the umbilical vein). In 4 days the hydrops disappeared. Premature birth at 34 GW, the child has lived less than 2 weeks despite on the attempt of surgical treatment

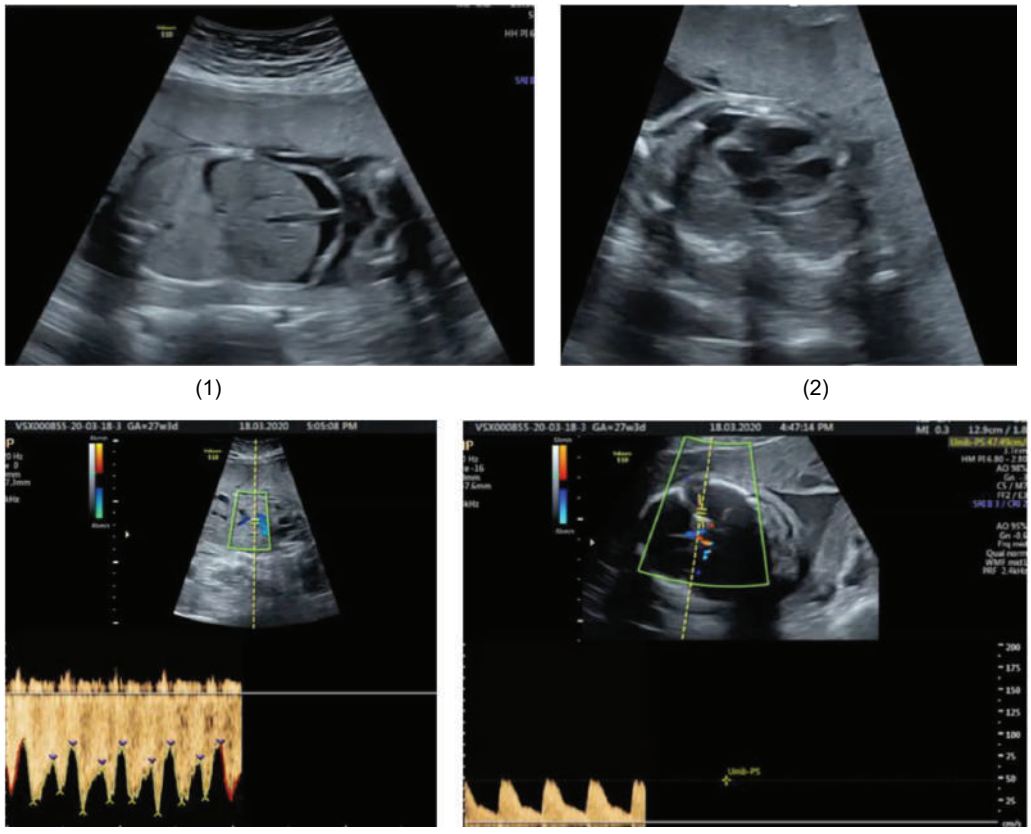


Рис. 9. Випадок 11. B-19-парвовірус та його мішені: еритроцити, міокард, плацента. Плід малої ваги для гестаційного віку: у 25 тижнів кардіомегалія, набряк (1)–(2), нормальний венозний допплер (3), PSV MCA 1,35 MoM (4) (відповідає помірній анемії). Спонтанна регресія набряку та анемії, пологи у 38 тижнів, вага 2700, сприятливий результат

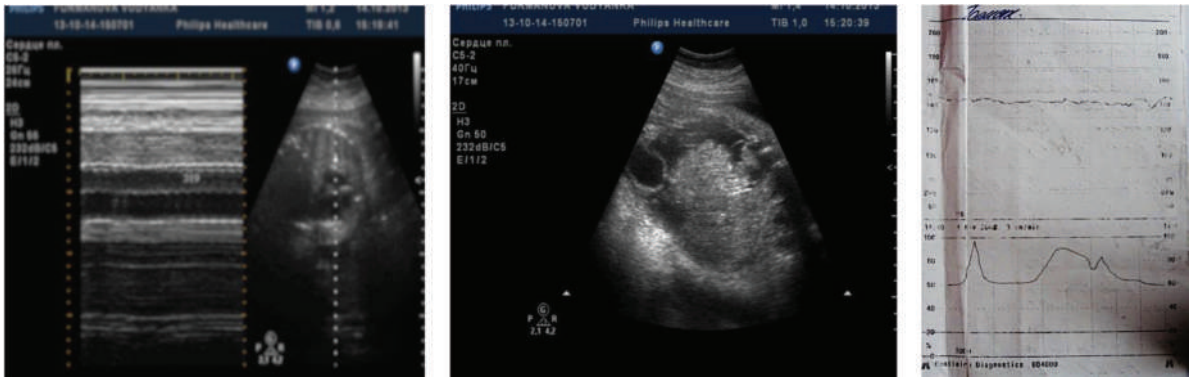
Fig. 9. Case 11. B19-Parvovirus and its targets: erythrocytes, myocardium, placenta. 25 GW, small for gestational age fetus: cardiomegaly, hydrops (1)–(2), normal venous Doppler (3), PSV MCA 1.35 MoM (4) (corresponds to mild anemia). Spontaneous regression of hydrops and anemia, birth at 38 GW, weight 2700, favorable outcome



(1) (2)

Рис. 10. Випадок 12. Послідовність деформації акінезії плода (вроджений множинний артрогрипоз з гіпоплазією легенів). НІНП був виявлений на 24 тижні, а потім за кілька днів набряк регресував. (1) Значний полігідрамніон внаслідок зменшення ковтання, меконіальний осад навколоплідних вод через порушення функції анального сфінктера. (2) Новонароджений у відділенні інтенсивної терапії. Суглобовий анкілоз. Дитина прожила 4 місяці

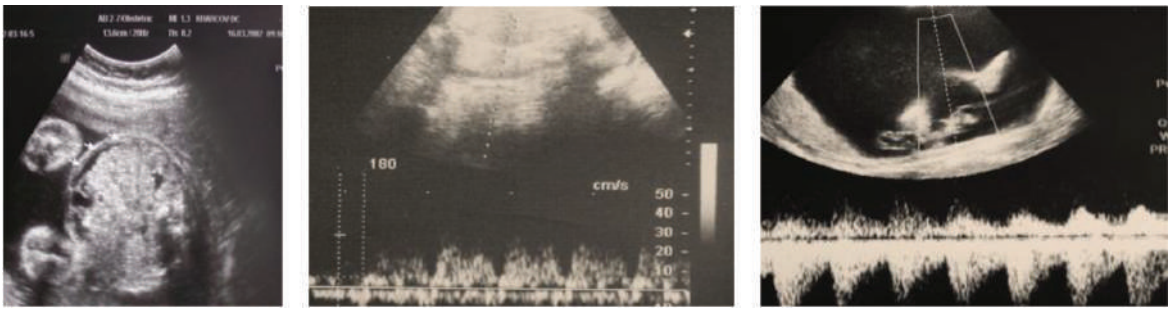
Fig. 10. Case 12. Fetal akinesia deformation sequence (arthrogryposis multiplex congenita with pulmonary hypoplasia). NIHF was detected at 24 GW, then in a few days hydrops regressed. (1) Significant polyhydramnios as a result of decreased swallowing, meconial amniotic fluid sludge due to anal sphyncter disfunction. (2) Newborn's look at ICU. Joint ankylosis. The child lived for 4 months



(1) (2) (3)

Рис. 11. Випадок 13. 37 тижнів, суправентрикулярна тахікардія плода зі структурно нормальним серцем. (1) М-режим, ЧСС 319 уд/хв. (2) Набряк. (3) Нереактивний ритм КТГ був інтерпретований як «дистрес» плода. Екстрені пологи без спроб внутрішньоутробної антиаритмічної терапії, смерть дитини за 1 годину після народження внаслідок швидко зростаючої легеневої гіпертензії

Fig. 11. Case 13. 37 GW, fetal supraventricular tachycardia with structurally normal heart. (1) M-mode, FHR 319 bpm. (2) Hydrops. (3) CTG non-reactive rhythm was interpreted as a “distress” of the fetus. Emergency delivery without attempted intrauterine antiarrhythmic therapy, death of the child in 1 hour after birth due to rapidly increasing pulmonary hypertension



(1) (2) (3)

Рис. 12. Випадок 14. 21 тиждень, ФФТС, плід-реципієнт. (1) Початковий асцит (стрілки). (2) Підвищення резистенції венозної протоки. (3) Нормальний допплер артерії матки. Внутрішньоутробна смерть настала менш ніж за 24 години після реєстрації початкового асциту

Fig. 12. Case 14. 21 GW, TTTS, recipient fetus. (1) Initial ascites (arrows). (2) Ductus venous increased resistance. (3) Normal uterine artery Doppler. Intrauterine death occurred less than in 24 hours after registration of initial ascites

6 з 14 плодів мали структурно-анатомічні дефекти (легенева секвестрація, вроджена діафрагмальна грижа, міастенія гравіс, мегацист та гідронефроз, бульозний епідермоліз, меконієвий перитоніт, атрезія кишківника). Рівень смертності (включно перинатальні втрати та смерть немовлят) досяг 9/14 випадків (64,2%): 3 антенатальні, 4 неонатальні, 2 випадки малюкових втрат). Хірургічне лікування проведено 2 новонародженим. 5 новонароджених мали сприятливий клінічний постнатальний результат. У 2 випадках спостерігали захворювання з повною регресією набряку (парвовірус-В-19 та ідіопатичний НІНП). Повне відновлення плода (спонтанна регресія набряку без погіршення та патологічних наслідків) спостерігалося в 1 випадку.

Терміни виявлення симптомів набряку плода за допомогою УЗД у досліджуваних серіях варіювали від 21 до 37 гестаційних тижнів. Транзиторний характер набряку (регресія з подальшим розвитком вагітності) спостерігався у п'яти випадках. Подальша смерть плода, новонародженого чи немовляти, незважаючи на повну регресію антенатального набряку, сталася у двох випадках. У 11/14 плодів, навіть з тяжким неімунним набряком, нормальна рухова активність плода зберігалася. Усі три випадки, що супроводжувалися набряком шкіри, мали летальні наслідки. Розширений класичний біофізичний профіль плода з бальною оцінкою показаний при НІНП із тахіаритмією, коли допплерографічний моніторинг неможливий.

Можливість надзвичайно несприятливого подальшого результату для плода, незважаючи на регресію набряку, слід враховувати ще на пренатальній консультації. Кількість рідини, знайденої в третіх просторах, не має прямого впливу на результат і проміжок часу до загибелі плода. Навіть при мінімальному обсязі асцитичної рідини незабаром може настати смерть плода.

Виражене зниження серцево-судинного профілю є провісником неминучої смерті плода і є сигналом до зміни акушерської та перинатальної тактики, особливо якщо плід досягає відповідного терміну вагітності.

6/14 fetuses had structural anatomical defects (lung sequestration, CDH, myasthenia gravis, megacystis and hydronephrosis, epidermolysis bullosa, meconium peritonitis, intestinal atresia). Mortality rate (including perinatal and infant losses) was as high as 9/14 cases (64.2%): 3 of antenatal, 4 of neonatal, 2 of infant death). Surgical treatment was performed on 2 newborns. 5 newborns had apparently a favorable clinical postnatal outcome. In 2 cases, spontaneous resolution with complete regression of hydrops was observed (parvovirus-B19 and idiopathic NIHF). Complete recovery of fetus (spontaneous regression of hydrops without any deterioration and pathological consequences) was observed in 1 case.

The timing of or detection of fetal hydrops symptoms by ultrasound in the studied series varied from 21 to 37 gestational weeks. The transient nature of hydrops (regression with further development of pregnancy) was observed in 5 cases. The subsequent death of the fetus, newborn or infant, despite the complete regression of antenatal hydrops, occurred in 2 cases. In 11/14 fetuses, even with severe non-immune oedema, normal fetal motor activity was preserved. All 3 cases accompanied with skin oedema had lethal outcomes. An expanded classical fetal biophysical profile with scoring is indicated at NIHF with SVT, when Doppler monitoring is impossible.

The possibility of an extremely adverse further outcome for the fetus, despite on the regression of hydrops should be taken into consideration at prenatal counselling. The amount of fluid found in the third spaces has no direct impact on the outcome and the time interval before the fetal demise. Even with a minimal volume of ascitic fluid, fetal death may occur soon.

A pronounced decrease of the cardiovascular profile is a predictor of imminent fetal death and serves as a signal for a change of obstetric and perinatal tactics, especially if the fetus achieves the appropriate gestational maturity.

ВИСНОВКИ

Антенатальний ультразвуковий моніторинг плода з НІНП ґрунтується на оцінці пікової систолічної швидкості у середній мозковій артерії, венозної протоки, вени пуповини, атріовентрикулярного потоку. За результатами дослідження було виявлено, що серцево-судинний профіль плода з НІНП порушується раніше, а профіль плаценти та артеріальна допплерографія – пізніше. Звичайна допплерографія артерії пуповини не виключає можливості несприятливого результату, зокрема внутрішньоутробну загибель плода. Розширений моніторинг допплерографії необхідний у випадках НІНП. Усі новонароджені з НІНП у дородовому анамнезі потребують постнатального спостереження.

CONCLUSIONS

Antenatal ultrasound monitoring of fetus with NIHF is based on the assessment of PSV CMA, ductus venous, umbilical vein, atrioventricular flow. According to the results of the study, it was revealed that the cardiovascular profile of the fetus with NIHF is disturbed earlier, and the placental profile and arterial Doppler-later. Normal umbilical artery Doppler do not exclude the possibility of an adverse outcome, including intrauterine fetal demise. Extended Doppler monitoring is essential at NIHF. All neonates with NIHF in an antenatal anamnesis require postnatal follow-up.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bellini C., Hennekam R. C., Fulcheri E. et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *American journal of medical genetics.* 2009. Vol. 149A, № 5. P. 844–851. DOI: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32655
2. Dempsey E., Homfray T., Simpson J.M., Jeffery S., Mansour S., Ostergaard P. Fetal hydrops – a review and a clinical approach to identifying the cause. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2020. Vol. 8. P. 51–66. DOI: https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1719827

REFERENCES

1. Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *American journal of medical genetics.* 2009;149A(5):844–51. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32655
2. Dempsey E, Homfray T, Simpson JM, Jeffery S, Mansour S, Ostergaard P. Fetal hydrops – a review and a clinical approach to identifying the cause. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2020;8:51–66. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1719827

3. Desilets V., Audibert F., Wilson R. D., Senikas V. Investigation and management of nonimmune fetal hydrops. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada.* 2013. Vol. 35, № 10. P. 923–936. DOI: https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30816-1
4. Lockwood C.J., Julien S. Nonimmune hydrops fetalis. In: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. URL: https://www.uptodate.com
5. Steurer M. A., Peyvandi S., Baer R. J., MacKenzie T., Li B. C. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *The Journal of pediatrics.* 2017. Vol. 187. P. 182–188.e3. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.025
6. Santo S., Mansour S., Thilaganathan B., Homfray T., Papageorghiou A. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenatal diagnosis.* 2011. Vol. 31(2). P. 186–195. DOI: https://doi.org/10.1002/pd.2677
7. Braun T., Brauer M., Fuchs I., Czernik C., Dudenhausen J. W., Henrich W., Sarioglu N. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal diagnosis and therapy.* 2010. Vol. 27(4). P. 191–203. DOI: https://doi.org/10.1159/000305096
8. Mardy A. H., Chetty S. P., Norton M. E., Sparks T. N. A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenatal diagnosis.* 2019. Vol. 39(9). P. 732–750. DOI: https://doi.org/10.1002/pd.5479
9. Wieczorek A., Hernandez-Robles J., Ewing L., Leshko J., Luther S., Huhta J. Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2008. Vol. 31(3). P. 284–288. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.5177
10. Derderian S. C., Jeanty C., Fleck S. R., Cheng L. S., Peyvandi S. et al. The many faces of hydrops. *Journal of pediatric surgery.* 2015. Vol. 50(1). P. 50–54. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.027
11. Сафонова И. Н. Беременность высокого риска: эхографические мониторинги. *Медицина Украины.* 2019. Т. 3. 246 с.
12. Norton M. E., Chauhan S. P., Dashe J. S. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2015. Vol. 212(2). P. 127–139. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.018

3. Desilets V, Audibert F, Wilson RD, Senikas V. Investigation and management of nonimmune fetal hydrops. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada.* 2013;35(10):923–36. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30816-1
4. Lockwood CJ, Julien S. Nonimmune hydrops fetalis. In: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (In English). URL: https://www.uptodate.com
5. Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ, MacKenzie T, Li BC. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *The Journal of pediatrics.* 2017;187:182–8.e3. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.025
6. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, Homfray T, Papageorghiou A. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenatal diagnosis.* 2011;31(2):186–95. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/pd.2677
7. Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, Dudenhausen JW, Henrich W, Sarioglu N. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal diagnosis and therapy.* 2010;27(4):191–203. (In English). DOI: https://doi.org/10.1159/000305096
8. Mardy AH, Chetty SP, Norton ME, Sparks TN. A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenatal diagnosis.* 2019;39(9):732–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/pd.5479
9. Wieczorek A, Hernandez-Robles J, Ewing L, Leshko J, Luther S, Huhta J. Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2008;31(3):284–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/uog.5177
10. Derderian SC, Jeanty C, Fleck SR, Cheng LS, Peyvandi S et al. The many faces of hydrops. *Journal of pediatric surgery.* 2015;50(1):50–4. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.027
11. Safonova IN. High-risk pregnancy: echographic monitoring. *Medicine of Ukraine*. 2019;3:246. (In Russian).
12. Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(2):127–39. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.018

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи відносно низьку популяційну частоту та гетерогенне походження такої аномалії, як неімунний набряк плода, а також з огляду на обмеження одноцентрового досвіду, можна вважати важливими подальші публікації серій випадків з вивченням діагностичних особливостей, в тому числі із застосуванням сучасних молекулярно-генетичних тестів. Аналіз індивідуальних перинатальних результатів у таких серіях є важливим з позицій оптимізації надання вагітній та її родині адекватних пренатальних консультацій щодо прогнозування клінічних наслідків.

Prospects for further research

Taking into consideration the relatively low population frequency and heterogeneous origin of such abnormality as non-immune fetal hydrops, as well as the limitations of the single-center experience, further publications of case series along with the studying diagnostic features, including modern molecular genetic tests, can be considered as an essential. Analysis of individual perinatal outcomes in such series is important from the perspective of optimizing the prenatal consulting a pregnant woman and her family to predict clinical consequences.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сафонова Інесса Миколаївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри радіології Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України; вул. Кирпичова, буд. 2, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: inessa7799@gmail.com
тел.: +38 (050) 522-59-89
Внесок автора: *збір клінічного матеріалу та ехографічних зображень.*

Шармазанова Олена Петрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри радіології Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Safonova Inessa Mykolayivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Radiology Department, Naval-Scientific Medical Institute of Kharkiv National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 2, Kyrpychova Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: inessa7799@gmail.com
tel.: +38 (050) 522-59-89
Author's contribution: *collecting the clinical material and sonographic images.*

Sharmazanova Olena Petrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiology Department of Naval-Scientific Medical Institute of Kharkiv National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of

освіти і науки України; вул. Кирпичова, буд. 2, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: olena.sharm@gmail.com
тел.: + 38 (097) 615-60-36

Внесок автора: *участь у обробці первинного матеріалу, огляд літературних джерел, оформлення певних частин тексту публікації.*

Бортний Микола Олександрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри рентгенології та дитячої рентгенології Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: bortnyid@gmail.com
тел.: +38 (067) 581-88-23

Внесок автора: *участь у обробці первинного матеріалу, огляд літературних джерел, оформлення певних частин тексту публікації*

Шаповалова Вікторія Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України; вул. Кирпичова, буд. 2, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: vikshap75@gmail.com
тел.: +38 (067) 862-04-34

Внесок автора: *участь у обробці первинного матеріалу, огляд літературних джерел, оформлення певних частин тексту публікації*

Ukraine; 2, Kyrpychova Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: olena.sharm@gmail.com
tel.: + 38 (097) 615-60-36

Author's contribution: *participation in processing the primary material, literature sources review, preparing certain paragraphs of the article.*

Bortnyi Mykola Olexandrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Radiology and Pediatric Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail : bortnyid@gmail.com
tel.: +38 (067) 581-88-23

Author's contribution: *participation in processing the primary material, literature sources review, preparing certain paragraphs of the article.*

Shapovalova Viktoria Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Radiology Department of Naval-Scientific Medical Institute of Kharkiv National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 2, Kyrpychova Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: vikshap75@gmail.com
tel.: +38 (067) 862-04-34

Author's contribution: *participation in processing the primary material, literature sources review, preparing certain paragraphs of the article*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 10.02.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 14.06.20211	Прийнято до друку *Accepted for printing* 21.07.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 116–124 ISSN 2708-7166 (Print)
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):116–124 ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.116-124
УДК: 616-07+615.837+616.127+616.11-002

Мультимодальна візуалізація і клінічне значення ізольованої вродженої відсутности перикарда

Коморовський Р.Р.[1,2], ORCID: 0000-0002-0288-4132, e-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua
Паламарчук Ю.О.[3], ORCID: 0000-0003-4204-6712, e-mail: yuriy.palamarchuk@radiolog.medcenter.lviv.ua
Лубкович О.І.[2], ORCID: 0000-0003-3252-9489, e-mail: multysono@gmail.com
Паламар Т.О.[1], ORCID: 0000-0001-5581-1204, e-mail: palamarstr@ukr.net
Гладких Ф.В.[4], ORCID: 0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
[1]Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна
[2]Медичний центр «Мультисоно», Тернопіль, Україна
[3]Медичний центр Святої Параскеви, Львів, Україна
[4]Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Multimodality imaging and clinical significance of isolated congenital absence of the pericardium

Komorovsky R.R.[1,2], ORCID: 0000-0002-0288-4132, e-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua
Palamarchuk Yu.O.[3], ORCID: 0000-0003-4204-6712, e-mail: yuriy.palamarchuk@radiolog.medcenter.lviv.ua
Lubkovych O.I.[2], ORCID: 0000-0003-3252-9489, e-mail: multysono@gmail.com
Palamar T.O.[1], ORCID: 0000-0001-5581-1204, e-mail: palamarstr@ukr.net
Hladkykh F.V.[4], ORCID: 0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
[1]I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine
[2]«Multysono» Medical Center, Ternopil, Ukraine
[3]St. Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine
[4]State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вроджена відсутність перикарда; мультимодальна візуалізація.

Для кореспонденції:

Коморовський Роман Ростиславович
Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кафедра внутрішньої медицини № 2;
Майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, Україна, 46001;
e-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua

© Коморовський Р.Р., Паламарчук Ю.О., Лубкович О.І., Паламар Т.О., Гладких Ф.В., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вроджена відсутність перикарда є рідкісною аномалією з варіабельними та неспецифічними клінічними проявами. Поширеність цієї патології у популяції приблизно 0,0001 – 0,044% і майже втричі частіше спостерігається серед чоловіків. Справжня поширеність, з урахуванням безсимптомних і недіагностованих випадків, проте, може бути більшою.
Мета роботи – висвітлення ехокардіографічних та томографічних ознак ізольованої вродженої відсутности перикарда.
Матеріали та методи. Пацієнтка М., вік 42 роки. При ехокардіографії виявилось неможливим отримати стандартні ехо-зображення із типових ехокардіографічних підходів через відсутність ехо-вікна. Магнітно-резонансна томографія та комп'ютерна томографія серця виявили виражену ліворотацію серця та підтвердили найчастіший варіант вродженої відсутності перикарда – повну лівобічну відсутність перикарда.
Результати та їх обговорення. Наведений випадок ілюструє неспецифічність клінічної симптоматики у пацієнтів із вродженою відсутністю перикарда. Електрокардіограма виявила відхилення осі серця вправо, блокаду правої ніжки пучка Гіса, недостатнє наростання зубця R у прекардіальних відведеннях. На рентгенограмі органів грудної клітки у передньо-задній проекції виявляють виражене зміщення силуету серця вліво без девіяції трахеї, видовжений рівний лівий контур серця та неможливість окреслення правого контуру, що свідчить про ліворотацію серця. Ехокардіографія виявляє незвичайну орієнтацію серця в грудній клітці, а саме, зміщення серця (особливо, апікальних сегментів) вліво і дозаду. При правобічній і двобічній відсутності перикарда праві камери дійсно можуть бути розширеними, іноді спостерігається парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки, виражена недостатність тристулкового клапана, а також гойдання верхівки серця. Магнітно-резонансна томографія та комп'ютерна томографія серця дозволяє виявити зміщення серця у ліву половину грудної клітки зі спрямуванням верхівки серця дозаду, інтерпозицію легеневої тканини між висхідною аортою та стовбуром легеневої артерії.
Висновки. Вроджена відсутність перикарда є рідкісною патологією, у зв'язку із чим вона може бути проблемною для діагностики, а іноді залишається і недіагностованою. Поєднання ехокардіографії з магнітно-резонансною томографією та/або комп'ютерною томографією дозволяє точно діагностувати вроджену відсутність перикарда та оцінити пов'язані із нею ризики. Більшість пацієнтів із повними однобічними або двобічними варіантами вродженої відсутности перикарда мають сприятливий прогноз і не потребують лікування.

Для цитування:

Коморовський Р.Р., Паламарчук Ю.О., Лубкович О.І., Паламар Т.О., Гладких Ф.В. Мультимодальна візуалізація і клінічне значення ізольованої вродженої відсутности перикарда. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. 29. № 3. С. 116–124. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.116-124

Key words:

congenital absence of the pericardium; multimodality imaging.

For correspondence:

Komorovsky Roman Rostyslavovych
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Internal Medicine №2;
1, Majdan Voli, Ternopil, Ukraine, 46001;
e-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua

© Komorovsky R.R., Palamarchuk Yu.O., Lubkovych O.I., Palamar T.O., Hladkykh F.V., 2021

ABSTRACT

Background. Congenital absence of the pericardium is a rare anomaly characterized by variable and non-specific clinical manifestations. The prevalence of this pathology in the population is approximately 0.0001 – 0.044% and it is almost three times more common in men. However, the real prevalence, including asymptomatic and undiagnosed cases, may be higher.
Purpose – highlighting the echocardiographic and tomographic signs of isolated congenital absence of the pericardium.
Materials and methods. A 42-year-old patient M. Echocardiography did not permit to obtain standard echo images via typical echocardiographic approaches due to poor acoustic window. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the heart revealed marked left heart rotation and confirmed the most common variant of congenital absence of the pericardium, that is complete left-sided absence pericardial agenesis.
Results. The presented case illustrates the non-specificity of clinical symptoms in patients with congenital absence of the pericardium. The electrocardiogram of the patient showed right axis deviation, right bundle branch block, poor R wave progression in the precordial leads. Chest X-ray in the anterior-posterior projection typically shows a pronounced displacement of cardiac silhouette to the left without deviation of the trachea, elongated left border of the heart and inability to delineate the right border, indicating left heart rotation. Echocardiography revealed an unusual orientation of the heart in the chest, i.e. the displacement of the heart (particularly, of the apical segments) to the left and backwards. In cases when the pericardium is absent on the right and on both sides, the right ventricle can indeed be enlarged, sometimes there is a paradoxical motion of the interventricular septum, severe tricuspid regurgitation as well as the swinging motion of the cardiac apex. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the heart enable detection of the displacement of the heart to the left half of the chest with cardiac apex directed backwards, the interposition of lung tissue between the ascending aorta and the pulmonary artery trunk.
Conclusions. Congenital absence of the pericardium is a rare pathology and thus it can be challenging in terms of diagnosis, while sometimes it remains undiagnosed. The combination of echocardiography with magnetic resonance imaging and/or computed tomography allows to accurately diagnose congenital absence of the pericardium and assess the risks associated with it. Most patients with complete unilateral or bilateral congenital absence of the pericardium have a favorable prognosis and do not require treatment.

For citation:

Komorovsky RR, Palamarchuk YuO, Lubkovych OI, Palamar TO, Hladkykh FV. Multimodality imaging and clinical significance of isolated congenital absence of the pericardium. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(3):116–124. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.116-124

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря». Номер державної реєстрації: 0118U000361, прикладна, термін виконання: 2018–2023 р., керівник – доктор медичних наук, професор Сміян С.І.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned interdepartmental research project of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine which is «A comprehensive approach to symptom control, immediate and long-term prognosis of patients with comorbidities in the clinic of internal medicine and in family practice». State registration number: 0118U000361, applied, period for performance: 2018–2023, supervised by Doctor of Medical Sciences, Professor S.I. Smiyan.

ВСТУП

Вроджена відсутність перикарда (син. – аґенезія перикарда) є рідкісною аномалією з варіабельними та неспецифічними клінічними проявами. Ця патологія за МКХ-10 класифікується як I31.9 – хвороби перикарда (неуточнені), а за класифікацією рідкісних хвороб

INTRODUCTION

Congenital absence of the pericardium (syn. pericardial agenesis) is a rare anomaly characterized by variable and non-specific clinical manifestations. In accordance with ICD-10, this pathology is classified as I31.9 – pericardial diseases (unspecified), and according to the classification

серцево-судинної системи в останньому перегляді (Краків, 2018), мабуть, належить до класу VIII – некласифіковані рідкісні серцево-судинні хвороби [1]. Вроджена відсутність перикарда (ВВП) має поширеність у популяції приблизно 0,0001 – 0,044% і майже втричі частіше спостерігається серед чоловіків. Справжня поширеність, з урахуванням безсимптомних і недіагностованих випадків, проте, може бути більшою [2, 3].

Вважається, що вперше ВВП описав анатом Матео Реальдо Коломбо (лат. Matthaeus Realdus Columbus) із Падуї ще у 1559 році [2, 4]. З ембріологічної точки зору ВВП зумовлена порушенням розвитку плевроперикардіальних мембран [5]. Так, на п'ятому тижні ембріонального розвитку плевральна та перикардіальна порожнини повинні розмежуватися шляхом формування правої та лівої плевроперикарідальних складок: передчасна атрофія лівої або правої кардинальної вени (протоки Кюв'є [Cuvier]), ймовірно, спричиняє порушення кровопостачання і, відповідно, мальформацію правої або лівої плевроперикардіальної складки, що згодом проявляється як іпсилатеральний перикардіальний дефект [5]. Найчастіше спостерігається повна лівобічна відсутність перикарда (70%), далі, у порядку зменшення частоти, йдуть повна правобічна відсутність перикарда (17%), повна двобічна відсутність перикарда (9%) і вкрай рідко зустрічається часткова правобічна або лівобічна відсутність перикарда (3–4%) [2, 3, 6]. Останній варіант, хоч і найменш поширений, але найчастіше асоціюється із грізними ускладненнями ВВП, такими як герніяція і странґуляція камер серця (найчастіше – вушок передсердь, а також самих передсердь і ділянок шлуночків), компресія маґістральних судин і коронарних артерій [7]. Інші варіанти переважно безсимптомні і виявляються як випадкові знахідки. Іноді пацієнти звертаються з неспецифічними симптомами, найчастіше, з атиповим болем у грудній клітці [8–10], а також – із задишкою [11, 12], головокружінням [4, 12, 13], неритмічним серцебиттям [13], пресинкопальними станами [14]. Зрідка пацієнти скаржаться на значне посилення задишки у положенні лежачи на правому або лівому боці (трепопное). Іноді причиною звернення пацієнтів є випадково виявлені зміни на рентґеноґрамі органів грудної клітки (найчастіше – виражене зміщення серця вліво без явних причин) або неспецифічні зміни на ЕКГ.

ВВП здебільшого є спорадичною ізольованою аномалією, але може поєднуватись із іншими вадами розвитку, зокрема, дефектами міжпередсердної перегородки, атрезією трикуспідального клапана, бронхоґенними кістами, деформаціями грудної клітки (pectus excavatum). ВВП також може бути складовою спектра проявів рідкісних вроджених синдромів, таких як ВАТЕР (VATER) – синдром (Вертебральна патологія, Атрезія ануса, Трахео-Езофаґеальна нориця, Ренальна дисплазія) або синдром Палістера – Кіліана (Pallister – Killian), відомий також як тетрасомія 12p [11].

Мета роботи – висвітлення ехокардіографічних та томографічних ознак ізольованої вродженої відсутности перикарда.

of rare diseases of the cardiovascular system in the last revision (Krakow, 2018), it apparently belongs to class VIII, i.e. unclassified rare cardiovascular diseases [1]. The prevalence of this pathology in the population is approximately 0.0001 – 0.044% and it is almost three times more common in men. However, the real prevalence, including asymptomatic and undiagnosed cases, may be higher [2, 3].

Congenital absence of the pericardium (CAP) is believed to be initially described in 1559 by Matteo Realdo Colombo (latin – Matthaeus Realdus Columbus), an anatomist from Padua [2, 4]. From the embryological point of view, CAP results from impaired development of pleuropericardial membranes [5]. Thus, on week 5 of embryonic development, the pleural and pericardial cavities should be separated by the formation of right and left pleuropericardial folds: premature atrophy of the left or right cardinal vein (Cuvier duct) is likely to cause impaired blood supply and, consequently, malformation of the right or left pleuropericardial fold later manifesting in the form of ipsilateral pericardial defect [5]. Most cases are characterized by a complete absence of the pericardium on the left (70%), then, in descending order of frequency, there is a complete absence of the pericardium on the left (17%), a complete bilateral absence of the pericardium (9%) and, extremely rare, partial absence of the pericardium on the right or on the left (3–4%) [2, 3, 6]. The latter type, although being the least common, is most often associated with severe CAP complications, such as herniation and strangulation of the heart chambers (most often – the atrial auricle, as well as the atria and ventricles themselves), compression of the great vessels and coronary arteries [7]. Other types are mostly asymptomatic and appear as accidental findings. Sometimes, patients are presented with non-specific symptoms, most often with atypical chest pain [8–10], as well as shortness of breath [11, 12], dizziness [4, 12, 13], arrhythmic heartbeat [13], presyncope states [14]. Occasionally, patients have significantly increased shortness of breath in lying position on the right or left side (trepopnea). Sometimes, patients seek medical advice due to the changes accidentally detected on chest X-ray (most frequently – an unexplainable pronounced displacement of the heart to the left) or non-specific ECG changes.

CAP is mostly a sporadic isolated anomaly, however, it may be associated with other malformations, especially, atrial septal defects, tricuspid valve atresia, bronchogenic cysts, chest deformities (pectus excavatum). CAP can also be a part of a spectrum of manifestations of rare congenital syndromes, such as VATER-syndrome (Vertebral pathology, Anus atresia, Tracheo-Esophageal fistula, Renal dysplasia) or Pallister – Killian syndrome, known as tetrasomy 12p [11].

Purpose – highlighting the echocardiographic and tomographic signs of isolated congenital absence of the pericardium.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Клінічний випадок

Пацієнтка М., віком 42 роки, скерована для проведення ехокардіографії в рамках обстеження з приводу неспецифічного болю в грудній клітці (сильне поколю-

Case report

A 42-year-old patient M. was referred for echocardiography within the examination for non-specific chest pain (severe tingling when changing body position for a long

вання при зміні положення тіла протягом тривалого часу). У повсякденному житті пацієнтка – селянка, яка багато працює в полі і на городі, а також регулярно їздить на сезонні роботи за кордон (збирати полуницю). Надана електрокардіограма – в межах норми. При ехокардіоґрафії виявилось неможливим отримати стандартні ехо-зображення із типових ехокардіографічних підходів через відсутність ехо-вікна. Практично неможливою була візуалізація лівого шлуночка у положенні пацієнтки на лівому боці із парастернального підходу (рис. 1), також проблемно було отримати апікальні зображення зі звичайного доступу (рис. 2), і лише при зміщенні датчика дозаду, до lin. axillaris post. у положенні пацієнтки лежачи на спині, вдалося отримати належні апікальні зображення (рис. 3).

Окрім вираженої лівокардії, асоційованої серцевої патології у пацієнтки виявлено не було. Відтак з підозрою на вроджену відсутність перикарда пацієнтку скеровано на МРТ-обстеження серця (без контрастування) та низькодозове КТ (без контрастування) для уточнення анатомії серця та прилеглих структур. МРТ і КТ серця виявили виражену ліворотацію серця та підтвердили лівобічну відсутність перикарда (рис. 4, а, б).

time). In everyday life, the patient is a countrywoman working a lot in the field and in the vegetable garden, along with regular going abroad for seasonal work (picking strawberries). Echocardiography did not permit to obtain standard echo images via typical echocardiographic approaches due to poor acoustic window. It was almost impossible to visualize the left ventricle in left recumbent position of the patient from the parasternal approach (Fig. 1), it was also difficult to obtain apical images from the standard approach (Fig. 2), and only when moving the transducer back to lin. axillaris post. in the supine position of the patient, it was possible to obtain the appropriate apical images (Fig. 3).

Except for pronounced levocardia, no associated cardiac pathology was detected in the patient. Therefore, with the suspicion of congenital absence of the pericardium, the patient was referred for cardiac MRI (without contrast) and low-dose CT (without contrast) to clarify the anatomy of the heart and surrounding structures. MRI and CT of the heart showed a pronounced left heart rotation and confirmed the left-sided absence of the pericardium (Fig. 4 [a, b]).

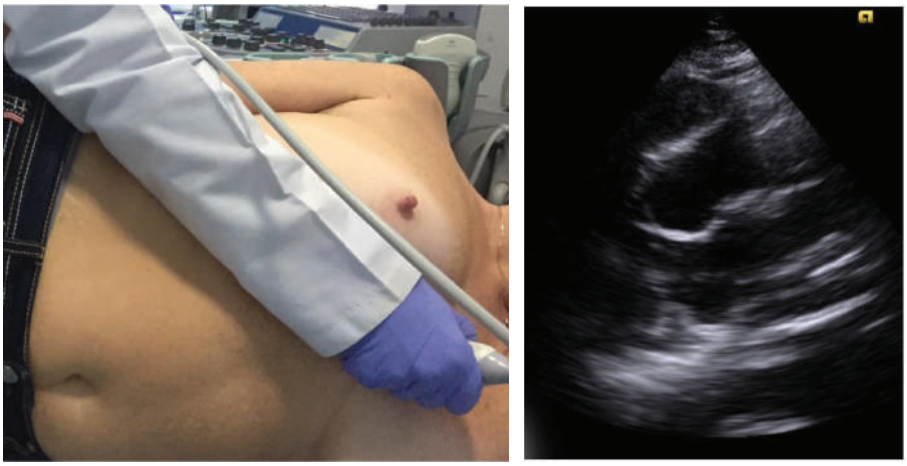


Рис. 1. Спроба візуалізації серця з лівого парастернального підходу:
неможливо візуалізувати лівий шлуночок у зв'язку з ротацією серця верхівкою латерально і дозаду
Fig. 1. Attempt to obtain a view from the left parasternal approach:
it is impossible to visualize the left ventricle due to the lateral and posterior rotation of the heart apex

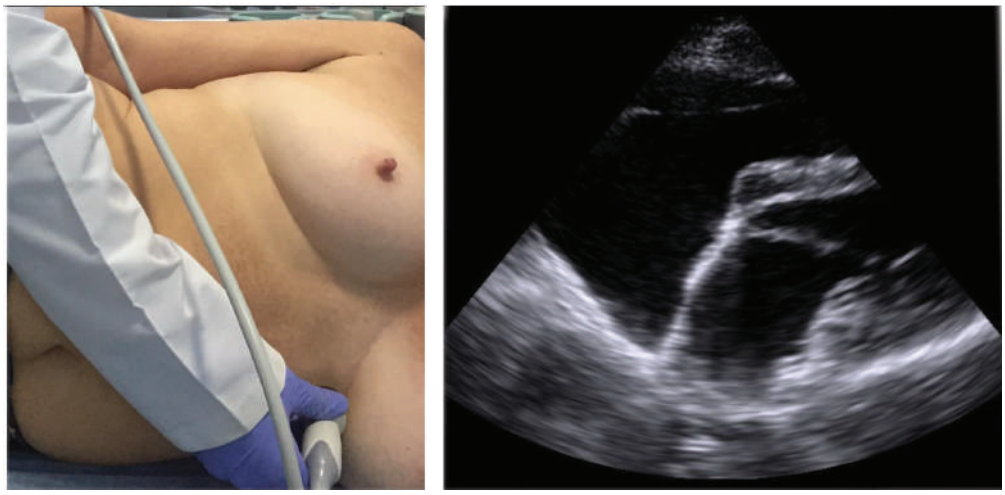


Рис. 2. Спроба візуалізації з апікального підходу:
атипове чотирикамерне зображення серця у зв'язку з його ротацією верхівкою латерально і дозаду
Fig. 2. Attempt to obtain an image from the apical approach:
atypical four-chamber view of the heart due to lateral and posterior rotation of its apex

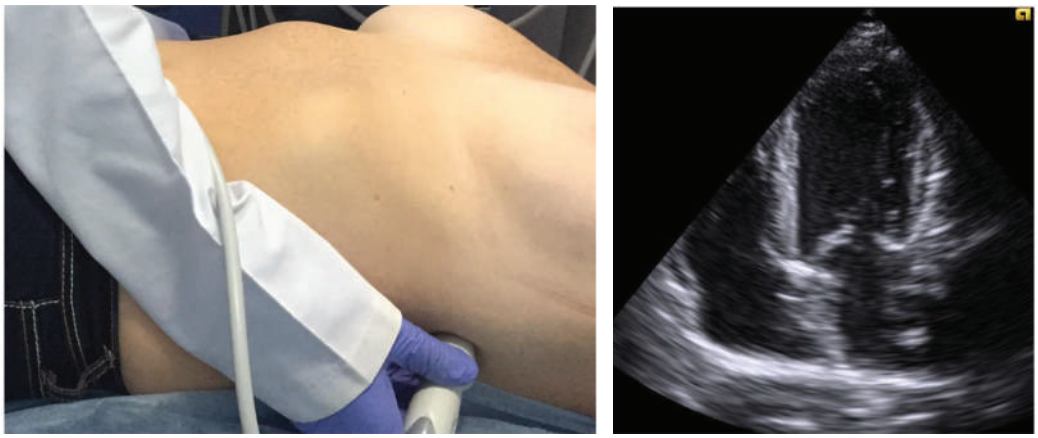
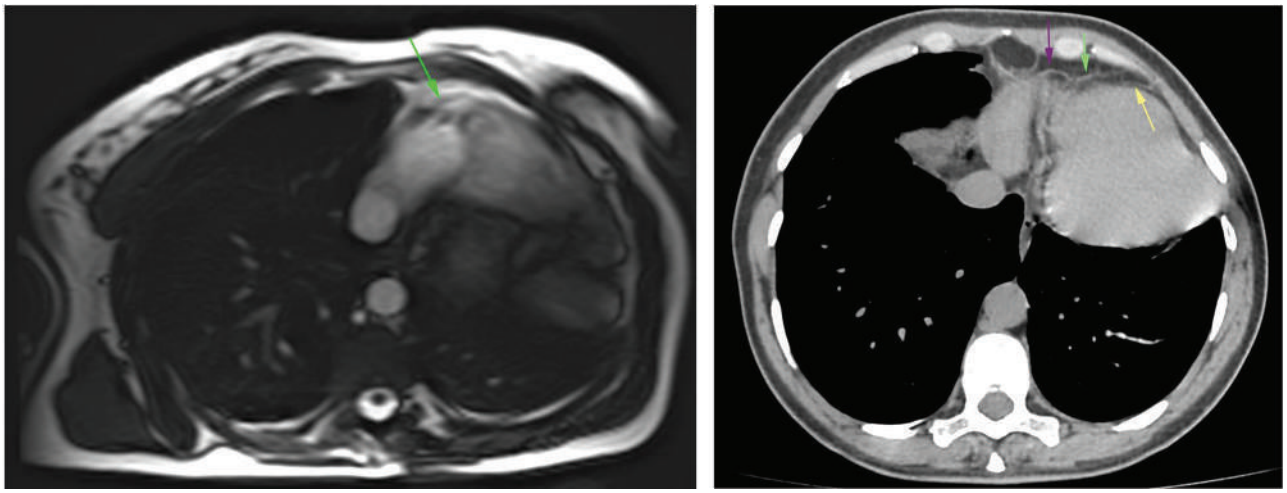


Рис. 3. Візуалізація чотирикамерного зображення при зміщенні датчика до задньої аксилярної лінії
Fig. 3. Obtaining a four-chamber view when the transducer is shifted to the posterior axillary line



а/a б/b

Рис. 4. МРТ серця (а) і КТ серця (б), що демонструють виражену ротацію серця вліво і дозаду, зумовлену вродженою відсутністю перикарда. Елементи перикарда присутні справа (стрілки)
Fig. 4. MRI of the heart (a) and CT of the heart (b), showing a pronounced rotation of the heart to the left and backwards, resulting from congenital absence of the pericardium. The pericardium elements are present on the right (arrows)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наведений випадок ілюструє неспецифічність клінічної симптоматики у пацієнтів із ВВП. Атипові болі в грудній клітці початково розцінювались як болі вертеброґенного характеру, зумовлені тяжкою працею в полі, проте в світлі діагностованої лівобічної відсутности перикарда неможливо виключити і справді «серцевого» компоненту симптомів. ЕКГ-зміни у пацієнтки були неспецифічними (рис. 5) і зіставленими з раніше описаними в літературі змінами: нерідко на ЕКГ у таких пацієнтів виявляють блокаду правої ніжки пучка Гіса, недостатнє наростання зубця R у прекардіальних відведеннях, відхилення осі серця (вліво або вправо) [4, 6], іноді – виражені підйоми точки J у латеральних відведеннях [14].

На рентгенограмі органів грудної клітки у передньозадній проекції виявляють виражене зміщення силуету серця вліво без девіяції трахеї, видовжений рівний лівий контур серця та неможливість окреслення правого контуру, що свідчить про ліворотацію серця [4]. Однак, як засвідчує цей випадок, а також дані літератури [4, 10], у реальній клінічній практиці рентґенологічним змінам не завжди надають належного значення. Ехокардіоґрафія виявляє незвичайну орієнтацію серця в грудній клітці, а саме, зміщення серця (особливо,

RESULTS AND DISCUSSION

The case under study exemplifies the non-specificity of clinical symptoms in patients with CAP. Atypical chest pain was initially interpreted as vertebrogenic pain caused by hard work in the field, however, in view of the diagnosed absence of the pericardium on the left, it was impossible to exclude a truly «cardiac» component of symptoms. ECG changes in the patient were non-specific (Fig. 5) and consistent with the changes previously described in literature: right bundle branch block, poor R wave progression in precordial leads, left or right heart axis deviation [4,6], sometimes – prominent J-points in the chest lateral leads [14].

Chest X-ray in the anterior-posterior projection shows a pronounced displacement of cardiac silhouette to the left without deviation of the trachea, elongated smooth left border of the heart, and the inability to delineate the right border, indicating left heart rotation [4]. However, as evidenced by this case, as well as by the literature data [4, 10], in real-world clinical practice radiological changes are not always given due importance. Echocardiography reveals an unusual orientation of the heart in the chest, i.e. the displacement of the heart (apical segments, in particular) to the left and back. At the same

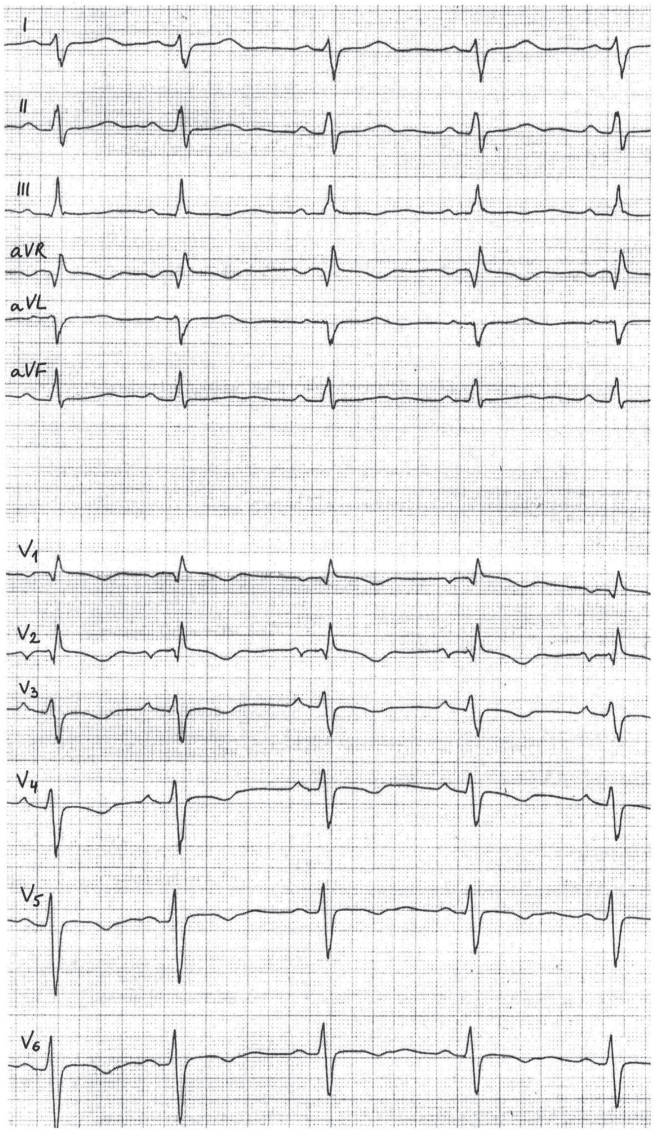


Рис. 5. ЕКГ пацієнтки, на якому видно відхилення осі серця вправо, неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса (комплекси rsR' у V1–V2), недостатнє наростання зубця R у прекардіальних відведеннях (комплекси типу rS у V3–V6) та неспецифічні порушення реполяризації
Fig. 5. ECG of the patient showing right axis deviation, incomplete right bundle branch block (rsR' complexes in V1–V2), poor R wave progression in the precordial leads (rS complexes in V3–V6) and nonspecific repolarization abnormalities

апікальних сегментів) вліво і дозаду. При цьому іноді може помилково видаватися, що праві камери розширені (рис. 2). При правобічній і двобічній відсутності перикарда праві камери дійсно можуть бути розширеними, іноді спостерігається парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки, виражена недостатність тристулкового клапана, а також гойдання (swinging motion) верхівки серця. Kim та співавт. [15] обґрунтували доцільність зміни положення пацієнта для ехокардіоґрафічної діагностики лівобічної або двобічної відсутности перикарда.

Khayata та співавт. [16] і Xu та співавт. [4] запропонували систематичний підхід до ведення хворих із ВВП. Для підтвердження діагнозу ВВП необхідно МРТ і/або КТ обстеження. В обох випадках довенне введення контрасту не є обов'язковим. За допомогою цих методів, окрім браку тканини перикарда, виявляють зміщення серця у ліву половину грудної клітки зі спрямуванням верхівки серця дозаду, інтерпозицію легеневої тканини між висхідною аортою та стовбуром легеневої артерії. Крім того, КТ дозволяє достовірно

time, sometimes it can seem by mistake that the right chambers are dilated (Fig. 2). In case of right-sided and bilateral absence of the pericardium, the right ventricle can indeed be dilated, sometimes there is a paradoxical motion of the interventricular septum, severe insufficiency of the tricuspid valve, as well as swinging motion of the heart apex. Kim et al. [15] proposed the change of the patient's position for echocardiographic diagnosis of left or bilateral absence of the pericardium.

Khayata et al. [16] and Xu et al. [4] suggested a systematic approach to the management of CAP patients. MRI and/or CT scans are required to confirm the diagnosis of CAP. In both cases, contrast enhancement is not required. These techniques, in addition to the lack of pericardial tissue, may detect the displacement of the heart to the left of the chest with the direction of the heart apex backward, the interposition of lung tissue between the ascending aorta and the pulmonary artery trunk. In addition, CT makes it possible to reliably exclude alternative causes of heart displacement to the left (e.g., atelectasis, pulmonary hypoplasia).

виключити альтернативні причини зміщення серця вліво (ателектаз, гіпоплазія легені).

В описаному випадку у пацієнтки виявлено найчастіший варіант ВВП, а саме, повну лівобічну відсутність перикарда. Цей варіант асоціюється зі сприятливим прогнозом, відповідно, стосовно пацієнтки було обрано тактику спостереження. При невеликих симптомних часткових дефектах, при яких зростає ризик потенційно смертельних ускладнень (странґуляції камер серця, компресії великих судин краєм перикарда) доцільно розглянути можливість хірургічного лікування, варіанти якого включають перикардіопластику, хірургічне розширення дефекту перикарда шляхом резекції перикарда або перикардектомію [5, 6, 16].

In the case under study, the patient had the most common CAP type, i.e., complete absence of the pericardium on the left. This type is associated with a favorable prognosis, respectively; in relation to the patient, the monitoring approach was chosen. In case of small symptomatic partial defects associated with increasing risk of potentially fatal complications (strangulation of the heart chambers, compression of large vessels by the pericardium), it is advisable to consider surgical treatment, the options of which include pericardioplasty, surgical expansion of the pericardial defect by resection of the pericardium, pericardiectomy [5, 6, 16].

ВИСНОВКИ

1. Вроджена відсутність перикарда є рідкісною патологією, у зв'язку з чим вона може бути проблемною для діагностики, а іноді залишається і недіагностованою.

2. Поєднання ехокардіографії з МРТ і/або КТ дозволяє точно діагностувати вроджену відсутність перикарда та оцінити пов'язані із нею ризики.

3. Більшість пацієнтів із повними однобічними або двобічними варіантами вродженої відсутності перикарда мають сприятливий прогноз і не потребують лікування.

CONCLUSIONS

1. Congenital absence of the pericardium is a rare pathology which is difficult to diagnose and sometimes remains undiagnosed.

2. The combination of echocardiography with MRI and/or CT scans make it possible to accurately diagnose congenital absence of the pericardium and to assess the associated risks.

3. Most patients with complete unilateral or bilateral congenital absence of the pericardium have a favorable prognosis and do not require treatment.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Podolec P., Matusik P.T. New clinical classification of rare cardiovascular diseases and disorders: relevance for cardiovascular research. *Cardiovascular research*. 2019. Vol. 115. P. e77–e79. DOI: https://doi.org/10.1093/cvr/cvz142
2. Cipriani A., Brunetti G., Bernardinello V., Baritussio A. Congenital pericardial agenesis. URL: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/27/09/25/congenital-pericardial-agenesis
3. Klein A.L., Abbara S., Agler D.A., Appleton C.P., Asher C.R., Hoit B. et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality imaging of patients with pericardial disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013. Vol.26. P. 965–1012. DOI: https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.023
4. Xu B., Betancor J., Asher C., Rosario A., Klein A. Congenital absence of the pericardium: a systematic approach to diagnosis and management. *Cardiology*. 2017. Vol. 136. P. 270–278. DOI: https://doi.org/10.1159/000452441
5. Verde F., Johnson P.T., Jha S., Fishman E.K., Zimmerman S.L. Congenital absence of the pericardium and its mimics. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2013. Vol. 7. P. 11–17. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcct.2013.01.003
6. Kim H.J., Cho Y.S., Cho G.Y., Choi S.I. Congenital absence of the pericardium. *Journal of cardiovascular ultrasound.* 2014. Vol. 22. P. 36–39. DOI: https://doi.org/10.4250/jcu.2014.22.1.36
7. Ventura F., Neri M., De Stefano F., Fineschi V. Sudden cardiac death in case of undiagnosed pericardial agenesis. *Revista española de cardiología*. 2010. Vol. 63. P. 1100–1109. DOI: https://doi.org/10.1016/s1885-5857(10)70218-8
8. Gatzoulis M.A., Munk M.D., Merchant N., Van Arsdell G.S., McCrindle B.W., Webb G.D. Isolated congenital absence of the pericardium: clinical presentation, diagnosis, and management. *The Annals of thoracic surgery*. 2000. Vol. 69. P. 1209–1215. DOI: https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01552-0
9. Ignaszewski M., Baturin B., Waldman B., Peters P. Cardiac Eclipse: Congenital Absence of the Pericardium Manifesting as Atypical Chest Pain. *CASE (Philadelphia, Pa.)*. 2019. Vol. 4. P. 59–62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.case.2019.07.005
10. Ratib O., Perloff J.K., Williams W.G. Congenital complete absence of the pericardium. *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 3154–3155. DOI: https://doi.org/10.1161/hc2501.092237
11. Abbas A.E., Appleton C.P., Liu P.T., Sweeney J.P. Congenital absence of the pericardium: case presentation and review of literature. *International journal of cardiology*. 2005. Vol. 98. P. 21–25. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.021
12. Vosko I., Zhan Y., Zoghbi W.A. Snoopy's heart: a case of complete congenital absence of the pericardium. *Methodist DeBakey*

REFERENCES

1. Podolec P, Matusik PT. New clinical classification of rare cardiovascular diseases and disorders: relevance for cardiovascular research. *Cardiovascular research*. 2019;115:e77–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/cvr/cvz142
2. Cipriani A, Brunetti G, Bernardinello V, Baritussio A. Congenital pericardial agenesis. (In English). URL: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/27/09/25/congenital-pericardial-agenesis
3. Klein AL, Abbara S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality imaging of patients with pericardial disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26:965–1012. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.023
4. Xu B, Betancor J, Asher C, Rosario A, Klein A. Congenital absence of the pericardium: a systematic approach to diagnosis and management. *Cardiology*. 2017;136:270–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1159/000452441
5. Verde F, Johnson PT, Jha S, Fishman EK, Zimmerman SL. Congenital absence of the pericardium and its mimics. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography.* 2013. Vol. 7. P. 11–17. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcct.2013.01.003
6. Kim HJ, Cho YS, Cho GY, Choi SI. Congenital absence of the pericardium. *Journal of cardiovascular ultrasound.* 2014;22:36–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.4250/jcu.2014.22.1.36
7. Ventura F, Neri M, De Stefano F, Fineschi V. Sudden cardiac death in case of undiagnosed pericardial agenesis. *Revista española de cardiología*. 2010;63:1100–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s1885-5857(10)70218-8
8. Gatzoulis MA, Munk MD, Merchant N, Van Arsdell GS, McCrindle BW, Webb GD. Isolated congenital absence of the pericardium: clinical presentation, diagnosis, and management. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;69:1209–15. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01552-0
9. Ignaszewski M, Baturin B, Waldman B, Peters P. Cardiac Eclipse: Congenital Absence of the Pericardium Manifesting as Atypical Chest Pain. *CASE (Philadelphia, Pa.)*. 2019;4:59–62. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.case.2019.07.005
10. Ratib O, Perloff JK, Williams WG. Congenital complete absence of the pericardium. *Circulation.* 2001;103:3154–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.1161/hc2501.092237
11. Abbas AE, Appleton CP, Liu PT, Sweeney JP. Congenital absence of the pericardium: case presentation and review of literature. *International journal of cardiology.* 2005;98:21–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.021
12. Vosko I, Zhan Y, Zoghbi WA. Snoopy's heart: a case of complete congenital absence of the pericardium. *Methodist DeBakey*

cardiovascular journal. 2019. Vol. 15(3). P. 226–227. DOI: https://doi.org/10.14797/mdcj-15-3-226
13. Macaione F., Barison A., Pescetelli I., Pali F., Pizzino F., Terrizzi A. et al. Quantitative criteria for the diagnosis of the congenital absence of the pericardium by cardiac magnetic resonance. *European journal of radiology.* 2016. Vol. 85. P. 616–624. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.12.021
14. Rommel K-P., Paech C., Grothoff M., Hindricks G., Breithardt O-A. Abnormal ECG findings in a young patient with presyncope. *Heart*. 2014. Vol. 100. 1395 p. DOI: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305845
15. Kim M.J., Kim H.K., Jung J.H., Yoon Y.E., Kim H.L., Park J.B. et al. Echocardiographic diagnosis of total or left congenital pericardial absence with positional change. *Heart*. 2017. Vol. 103. P. 1203–1209. DOI: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310870
16. Khayata M., Alkharabsheh S., Shah N.P., Verma B.R., Gentry J.L., Summers M. et al. Case series, contemporary review and imaging guided diagnostic and management approach of congenital pericardial defects. *Open Heart.* 2020. Vol. 7. e001103 p. DOI: https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001103

cardiovascular journal. 2019;15(3):226–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.14797/mdcj-15-3-226
13. Macaione F, Barison A, Pescetelli I, Pali F, Pizzino F, Terrizzi A et al. Quantitative criteria for the diagnosis of the congenital absence of the pericardium by cardiac magnetic resonance. *European journal of radiology.* 2016;85:616–24. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.12.021
14. Rommel K-P, Paech C, Grothoff M, Hindricks G, Breithardt O-A. Abnormal ECG findings in a young patient with presyncope. *Heart*. 2014;100:1395. (In English). DOI: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305845
15. Kim MJ, Kim HK, Jung JH, Yoon YE, Kim HL, Park JB et al. Echocardiographic diagnosis of total or left congenital pericardial absence with positional change. *Heart*. 2017;103:1203–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310870
16. Khayata M, Alkharabsheh S, Shah NP, Verma BR, Gentry JL, Summers M et al. Case series, contemporary review and imaging guided diagnostic and management approach of congenital pericardial defects. *Open Heart.* 2020;7:e001103. (In English). DOI: https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001103

Перспективи подальших досліджень

Вдосконалення критеріїв діагностики ізольованої вродженої відсутності перикарда за даними ехокардіографії з магнітно-резонансною томографією та/або комп'ютерною томографією за комплексного підходу до своєчасного виявлення та лікування у клініці внутрішніх хвороб.

Prospects for further research

Improving the criteria for diagnosing isolated congenital absence of the pericardium according to echocardiography with magnetic resonance imaging and/or computed tomography via a comprehensive approach to the timely detection and treatment in internal medicine.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly acknowledge the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this study with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of materials or who sponsored research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Коморовський Роман Ростиславович – доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; Майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, Україна, 46001;
e-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua
моб.: +38 (093) 844-28-29
Внесок автора: *ідея написання роботи, збір матеріалу (клінічне та ехокардіографічне обстеження), аналіз та інтерпретація отриманих результатів, написання та коригування рукопису статті.*

Паламарчук Юрій Олександрович – завідувач радіологічного відділення медичного центру Святої Параскеви; вул. Заводська, буд. 7, м. Львів, Україна, 79019;
e-mail: yuriy.palamarchuk@radiolog.medcenter.lviv.ua,
моб.: +38 (067) 295-40-00.
Внесок автора: *збір матеріалу (КТ та МРТ обстеження), аналіз та інтерпретація отриманих результатів, коригування рукопису статті.*

Лубкович Олег Іванович – лікар ультразвукової діагностики медичного центру «Мультисоно»; вул. Федьковича, буд. 16, м. Тернопіль, Україна, 46025;
e-mail: multysono@gmail.com,
моб.: +38 (097) 981-49-77.
Внесок автора: *збір матеріалу (ультразвукове обстеження), аналіз та інтерпретація отриманих результатів, підготовка рукопису статті до друку.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Komorovsky Roman Rostyslavovych – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Internal Medicine Department No 2 of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 1, Maidan Voli, Ternopil, Ukraine, 46001;
e-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua
ph: +38 (093) 844-28-29
Author's contribution: *the idea of writing the paper, collecting material (clinical and echocardiographic examination), analysis and interpretation of the results, writing and editing the manuscript of the article.*

Palamarchuk Yurii Oleksandrovych – Head of Radiology Department of St. Paraskeva Medical Center; 7, Zavodska Str., Lviv, Ukraine, 79019;
email: yuriy.palamarchuk@radiolog.medcenter.lviv.ua
ph: +38 (067) 295-40-00
Author's contribution: *collecting material (CT and MRI study), analysis and interpretation of the results, writing and editing the manuscript of the article.*

Lubkovych Oleh Ivanovych – Ultrasonographer at Multysono Medical Center; 16, Fedkovych Str., Ternopil, Ukraine, 46025;
email: multysono@gmail.com
ph: +38 (097) 981-49-77
Author's contribution: *collecting material (US), analysis and interpretation of the results, preparing the manuscript of the article to print.*

Паламар Таміла Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини №3 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; Майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, Україна, 46001;
e-mail: palamarstr@ukr.net,
моб.: +38 (068) 515-57-45.
Внесок автора: *збір матеріалу (клінічне обстеження), аналіз літературних джерел та інтерпретація отриманих результатів, підготовка рукопису статті до друку.*

Гладких Федір Володимирович – молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72
Внесок автора: *ідея, літературний пошук, допомога у підготовці статті до друку.*

Palamar Tamila Oleksiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Internal Medicine Department No 3 of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 1, Maidan Voli, Ternopil, Ukraine, 46001;
email: palamarstr@ukr.net
ph: +38 (068) 515-57-45
Author's contribution: *collecting material (clinical check-up), analysis of the literature and interpretation of the results, preparing the manuscript of the article to print.*

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Junior Researcher of Radiation Pathology and Palliative Medicine Group of Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
ph: +38 (099) 782-78-720
Author's contribution: *idea, literature search, assisting in preparing the article to print.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 23.06.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 30.06.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 21.07.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 3. С. 125–142
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(3):125–142
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.125-142
УДК: 616.72-002-007.248

Функціональна візуалізація при захворюваннях суглобів: сучасний стан та перспективи розвитку (клінічна лекція)

Сатир М.В.[1], ORCID: 0000-0002-6278-2533, e-mail: marina-nmhc@ukr.net
Солодянникова О.І.[2], ORCID: 0000-0002-7592-1192, e-mail: oik2000@ukr.net
Новерко І.В.[1], ORCID: 0000-0001-6478-0446, e-mail: irina.noverko@gmail.com
Гальченко О.Ю.[3], ORCID: 0000-0002-0070-0600, e-mail: oleksiy.galchenko@gmail.com
[1]Державна установа «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна
[2]Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна
[3]Національний медичний університет України ім. акад. О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

Functional visualization in diseases of the joints: current status and prospects (clinical lecture)

Satyr M.V.[1], ORCID: 0000-0002-6278-2533, e-mail: marina-nmhc@ukr.net
Solodiannykova O.I.[2], ORCID: 0000-0002-7592-1192,e-mail: oik2000@ukr.net
Noverko I.V.[1], ORCID: 0000-0001-6478-0446, e-mail: irina.noverko@gmail.com
Galchenko O.Yu.[3], ORCID: 0000-0002-0070-0600, e-mail: oleksiy.galchenko@gmail.com
[1] State Organization «Institute Heart Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine
[2]National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[3]O.O. Bogomolets Ukrainian National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

опорно-руховий апарат, остеосцинтиграфія, ОФЕКТ, ОФЕКТ/КТ, трифазова ОСГ.

Для кореспонденції:

Сатир Марина Володимирівна
Державна установа «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», відділення радіонуклідної діагностики;
вул. Братиславська, буд. 5, корп. А, м. Київ, Україна, 02660;
e-mail: marina-nmhc@ukr.net

© Сатир М.В., Солодянникова О.І., Новерко І.В., Гальченко О.Ю., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Захворювання кістково-м'язової системи, зокрема суглобів, є головним фактором зниження працездатності населення в усьому світі, тому рання їх діагностика і лікування – це пріоритетний напрямок розвитку клінічної медицини. Сучасні методи ядерної медицини дозволяють значно підвищити можливості диференційної діагностики, оптимізувати лікування та покращити прогноз захворювань опорно-рухового апарату (ОРА).
Мета роботи – дослідити та узагальнити світовий досвід застосування сучасних методів остеосцинтиграфії (ОСГ) для діагностики захворювань суглобів, визначити можливості і перспективи застосування різних сцинтиграфічних режимів для ведення пацієнтів з патологією ОРА.
Матеріали і методи. Повнотекстові публікації, розміщені у базах даних Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed (переважно 2015–2021 рр.), міжнародні стандартні настанови для діагностики патології ОРА і монографії, присвячені радіонуклідним методам обстеження та гібридним технологіям візуалізації в онкології, ортопедії і травматології.
Результати та їх обговорення. У роботі розглянуто основні підходи до променевої діагностики патологічних змін суглобів та місце у ній остеосцинтиграфії. Визначено основні принципи, проаналізовано можливості та переваги різних протоколів її проведення: конвенційного планарного дослідження всього тіла, трифазової ОСГ, однофотонно-емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) та суміщеної технології з рентгенівською комп'ютерною томографією (ОФЕКТ/КТ). Визначено показання до застосування ОСГ при різних патологічних змінах ОРА. Розглянуто аспекти променевої візуалізації відповідно до патогенезу різних патологічних процесів – системних артритах, захворюваннях суглобів хребта, верхніх та нижніх кінцівок. Проаналізовано і порівняно можливості різних променевих методів діагностики та застосування різних режимів ОСГ залежно від патогенезу і локалізації уражень.
Висновки. Виконання ОСГ в трифазовому і томографічних (ОФЕКТ, ОФЕКТ/КТ) режимах значно підвищує ефективність методу для діагностики, визначення активності, стадії і поширеності патології суглобів, а також для моніторингу результатів їх лікування. Метод виявляє активні метаболічні процеси на ранній стадії у судинну, м'якотканинну та кісткову фази та визначає стан суглобів усього тіла без додаткового променевого навантаження.

Для цитування:

Сатир М.В., Солодянникова О.І., Новерко І.В., Гальченко О.Ю., Функціональна візуалізація при захворюваннях суглобів: сучасний стан та перспективи розвитку (клінічна лекція). *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. 29. № 3. С. 125–142. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.125-142

Key words:

musculoskeletal system, osteoscintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 3-phase osteoscintigraphy.

For correspondence:

Satyr Maryna Volodymyrivna
State Organization «Institute Heart Ministry of Health of Ukraine», department of nuclear medicine;
5A, Bratyslavska Str., Kyiv, Ukraine, 02660;
e-mail: marina-nmhc@ukr.net

© *Satyr M.V., Solodiannykova O.I., Noverko I.V., Galchenko O.Yu., 2021*

ABSTRACT

Background. Diseases of the musculoskeletal system (MSS), in particular diseases of joints, are a leading factor for reducing the work ability of the population all around the world. The early diagnosis and treatment for them is a high priority task for clinical medicine. Modern nuclear medicine methods can significantly increase the possibilities in differential diagnostics, optimize treatment and improve the prognosis of diseases of the musculoskeletal system (MOP).
Purpose – to study and generalize the world experience of application of modern methods of osteoscintigraphy (OSG) for diagnostics of joints diseases, to define possibilities and prospects of various scintigraphic acquisitions for investigation patients with MSS pathology.
Materials and methods. Full-text publications in the databases Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed (mostly 2015–2021), international standard guidelines for the diagnosis of MSS pathology and monographs for radionuclide examination methods and hybrid imaging technologies in oncology, orthopedics and traumatology.
Results. We received the main approaches for radiological diagnostics of pathological changes in joints and the abilities of osteoscintigraphy. We defined the main principles and analyzed the possibilities and advantages of different nuclear medicine protocols: conventional planar examination of the whole body, 3-phase OSG, single-photon emission computed tomography (SPECT) and combined technology with X-ray computed tomography (SPECT/CT). Indications for the use of OSG in various pathological changes of ORA have been determined. We considered different patterns of radiation imaging according to the pathogenesis of various pathological processes – systemic arthritis, diseases of the joints of the spine, upper and lower extremities. The possibilities of different radiological methods for diagnosing and application of different modes of OSG depending on the pathogenesis and localization of lesions were analyzed and compared.
Conclusions. Performing 3-phase OSG and tomographic modes (SPECT, SPECT/CT) significantly increases the efficiency of the method for the diagnostics, determination of process activity, staging and prevalence of joint pathology, as well as for monitoring the treatment results. The method detects active metabolic processes at an early stage in the vascular, soft tissue and bone phases and determines the condition of the joints of the whole body without additional radiation exposure.

For citation:

Satyr MV, Solodiannykova OI, Noverko IV, Galchenko OYu. Functional visualization in diseases of the joints: current status and prospects (clinical lecture). *Ukranian journal of radiology and oncology*. 2021;29(3):125–142. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.125-142

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт науково-дослідного відділення Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України та є фрагментом комплексної теми «Дослідити ефективність радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації». Шифр науково-дослідної роботи – ВН.14.01.23.129-11, номер державної реєстрації 0111U000376; керівник науково-дослідної роботи – завідувачка науково-дослідного відділення ядерної медицини, доктор медичних наук, професор Солодянникова О.І.

Relationship with academic programs, plans and themes

The study has been done according to the research plan of the research department of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine and is a fragment of a complex theme «To investigate the efficacy of radionuclide therapy with Samarium-Oxabiphore ^{153}Sm of metastatic bone lesion with malignant tumors of various localizations»; code of the research work – VN.14.01.23.129-11, number of state registration 0111U000376; the research director of the research work – Head of Nuclear Medicine Research Unit, Doctor of Medical Science, Professor Solodiannykova O.I.

ВСТУП

Нормальна життєдіяльність людини значною мірою залежить від роботи опорно-рухового апарату (ОРА), у якому суглоби виконують опорну, амортизаційну і рухову функцію і тим самим впливають на роботу всього організму. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), від захворювань кістково-м'язової системи страждають 1,71 млрд людей в усьому світі; патологія ОРА є основним фактором інвалідизації та передчасного припинення працездатності; Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує збереження цієї

INTRODUCTION

Normal human life depends significantly on musculoskeletal system (MSS) activity, where joints serve support, amortization and motor functions and thus affect the whole body function. According to the figures from World Health Organization (WHO), 1,71 milliard people worldwide are suffering from musculoskeletal disorders; MSS pathology is the main factor of disablement and early performance cessation; WHO predicts this tendency hold for the next few decades [1]. The early musculoskeletal pathology diagnosis is necessary for the timely treatment

тенденції протягом найближчих десятиліть [1]. Раннє виявлення патології кістково-м'язової системи необхідне для своєчасного призначення лікування, полегшення перебігу та покращення прогнозу захворювань [2–4].

На першому етапі променевої діагностики застосовують конвенційну рентгенографію (КР), що виявляє порушення анатомічної цілісності кісткових елементів та конгруентності суглобових поверхонь, зниження або підвищення щільності субхондральної кісткової тканини (СХКТк), наявність дегенеративних змін та об'ємних утворень [5, 6]. Чутливість КР низька при незначних змінах кісткових і хрящових елементів, синовіальних структур, зв'язок, сухожилків, фасцій, що потребує застосування сучасних високотехнологічних томографічних методів – рентгенівської комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), ультразвукового дослідження (УЗД) [6–8].

Остеосцинтиграфія (ОСГ) – це доступний, економічно виправданий і високочутливий метод для виявлення ранніх проявів порушень метаболічної активності в структурах ОРА [4, 6, 9–11]. В Україні ОСГ недостатньо використовується при доброякісних ураженнях ОРА, що пов'язано з низькою обізнаністю лікарів про можливості методу та пануванням стереотипу виключного його застосування в онкології [12–16]. На сьогодні технічне вдосконалення ОФЕКТ-томографів та суміщена технологія ОФЕКТ/КТ дозволяє точно локалізувати патологічні вогнища і чітко прив'язати їх до анатомічних структур, а нові алгоритми обробки сцинтиграфічної інформації значно підвищують діагностичну точність методу у вирішенні складних клінічних задач [6, 17–25].

Мета роботи – дослідити та узагальнити світовий досвід застосування сучасних методів остеосцинтиграфії (ОСГ) для діагностики захворювань суглобів, визначити можливості і перспективи застосування різних сцинтиграфічних режимів для ведення пацієнтів з патологією ОРА.

order, alleviation of disease progression and prognosis improvement [2–4].

At the first stage of radiodiagnosis conventional radiography (CR) is used, which detects disruption of anatomical continuity of skeletal elements and congruence of articular surfaces, decrease or increase in subchondral bone (SCB) tissue density, presence of degenerative changes and mass lesions [5, 6]. The sensitivity of CR is low in the cases of slight changes in osteochondral elements, synovial structures, ligaments, tendons, fasciae, therefore it requires the application of modern high-technology tomographic methods such as X-ray computed tomography (CT), magnetic resonance tomography (MRT) and ultrasound investigations (USI) [6–8].

Osteoscintigraphy (OSG) is an accessible, economically viable and highly sensitive method for detecting early manifestations of metabolic disorders in MSS structures [4, 6, 9–11]. In Ukraine OSG is used insufficiently in the cases of noncancerous lesions of the MSS due to doctors' low knowledge about the method's possibilities and dominance of the stereotype about its exceptional application in oncology [12–16]. Presently, technological progress of SPECT and combined SPECT-CT technology allow pathological focal areas to be precisely localized and bound to anatomical organizations, and the new processing algorithms of scintigraphic information significantly improve diagnostic accuracy of the method in solving complicated clinical cases [6, 17–25].

The purpose to study and generalize the world experience of application of modern methods of osteoscintigraphy (OSG) for diagnostics of joints diseases, to define possibilities and prospects of various scintigraphic acquisitions for investigation patients with MSS pathology.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Огляд літератури охопив доступні повнотекстові публікації, які були отримані внаслідок літературного пошуку у базах даних Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed. Також вивчені міжнародні стандартні настанови для діагностики патології опорно-рухового апарату та монографії, присвячені радіонуклідним методам обстеження в онкології, ортопедії і травматології та гібридним технологіям візуалізації. Особлива увага приділялась аналізу ефективності методів ядерної медицини у різних клінічних ситуаціях.

MATERIALS AND METHODS

The literature review covers accessible full-text publications obtained through literature search in the databases Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed. International standard guidelines for the diagnosis of MSS pathology, monographs for radionuclide examination methods and hybrid imaging technologies in oncology, orthopedics and traumatology were also investigated. The efficacy analysis of nuclear medicine methods in different clinical cases was given particular attention to.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Структура суглобів та механізми виникнення патологічних змін

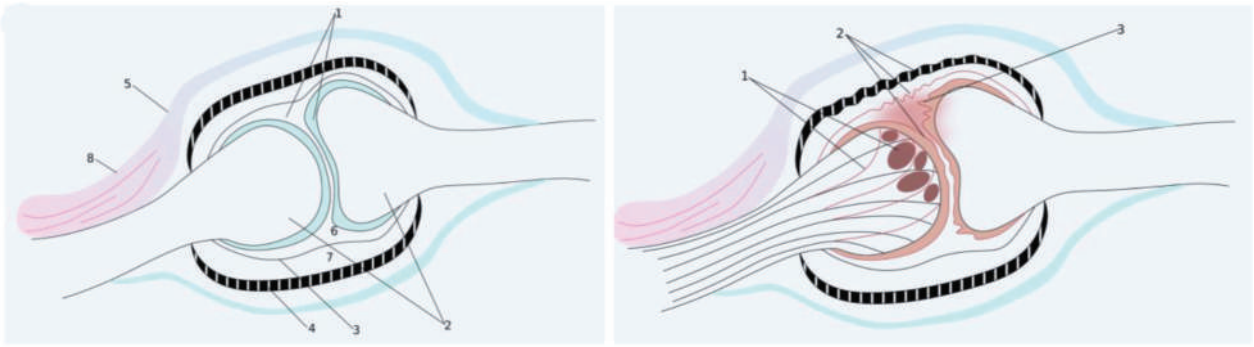
Основними елементами суглоба є суглобові поверхні кісток, що складаються з хряща і субхондральної кісткової тканини (СХКТк), синовіальної порожнини, заповненої рідиною для зменшення тертя, та суглобової сумки (капсули), яка захищає і утримує всі елементи вкупі. Зв'язки (пучки еластичної сполучної тканини) та м'язові сухожилки (сполучнотканинні кінцеві відділи поперечнопосмугованих м'язів, за допомогою яких вони прикріплюються до кісток скелета) зміцнюють і стабілізують суглоб, обмежують надмірні рухи в процесі їх функціонування [6] (рис.1, а).

RESULTS AND DISCUSSION

The structure of joints and mechanisms of pathological changes emergence

The main elements of a joint are articular surfaces of bones that consist of cartilage and subchondral bone tissue (SBT), synovial cavity filled with liquid for friction reduction and a joint capsule which protects and holds all elements together. Ligaments (the strands of elastic connective tissue) and tendons (connective tissue terminal segments of striped muscles that attach tendons to the skeleton bones) strengthen and stabilize the joint, limit excessive movements [6] (fig.1, a).

In the cases of cartilage injury subchondral osteoblasts which secrete osteoid (an element of organic matrix which



а/a б/b

Рис. 1. Схематична структура суглобу в нормі (а) і при патологічних змінах (б); а: 1-суглобовий хрящ; 2 – субхондральна кісткова тканина; 3 – синовіальна оболонка; 4 – зв'язки; 5 – м'язові сухожилки; 6 – синовіальна порожнина; 7 – капсула; 8 – м'яз; б: 1 – кістозно-склеротичні зміни субхондральної кісткової тканини; 2 – дегенеративні зміни хряща, синовіальних оболонок, зв'язок, капсули; 3 – остеофіти

Fig.1. The schematic structure of a joint under normal (a) and pathological conditions (b); a: 1 – articulating cartilage; 2 – subchondral bone tissue; 3 – synovium; 4 – ligaments; 5 – tendons; 6 – synovial cavity; 7 – capsule; 8 – muscle; b: 1 – subchondral bone tissue cyst/sclerosis; 2 – degeneration of cartilage, synovial cavities, ligaments, capsule; 3 – osteophytes

При ушкодженні хряща активуються субхондральні остеобласти, які секретують остеоїд (елемент органічного матриксу, що пізніше мінералізується до кристалів гідроксиапатиту), підвищується інтенсивність кісткової формації з ущільненням, осифікацією і подальшою деградацією суглобового хряща; відбувається кістозно-склеротичне переродження субхондральних кісткових елементів, формування остеофітів на тлі дегенеративних та запальних змін синовіальної оболонки, зв'язок і капсули, звуженням суглобової щілини. Повторні мікротравми та розтягнення капсули і зв'язок суглоба призводять до їх хронічного запалення, ущільнення і гіпертрофії з фіброзуванням і осифікацією. Виникають ентезопатії, тендиніти і бурсити (подразнення кісткових зон прикріплення сухожилків, капсули і зв'язок з виникненням хронічного запалення) (рис. 1, б). При відсутності лікування тривалий процес врешті призводить до тяжких незворотних змін хряща і СХКТк, створюючи «замкнене патологічне коло» [2, 26].

Принцип візуалізації та протоколи проведення ОСГ

В основі ОСГ лежить тропність фосфатних сполук, які входять до складу діагностичного радіофармпрепарату (РФП), до неорганічних елементів кісткової тканини (КТк) та клітинних елементів кісткового матриксу. Після внутрішньовенного введення РФП зв'язується з гідроксиапатитом та метаболічно активними клітинами [4, 10, 11], що дозволяє виявити зміни на біохімічному рівні. Фосфатні сполуки є нормальними метаболітами КТк, тому не викликають побічних реакцій або ускладнень, а радіоактивна мітка (^{99m}Tc) створює розсіяне променеве навантаження, що не перевищує гранично допустиму дозу (ГДД) для досліджуваної категорії пацієнтів [11].

У якості РФП використовують гідроксиметилендифосфонат, 2,3-дикарбоксипропан-1, 1-дифосфонат (та інші), мічені ^{99m}Tc. Їх інкорпорація відбувається на поверхні кристалів гідроксиапатиту пропорційно васкуляризації КТк та остеобластичній активності. Через 4 години після внутрішньовенного введення 60% РФП фіксується в скелеті, 34% виводиться з сечею, 6% залишається в кровообігу. Максимальна акумуляція РФП у кістках досягається через 1 год після введення і залишається практично постійною протягом 72 год.

transforms into hydroxyapatite crystals over time) become activated and the intensity of bone formation increases leading to densification, calcification and further degeneration of the articular cartilage. Cystic-sclerosis transformation of subchondral bone elements occurs as well as the formation of osteophytes on the background of degenerative and inflammatory changes of the synovium, ligaments, capsule and joint space narrowing. Repetitive microtraumas and strains of the joint capsule and ligaments lead to their chronic inflammation, calcification and hypertrophy with fibrosis and ossification. Enthesopathies, tendinitises, and bursitises (excitation of attachment-to-bone points of tendons, capsule and ligaments with occurrence of chronic inflammation) (fig. 1, b) emerge. If untreated, this lengthy process results in severe irreversible cartilage and SBT changes creating «a vicious pathological circle» [2, 26].

The visualization principle and OSG protocols

OSG is based on the affinity of phosphorus compounds which are a part of a diagnostic radiopharmaceutical, of non-organic elements of the BT and of cell elements of bone matrix. After an intravenous injection the radiopharmaceutical fixates to hydroxyapatite and metabolically active cells [4, 10, 11], and thus allows biochemical changes to be detected. The phosphorus compounds are normal metabolites of BT, hence they don't cause side effects or complications, and the radioactive tracer (^{99m}Tc) creates scattered radiation exposure that doesn't go beyond maximum permissible dose (MPD) for the category of patients examined [11].

Hydroxymethylendiphosphonate, 2,3-dicarboxypropane-1, 1-diphosphonate and other marked ^{99m}Tc are used as radiopharmaceuticals. Their incorporation occurs on the surface of hydroxyapatite crystals in proportion to the BT vascularization and osteoblastic activity. 4 hours after intravenous induction 60% of the radiopharmaceutical fixates to the bones, 34% is excreted in urine, 6% is left in blood circulation. Maximum accumulation of the radiopharmaceutical in bones is reached 1 hour after the induction and remains stable over the course of 72 hrs. Optimal visualization time – 2–3 hrs. after the injection of the radiopharmaceutical [4].

Оптимальний час для візуалізації – 2–3 год. після ін'єкції РФП [4].

Активність для введення: для дорослих рекомендована доза на дослідження становить 300–740 МБк, при цьому ефективна доза становить 4,9 мЗв/МБк при нормальному накопиченні та екскреції РФП. При рекомендованих активностях ефективна доза (ЕД) коливається в межах 1,4–3,6 мЗв [10].

Перевагою ОСГ є можливість проведення багатьох обстежень при однаковому променевому навантаженні (після введення однієї дози РФП). При використанні суміщеної методики ОФЕКТ/КТ підвищення ЕД може бути за рахунок додавання КТ (для суміщення зі сцинтиграфічним обстеженням).

Абсолютних протипоказань немає. Вагітність є відносним протипоказанням [4, 11].

В залежності від клінічного сценарію, ОСГ виконують за такими протоколами:

1) дослідження усього тіла у передній і задній проекції або збір окремих планарних проекцій;

2) трифазове обстеження окремих ділянок скелета (3-ф ОСГ): І фаза (судинна) – 30–60 кадрів по 1–2 с, матриця 64х64 або 128х128 пікселів одразу після введення РФП; ІІ фаза (м'якотканинна) – збір протягом 5 хв/300 імпульсів, матриця 128х128 або 256х256 пікселів через 10–20 хв. після введення РФП, коліматор низькоенергетичний високої роздільної здатності; ІІІ фаза (кісткова) – аналогічно ІІ через 2–5 год. після введення РФП, 5 хв/500 імпульсів на проекцію;

3) томографічне обстеження (однофотонна емісійна комп'ютерна томографія – ОФЕКТ) матриця 128х128 пікселів, 128 кроків, 20 сек/крок;

4) суміщена з рентгенівською комп'ютерною томографією технологія (ОФЕКТ/КТ) КТ для локалізації: 2,5–40 мА, 80–130 кЕв, 1–5 мм зрізи; КТ діагностичне: 40–335 мА, 80–130 кЕв, 0,33–2,0 мм зрізи [4, 10, 11].

Інтенсивність фіксації РФП чітко корелює з активністю процесу, а також з вираженістю радіографічних змін: численні дослідження доводять ефективність ОСГ на ранніх стадіях, при відсутніх або мінімальних змінах на рентгенівських обстеженнях та МРТ [4, 16, 18, 27]. М'якотканинні порушення виявляються одразу після болюсного внутрішньовенного введення РФП: при активному запальному процесі пришвидшується кровоплин, РФП інтенсивно екстрагується з кровотоку і проникає в екстраваскулярний простір. Відстрочена візуалізація відображає субхондральні і ентезіальні зміни, що поширюються уздовж синовіальних структур суглобу [6].

Показання до застосування ОСГ при захворюваннях суглобів регламентовані стандартами Європейської Асоціації ядерної медицини, які розробляються провідними фахівцями у галузі патології ОРА і щорічно поновлюються [4, 11]. У них включені такі стани, пов'язані із захворюваннями суглобів:

Ревматологія:

– хронічні запальні артрити включно ревматоїдний артрит, спондилоартропатії та пов'язані порушення (анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит та ін), сакроілеїт;

– остеоартрити поперекових фасет-суглобів, а також кульшового, колінного (феморотибіального і феморопателярного), гомілковоступневого суглобів, тарзальні остеоартрити; синдром Титце (костохондрит);

– аваскулярні остеонекрози структур кульшового та колінного суглобів;

Activity for the induction: the recommended adult dose for one examination is 300–740 MBq, while the effective dose is 4,9 mSv/MBq under the conditions of normal accumulation and excretion of the radiopharmaceutical. The effective dose hovers around 1,4 – 3,6 mSv under recommended activities [10].

One of OSG benefits is the capability of having lots of examinations at the same radiation pressure (after the injection of one radiopharmaceutical dose). When combined SPECT/CT method is used, effective dose can be increased because of the CT addition (for combining with scintigraphy).

There aren't any absolute contraindications. Pregnancy is a relative contraindication [4, 11].

Depending on the clinical scenario, OSG is applied in accordance with the following protocols:

1) the whole body examination in anterior and posterior projections or collection of separate planar projections;

2) 3-phase examination of certain skeleton sections (3-phase OSG): I phase (flow phase) – 30–60 images are obtained at 1 – 2 seconds per frame, a 64x64 or a 128x128 pixels matrix is obtained immediately after the radiopharmaceutical injection; II phase (blood pool phase) – obtainment within 5 min/300 impulses, a 128x128 or a 256x256 pixels matrix is obtained 10 – 20 min. after the radiopharmaceutical injection, low energy high-resolution collimator; III phase (delayed phase) – similarly to the 2nd phase, images are obtained 2–5 hours after the radiopharmaceutical injection, one projection within 5 min / 500 impulses.

3) CT scan (single-photon emission computed tomography (SPECT), a 128x128 pixels matrix,128 steps, 20 s per step;

4) combined technology with X-ray computed tomography (SPECT / CT) of CT for localization: 2,5 – 40 mA, 80 – 130 keV, 1 – 5 mm bevels; diagnostic CT: 40 – 335 mA, 80 – 130 keV, 0,33 – 2,0 mm bevels [4, 10, 11].

The intensity of radiopharmaceutical fixation precisely correlates with the process activity, and also with the intensity of radiographic changes: numerous examinations prove the OSG efficacy at the early stages with minimal or no changes X-ray examinations and MRT [4, 16, 18, 27]. Soft tissue disorders are detected right after intravenous bolus injection of the radiopharmaceutical: in the cases of active inflammatory process blood circulation accelerates, so the radiopharmaceutical intensely extracts out of blood flow and reaches extravascular space. The delayed visualization shows subchondral and entheseal changes that spread along the synovial structures of the joint [6].

The indications for OSG in the cases of joint diseases are regulated according to the standards of European Association of Nuclear Medicine, which are developed by the leading specialists in the field of the MSS pathology and are updated annually [4, 11]. They include the following states connected with joint diseases:

Rheumatology:

– chronic inflammatory arthritides including rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies and related disorders (ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, etc.), sacroiliitis;

– osteoarthritis of transverse facet joints, also of the hip, the knee (femorotibial and femoropatellar), and the ankle joints; tarsal osteoarthritis; Tietze's syndrome (costochondritis);

– avascular osteonecrosis of the structures of hip and knee joints;

– патологічні зміни оперованих суглобів (септична нестабільність або механічні ускладнення внутрішньої фіксації або артропластики).

Ортопедія, травматологія та спортивна медицина:

– ентезопатії включно плантарні фасціїти, тендиніти Ахілового сухожилку та бурсити;

– спондилолістези (гострий та підгострий);

– переломи та приховані переломи із втягненням суглобових елементів (елементів хребців, головки та шийки стегнової кістки, тібіального плато, дрібних кісток стопи);

– септична нестабільність ендопротезів, механічні ускладнення та синовіїти внаслідок порушень внутрішньої фіксації (трубчатих кісток або хребців) або протезування суглобів;

– псевдоартрози (відстрочене зростання, незрощення);

– периартикулярна гетеротопічна осифікація.

Педіатрія: остеохондрити та синовіїти кульшових суглобів.

Системні захворювання суглобів

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічний системний процес нез'ясованої етіології, що проявляється ураженням суглобів, уражує 0,5–1% населення [26]. РА характеризується ушкодженням суглобових хрящів та субхондральної КТк з утворенням ерозій і синовіїтом, значно погіршує якість життя і працездатність, швидко призводить до інвалідизації. Первинна діагностика РА базується на результатах лабораторних даних та КР – обидва методи низькоспецифічні на ранніх стадіях. КР виявляє структурні зміни (звуження суглобової щілини, ерозії СХКТк), але приховує функціональні (підвищення метаболічної активності в хрящових та м'якотканинних елементах суглобів) [7, 28].

ОСГ виявляє ділянки високої остеобластичної активності до початку виражених морфологічних змін. Дослідження виконують в стандартному планарному режимі, окремих прицільних проекцій та трифазовому режимі. 3-ф ОСГ дозволяє виявити такі патогенетичні особливості РА: в ангіографічну фазу визначається ступінь гіперемії, що відповідає активності запалення; у м'якотканинну фазу виявляється підвищення судинної проникності, яка пропорційна інтенсивності запалення в синовіальній оболонці (синовіїту); у кісткову фазу відображається ремодуляція субхондральної КТк у відповідь на запалення суглобових елементів та деструкцію хряща [22].

За результатами дослідження C. Buchbender з колегами [29], чутливість ОФЕКТ на ранній стадії РА перевищувала МРТ при втягненні СХКТк: у 84,2% сцинтиграфічно виявлених артритів сигнал МРТ був у межах норми; інтенсивна фіксація РФП відмічалась лише в суглобах з активним синовіїтом (P<0,001), що підтверджувало тісний взаємозв'язок остеїту і синовіїту.

Для підвищення чутливості, просторового розрізнення та якості сцинтиграфічного зображення застосовують специфічні коліматори (мультипінхол) – це дозволяє визначити особливості розподілу РФП у патологічних осередках і покращити розуміння патогенезу РА, диференціювати ранні ознаки РА і остеоартритичні зміни (центральний або ексцентричний тип фіксації РФП у вогнищах) [30].

Патологічні процеси в структурах хребта

Хребтовий стовп – це вісь тіла людини, що забезпечує його цілісність і мобільність. Хребет є

– pathological changes of surgically operated joints (septic instability or mechanical complications of internal fixation or arthroplasty).

Orthopedics, traumatology and sports medicine:

– enthesopathies including plantar fascioses, tendinitises of Achilles tendon and bursitises;

– spondylolistheses (acute and subacute);

– fractures including subtle fractures with involvement of the joint elements (elements of vertebrae, codylus and neck of femoral bone, tibial plateau, foot ossicles);

– septic instability of endoprostheses, mechanical complications and synovitides due to the disorders of internal fixation (of tubular bones or vertebrae) or joint replacement;

– pseudoarthroses (delayed growth, non-union);

– para-articular heterotopic ossification.

Pediatrics: osteochondritis and synovitides of hip joints.

Systematic joint diseases

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systematic process of unknown etiology, which manifests with joint damage and affects 0,5 – 1% of population [26]. RA is characterized by damaging the joint cartilage and subchondral bone tissue with erosion formation and synovitis. Moreover, this disease significantly changes life and performance capability for the worse quickly leading to disablement. The primary diagnostics of RA is based on the results of the laboratory data and CR – both methods are low-specific on early stages. CR detects structural changes (joint space narrowing, subchondral BT erosions), but not the functional ones (metabolic activity increase in cartilaginous and soft tissue elements) [7, 28].

OSG detects areas of high osteoblastic activity before conspicuous morphological changes start to develop. The examination is done in standard planar mode, in separate specific projections mode or in a 3-phase mode. 3-phase OSG permits the following pathogenetic features of RA to be detected: in the flow phase the degree of hyperemia which is congruent with inflammation activity is estimated; in the blood pool phase vascular permeability improvement which is proportional to inflammation intensity of synovium is detected; in the delayed phase the remodeling of the subchondral BT is visible in response to the inflammation of joint elements and cartilage destruction [22].

Based on the research findings of C. Buchbender and his partners [29], the SPECT sensitivity at the early stage of RA surpassed MRT in case of involvement of subchondral BT: in 84.2% of scintigraphically detected cases of arthritis the MRT signal was within normal limits; intensive radiopharmaceutical fixation was noticed only in the joints with active synovitis (P<0,001). This fact confirmed close correlation between osteitis and synovitis.

Specific collimators (multipinhole) are used for the increase of sensitivity, spatial discrimination and scintigraphic image quality. They enable features of the radiopharmaceutical distribution in pathological focuses to be defined and a better understanding of RA pathogenesis to be gained. Moreover, the collimators allow the early stage symptoms of RA, as well as osteoarthritic changes (central or eccentric type of radiopharmaceutical fixation in focuses) to be differentiated [30].

Pathological processes in spinal structures

The vertebral column (also known as the backbone or spine) is a body axis that protects body's continuity

багатокомпонентною і мультифункціональною структурою, що складається з численних дрібних елементів, химерно взаємопов'язаних для забезпечення усього різноманіття функціонального навантаження [31]. Больовий синдром виникає при порушенні функції, коли структурні зміни непереконливі, тому на ранніх стадіях і при хронічних процесах іміджингові знахідки та клінічна симптоматика не корелюють. У таких випадках ОСГ розцінюється як метод першої лінії діагностики [32].

Показання для ОСГ при захворюваннях хребта та сакроілеальної зони: спондилоліз, спондилолістез, сакроілеїт, окультні та стрес-переломи хребців внаслідок остеопорозу, артрити міжхребцевих (фасеточних) суглобів (ФС), пухлинне ураження кісткових структур, остеомієліт, рекурентний та рецидивуючий больовий синдром після хірургічних утручань [31, 32–39].

Для різних патологічних змін хребта описано характерний сцинтиграфічний паттерн [32, 40]: при дегенеративних змінах дисків – ділянки гіперфіксації РФП на рівні передньо-латеральних країв тіл хребців («гарячі» остеофіти); при ураженні ФС (дегенеративні або остеоартритичні) – округлі ділянки на рівні міжхребцевого диска позаду спінального каналу; при ураженнях дуги хребця (спондилоліз, переломи ніжок, апофізеальних або поперечних відростків) – ділянки підвищеної фіксації РФП трикутної форми позаду спінального каналу на рівні тіла хребця; при компресійному переломі – лінійна горизонтальна ділянка з чіткими контурами в тілі хребця; при метастатичному ураженні – солітарні ділянки у тілах хребців з переходом на ніжки.

Больовий синдром поперекового відділу хребта (ПВХ) поширений як серед молодих спортсменів, так і людей похилого віку, але етіопатогенез його суттєво відрізняється.

Спортсмени часто отримують хронічні мікротравматичні ушкодження внаслідок флексії, екстензії та ротації, що призводить до дегенеративних змін, стрес-ушкоджень дуг хребців (спондилолізу) та порушення їх просторового розташування (спондилолістезу, тобто «сповзання» хребця вниз і допереду відносно нижчерозташованого) [40]. Це найчастіша причина больового синдрому у молодих атлетів при мінімальних структурних порушеннях, які виявляються лише на сучасних високопільних МРТ-зображеннях. Дані літератури свідчать про ефективність ОСГ при підозрі на спондилоліз, а застосування ОФЕКТ покращує контрастність зображення, підвищує чутливість та точність анатомічної локалізації без збільшення променевого навантаження на пацієнта, уможливлює кореляцію з іншими томографічними модальностями [41].

Суміщена технологія ОФЕКТ/КТ дозволяє класифікувати патологію дуги хребця таким чином: стрес-реакція (гіперфіксація РФП на ОФЕКТ без склеротичної лінії перелому на КТ), саме спондилоліз (підвищення ФРФП та лінія перелому на КТ) та давні неконсолідовані, але метаболічно неактивні ушкодження (нормальна фіксація РФП та лінія перелому зі склеротичними краями на КТ) [42]. Нормальна фіксація РФП виключає спондилоліз як причину больового синдрому.

При патології на рівні міжхребцевих дисків на ОФЕКТ/КТ виявлено чіткий зв'язок між інтенсивністю больового синдрому та метаболічною активністю

and mobility. The spine is a multi-component and multi-functional structure that consists of numerous small elements intricately intertwined for supporting the variety of functional load [31]. Pain syndrome emerges under the conditions of dysfunction when the structural changes are unconvincing, therefore image findings and clinical symptomatology don't correlate with each other on early stages and under the conditions of chronical processes. In such cases OSG is deemed to be a first-line diagnostic method [32].

Contraindications for OSG in cases of spine and sacroiliac zone disorders: spondylolysis, spondylolisthesis, sacroiliitis, occult and stress fractures of spinal bones as a result of osteoporosis, facet joint (FJ) arthritis, bone tumors, osteomyelitis, recurrent pain syndrome after surgical interferences [31, 32 – 39].

The specific scintigraphic pattern for different pathologic spine changes is described [32, 40]: in the cases of degenerative changes of discs – the areas of the radiopharmaceutical hyperfixation on the level of anterior-lateral edges of vertebrae bodies («hot» osteophytes); in the cases of facet joint lesions (degenerative or osteoarthritic) – the rounded areas on the level of the intervertebral disc behind the spinal canal; in the cases of the vertebral arch diseases (spondylolysis, pedicle, apophyseal or vertebra spines fractures) – the triangular areas of the radiopharmaceutical hyperfixation behind the spinal canal on the level of vertebra body; in the cases of compression fracture – a linear horizontal area with sharp contours in vertebra body; in the cases of metastatic affection – the solitary areas in vertebrae bodies spreading to pedicles.

The lumbar spine pain syndrome is common among both young sportsmen and old people, however its etiopathogenesis varies significantly.

Sportsmen often receive chronic microtraumatic injuries as a result of flexion, extension and rotation which leads to degenerative changes and stress-induced injuries of vertebral arches (spondylolysis) and their misplacement (spondylolisthesis, that is vertebra «sliding» down anterior to the one located under it) [40]. This is the most common reason of pain syndrome among young athletes with underlying minimal structural problems, which can be detected only on modern high-field MRT images. The literature data indicate about OSG efficacy in the cases of suspicion of spondylolysis, and SPECT application increases image contrast, sensitivity and accuracy of anatomical localization without additional radiation exposure. In addition, it makes correlation between other tomographic modalities possible [41].

Combined SPECT/CT technology permits the vertebral arch pathology to be classified the following way: a stress reaction (the radiopharmaceutical hyperfixation on SPECT without the sclerotic fracture line on CT), in particular spondylolysis (increased fixation of radiopharmaceutical and fracture line on CT) and old non-consolidated but met abolically inactive injuries (normal fixation of radiopharmaceutical and fracture line with sclerotic edges on CT) [42]. Normal fixation of radiopharmaceutical excludes spondylolysis as a cause of pain syndrome.

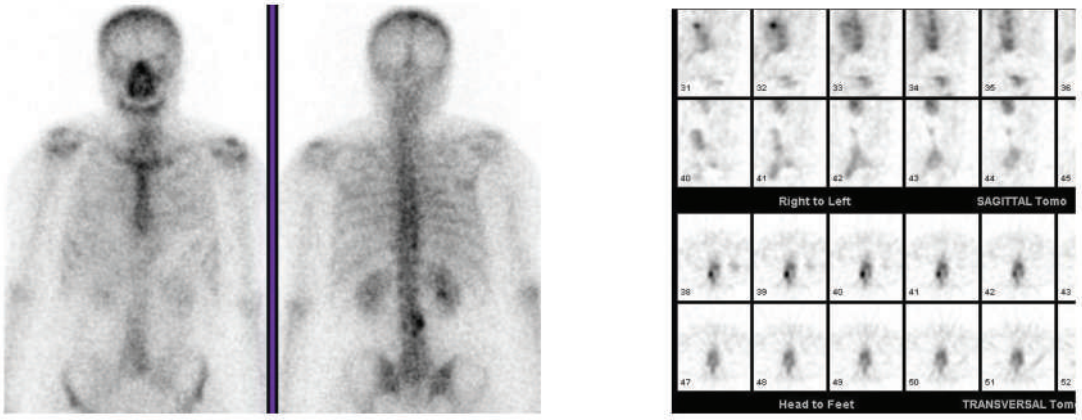
In the cases of pathology on the level of intervertebral discs a clear relationship between pain syndrome intensity and metabolic activity in the vertebral endplates with underlying degenerative changes was noticed.

у кінцевих пластинках хребців при дегенеративних процесах, виявлених на МРТ: підвищена фіксація РФП відмічалась у 96,1%, 56% та 77,8% випадків (залежно від МРТ-ознак) [34, 43].

Фасет-синдром (остеоартрит дуговідросткових суглобів) виникає у людей старшого віку на тлі дегенеративних змін дисків (рис. 2). Це хронічний процес з мінімальними структурними порушеннями, у фазі активних метаболічних змін виявляється на ОФЕКТ [40, 44] і точно локалізується на ОФЕКТ/КТ [45]. Хоча ступінь вираженості дегенеративного процесу (за КТ) не корелює з інтенсивністю фіксації РФП [34], однак гіперфіксація РФП є надійним критерієм відбору пацієнтів для ін'єкцій суглобів з діагностичною або лікувальною метою [39].

These changes were detected on MRT: the increased fixation of radiopharmaceutical was observed in 96,1%, 56%, and 77,8% of the cases (depending on MRT-symptoms) [34,43].

Facet syndrome (osteoarthritis of zygapophysial joints) occurs in the older people on the background of degenerative changes of the discs. It is a chronic process with minimal structural problems that can be detected on SPECT in the active metabolic changes phase [40, 44] and is precisely localized on SPECT/CT [45]. Although manifestation degree of the degenerative process (on CT) doesn't correlate with the radiopharmaceutical fixation intensity [34], the hyperfixation of radiopharmaceutical is a reliable selection criteria of patients for joint injections with the diagnostical or treatment purpose [39].



а/a б/b

Рис. 2. Фасет-синдром: а – планарне дослідження (передня і задня проекція); б – ОФЕКТ (сагітальні і аксіальні зрізи відповідної ділянки)
Fig. 2. Facet syndrome: a – planar examination (anterior and posterior projections); b – SPECT (sagittal and axial sections of respective area)

Серед структур верхньої кінцівки потреба у сцинтиграфічному обстеженні виникає при патологічних станах кісток і суглобів зап'ястка [3, 46, 47]. Ця частина кисті сформована своєрідним склепінням із 8 дрібних кісток, з'єднаних складними суглобовими сполученнями і зв'язковим апаратом. Патологію структурних елементів кистей та променево-зап'ясткових ділянок важко візуалізувати конвенційними методами, натомість при ОСГ виявляються, а при ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ точно локалізуються ділянки підвищеної метаболічної активності.

Показання до ОСГ при патологічних станах кісток і суглобів зап'ястка: больовий синдром, хронічні запальні артрити, травматичні ушкодження.

Переломи човноподібної кістки (ЧК) мають неспецифічні клінічні ознаки (чутливість у проекції анатомічної табакерки), які можуть проявлятись при переломах шилоподібного відростку променевої кістки, трапеціє-подібної кістки та інших п'ясткових кісток [48]. Хоча переломи ЧК становлять 50–90% переломів кісток зап'ястка, ініціальна КР не виявляє їх у 35–75% випадків, що веде до неправильного лікування (надлишкова іммобілізація або відсутність лікування), як наслідок – незрощення, тривалий больовий синдром і значні порушення функції кисті. ОСГ (у двофазовому режимі) є надійним методом для підтвердження або виключення переломів ЧК, дистального відділу променевої кістки та інших кісток зап'ястка при негативному результаті ініціальної КР [46].

Among upper limbs structures osteoscintigraphic examination is needed in the cases of bone and wrist joints pathology. [3, 46, 47]. This part of hand is formed by a peculiar dome that consists of 8 ossicles, connected with complex joint formations and ligamentous apparatus. The pathology of structural elements of hands and radiocarpal areas is hard to visualize using conventional methods, but metabolic activity areas can be detected on OSG and can be precisely localized on SPECT/CT.

Contraindications for OSG in the cases of bone and wrist joints pathology: pain syndrome, chronic inflammatory arthritis, traumatic injuries.

Navicular bone fractures have nonspecific clinical features (sensitivity in the anatomical snuffbox projection) that can manifest in the cases of radial styloid fractures, as well as the fractures of the trapezoid bone and other metacarpal bones [48]. Although carpal bone fractures comprise 50 – 90% of the cases of navicular bone fractures, they can't be detected on CR in 35 – 75% of the cases resulting in wrong treatment (excessive immobilization or lack of treatment). Consequently, it can cause nonunion, lengthy pain syndrome and severe hand dysfunction. 2-phase OSG is a reliable method for either confirming or excluding the fractures of navicular bone, distal radius and other carpal bones in the cases of negative result of the initial CR [46].

Захворювання суглобів нижніх кінцівок характеризуються больовим синдромом, деформаціями та порушенням локомоторної функції. Деякі автори виділяють їх в окрему групу патологічних станів з невизначеною симптоматикою [2], що спонукає до множинного неефективного застосування променевих обстежень і відтермінування початку лікування. Сучасні технології ОСГ розглядаються як шанс підвищити специфічність діагностики.

Найбільш поширеними є захворювання кульшового суглоба: больовий синдром виникає у 40% людей старше 65 років та 5–10% спортсменів внаслідок перевантажень, травм, патології інших елементів ОРА. У 80% випадків попередній діагноз встановлюють, базуючись на клінічному обстеженні, решта 10–20% – за результатами КР та МРТ [49]; впровадження гібридних технологій дозволяє деталізувати регіональну оцінку та підвищити специфічність діагностики [50].

Показання до ОСГ при патології кульшових суглобів: больовий синдром, нез'ясований іншими методами; артрити і артрози; імпіджемент-синдром; стрес-переломи із втягненням елементів суглоба; аваскулярний некроз голівки стегнової кістки (ГСК); системні артропатії; ускладнення при оперативних втручаннях (ендопротезування, встановлення металевих фіксаторів) [2, 23, 51–53].

Поширеною причиною болю і порушення функції суглоба є хронічні дегенеративні зміни ГСК, що рентгенологічно виявляються лише на 2-й стадії. Сцинтиграфічні ознаки: дифузна фіксація препарату в усіх структурах суглоба, переважно у суглобових поверхнях, на рівні максимально навантажених ділянок. Інтенсивність фіксації РФП залежить від активності запалення. Нормальна фіксація РФП у судинну та м'якотканинну фазу підтверджує хронічний дегенеративний процес та виключає гострі запальні зміни і інфікування [2, 4, 6].

Феморо-ацетабулярний конфлікт (імпіджемент-синдром) виникає при порушенні конфігурації (конгруентності) суглобових поверхонь, що призводить до їх затискання та надмірного тертя (рис. 3). Сцинтиграфічно визначається гіперемія (у м'якотканинну фазу) та фокальне підвищення фіксації РФП у верхніх відділах шийки стегна та вертлюгової западини, а також латеральному і інферомедіальному аспекті ГСК у кісткову фазу [6], а зіставлення з КТ дозволяє ідентифікувати структурні зміни, характерні для кам- або пінцер-синдрому [2].

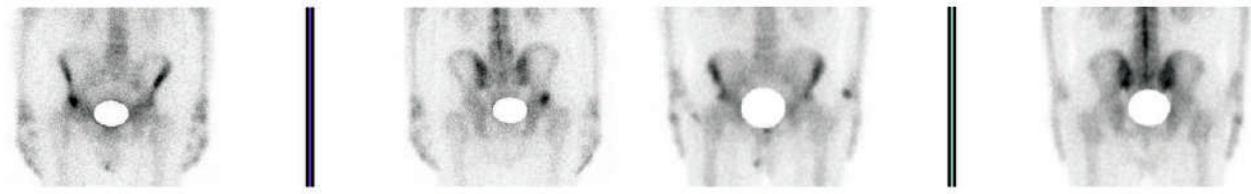
Lower limbs joint diseases are characteristic of pain syndrome, deformations and locomotor dysfunction. Some authors place them in a separate group of pathological conditions with indeterminate symptomatology [2] that induces to multiple ineffective use of radiology and the delay of treatment initiation. The modern technologies of OSG are considered as the chance of improving diagnostics specification.

The most common lower limbs joint diseases are the hip joint diseases: 40% of people aged over 65 years and 5–10% of sportsmen develop pain syndrome due to overstrains, injuries or pathologies of other MSS elements. In 80% of the cases the provisional diagnosis is established basing on clinical examination, and in the other 10 – 20% of the cases – basing on CR and MRT results [49]. Hybrid technologies implementation allows regional evaluation to be detailed and diagnostics specification to be improved [50].

Contraindications for osteoscintigraphy in the cases of hip joints pathology: pain syndrome that is undetected on other methods; arthritis and arthrosis; femoroacetabular impingement; stress fractures with involvement of joint elements; avascular necrosis of whirlbone; systematic arthropathies; complications after surgeries (endoprosthesis replacement, attachment of metallic fixatives) [2, 23, 51 – 53].

Chronic degenerative changes of whirlbone which can be detected on X-ray at the second stage only can often cause pain and joint dysfunction. Scintigraphic symptoms: diffuse fixation of the radiopharmaceutical in all joint structures, predominantly in articular surfaces located on the level of the most loaded areas. The intensity of the fixation of radiopharmaceutical depends on inflammation activity. Normal fixation of radiopharmaceutical during the flow and the blood pool phases confirms chronic degenerative process, moreover it excludes acute inflammatory changes and contamination [2, 4, 6].

Femoroacetabular impingement occurs with the disorder of articular surfaces congruency which results in their jamming and excessive friction (fig. 3). Osteoscintigraphy is used for detecting hyperemia (during the blood pool phase) and focal increase in the fixation of radiopharma-ceutical in upper parts of femoral neck and acetabulum, and also in lateral and inferomedial aspects of whirlbone during the delayed phase [6]. Comparison to CT permits structural changes which are characteristic of cam- or pincer-syndrome to be identified [2].



а/a б/b

Рис. 3. Феморо-ацетабулярний конфлікт: а – правобічний; б – двобічний
Fig. 3. Femoroacetabular conflict: a – dextral; b – bilateral

Аваскулярний некроз (АВН) ГСК – ішемічне ураження з некрозом остеоцитів – швидко провокує значну деструкцію ГСК; рання діагностика надає більше шансів для ефективного консервативного лікування та збереження функції суглоба. Чутливість КР на

Avascular necrosis of whirlbone is an ischemic injury with necrosis of osteocytes which precipitates severe whirlbone destruction. There is a better chance of effective non-surgical treatment and preserving joint function if the disease is detected early. The sensitivity of CR at the

ранніх стадіях (преклінічній, прерадіологічній та ранній резорбтивній) не перевищує 41% [54]. Сцинтиграфічно дефект фіксації РФП у проекції аваскулярного фокуса є ранньою високоспецифічною ознакою АВН, що не виявляється на МРТ без контрастування. В подальшому навкруги фотопенічної ділянки формується зона гіперфіксації РФП у м'якотканинну і кісткову фази (періінфарктне реактивне запалення) так званий «doughnut sign» [6]. Чутливість ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ при АВН становить 85–97% [54, 55].

Колінні суглоби мають комплексну регіональну анатомію – вони складаються з трисуглобового комплексу (тибіофеморального, тибіофібуларного та пателофеморального елементів) і внутрішньосуглобових хрящових вставок (менісків), укомплектованих складним зв'язковим апаратом. Больовий синдром часто виникає у людей похилого віку внаслідок вікових дегенеративних змін та у спортсменів відповідно до специфічних навантажень.

При оцінці колінних суглобів перевага надається МРТ [56, 57], а ОФЕКТ/КТ є методом другої ланки, коли МРТ протипоказане або неінформативне. Обидва методи надають незалежну діагностичну інформацію і не є взаємозамінними, хоча сцинтиграфічні ознаки порушень метаболізму (наприклад, при механічному перевантаженні суглобів) виявляються раніше набряку кісткового мозку, видимого при МРТ [18], а точна локалізація і оцінка кортикальних елементів досягається виконанням КТ-складової ОФЕКТ/КТ у повному діагностичному обсязі [2].

Показання до ОСГ при патології колінних суглобів: хронічний біль в колінах; перевантаження суглоба; хрящові та остеохондральні ураження (розсікаючий остеохондрит, спонтанний остеонекроз); патологія менісків; больовий синдром після оперативних утручань [21, 51, 56, 58–60].

Джерело больового синдрому виявляється (рис. 4) на ОСГ у 91,4%, а ОФЕКТ/КТ достовірно виявляє 100% не пов'язаних з артропатією уражень (травматичні ушкодження, інфекції, синусити, бурсити, тендинози, остеоїд остеоми, доброякісні та злоякісні пухлини) [61].

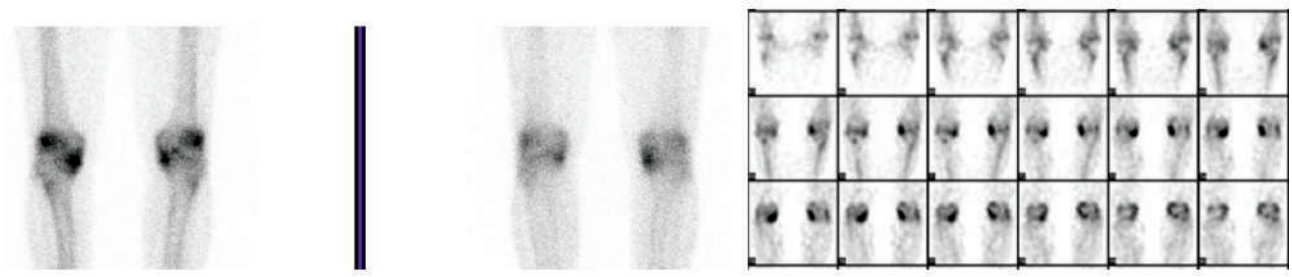
early stages (preclinical, preradiographic and resorptive) doesn't go beyond 41% [54]. The radiopharmaceutical fixation defect in the projection of avascular focus on osteoscintigraphy is an early highly specific symptom of avascular necrosis which can't be detected on unenhanced MRT. Later the zone of radiopharmaceutical hyperfixation develops around the photopenic area during the blood pool and the delayed phases (peri-infarction reactive inflammation), the so-called «doughnut sign» [6]. The sensitivity of SPECT and SPECT/CT in the cases of avascular necrosis is 85–97% [54, 55].

Knee joints have complex regional anatomy – they consist of the three-joint complex (tibiofemoral, tibiofibular and patellofemoral elements) and infra-articular cartilaginous inserts (menisci), complemented with a complicated ligamentous apparatus. Pain syndrome often emerges among old people due to degenerative age-related changes and also among sportsmen because of specific loads.

MRT is used preferably for the knee joints investigations [56, 57], and SPECT/CT is a second-line method which is applied when MRT is either contraindicated or nondiagnostic. Both methods give independent diagnostics information and are not interchangeable although scintigraphic symptoms of the metabolic disorder (for instance, in the case of mechanical joint overload) are detected earlier than bone marrow oedema which is visible on MRT [18], and with the help of the CT-part of SPECT/CT done in full diagnostic extent cortical elements can be precisely localized and analyzed [2].

Contraindications for osteoscintigraphy in the cases of knee joints pathology: chronic knee pain; joint overload; cartilaginous and osteochondral diseases (osteochondritis dissecans, spontaneous osteonecrosis); menisci pathology; pain syndrome after surgeries [21, 51, 56, 58–60].

The source of pain syndrome is detected on osteoscintigraphy in 91,4% of the cases and 100% of the diseases that are not connected with arthropathy (traumatic injuries, infections, sinusitis, bursitis, tendinosis, osteoid osteoma, benign and malignant tumors) are clearly visible on SPECT/CT [61].



а/a б/b

Рис. 4. Дегенеративні зміни, синовіїт колінних суглобів: а – планарне дослідження (передня і задня проекції); б – ОФЕКТ
Fig. 4. Degenerative changes, knee joints synovitis: a – planar examination (anterior and posterior projections); b – SPECT

Розсікаючий остеохондрит виявляється у молодих людей і рентгенологічно проявляється іррегулярною зміною щільності субхондральної КТк на тлі незміненого або потоншеного хряща. Сцинтиграфічні ознаки: помірне підвищення фіксації РФП у проекції відділеного хряща у судинну та мякотканинну фази і значне підвищення – в кісткову фазу, чітке відмежування його від оточуючої КТк на ОФЕКТ/КТ [2].

Osteochondritis dissecans is common among young people. It radiologically manifests as an irregular change of subchondral BT density on the background of normal or attenuated cartilage. Scintigraphic symptoms: mild increase in radiopharmaceutical fixation in the projection of separated cartilage during the flow and the blood pool phases and significant increase during the delayed phase, its clear separation from the surrounding BT on SPECT/CT [2].

Спонтанний остеонекроз виникає раптово у медіальному феморальному виростку унілатерально (у жінок після 60 років) або білатерально (у молодих людей). Рентгенологічні ознаки деструкції хряща та субхондральної КТк, а також зміни на МРТ виявляються починаючи з 2-ї стадії [62]. Сцинтиграфічно – інтенсивна фіксація РФП у м'якотканинну та кісткову фази, починаючи з 1 стадії, протягом 6 місяців, з поступовим її зниженням у подальшому; у кісткову фазу підвищена фіксація РФП зберігається до 2 років після початку процесу [9].

Частою причиною больового синдрому є ушкодження менісків (частіше медіального) внаслідок порушення біомеханіки та зміщення природного вектора навантаження. При дегенеративних змінах/розриві меніска та його екструзії (згідно з МРТ) визначали достовірне підвищення фіксації РФП ($p=0,045$ та $p<0,02$, відповідно) порівняно з інтактним у медіальному феморо-тибіальному компартменті [57], що підтверджувало ефективність ОФЕКТ/КТ для виявлення перевантаження та ранніх проявів остеоартриту у колінному суглобі.

Патологія гомілковостопної зони (ГСЗ) становить 10–20% від захворювань нижніх кінцівок і є важливою проблемою у спортивній медицині. Злагоджена робота усіх елементів цього комплексного анатомічного регіону (26 кісток та 137 суглобів, пов'язаних складними сполученнями) необхідна для утримання рівноваги тіла у вертикальному положенні і забезпечення його руху. Больовий синдром у ГСЗ виникає при механічних навантаженнях (надлишкова вага), посттравматичних змінах та системних захворюваннях (РА).

На сьогодні ОСГ позиціонується як модальність 2–3 лінії діагностики патології ГСЗ при м'якотканинних (після УЗД, МРТ) та кісткових (після КР, МРТ) ураженнях ГСЗ; чутливість ОФЕКТ/КТ майже рівноцінна МРТ [2, 63], однак відзначається вища специфічність ОФЕКТ/КТ для симптоматичних кісткових, зв'язково-сухожилкових та суглобових патологій [64–66]. 3-ф ОСГ дозволяє оцінити хронічні процеси з тривалим больовим синдромом у ГСЗ та диференціювати кісткові та м'якотканинні зміни, а томографічні режими уточнюють зону для структурного променевого дослідження, допомагають в клінічній інтерпретації радіологічних знахідок [22, 67, 68].

Показання до ОСГ при патології ГСЗ: остеоартрити; остеохондральні ураження таранної кістки; тарзальні коаліції (аномальне зрощення декількох кісток передплюсни); додаткові та сесамовидні кістки; тендинопатії; плантарні фасціїти; імпіджемент-синдроми гомілковостопного суглоба; плоскостопість (рис. 5) [69, 70].

Успішність дослідження ГСЗ обумовлена правильним позиціонуванням та іммобілізацією пацієнта в анатомічній позиції без больового синдрому; оптимальна візуалізація досягається в різних позиціях залежно від ураженого регіону: плантарна (передній відділ стопи), передня (середній відділ стопи), медіальна і латеральна (задній відділ стопи) і задня (гомілковостопний суглоб) [20, 71]. При ураженнях зв'язкового апарату без втягнення кісткових елементів рекомендується виконувати м'якотканинну фазу в режимі ОФЕКТ (8 сек/крок, 72 кроки, 360°) або ОФЕКТ/КТ (з низькодозовою КТ 80 kV, 20 mAs) [2].

Остеоартрити (ОА) – найбільш поширена патологія стоп, що виникає внаслідок травм, переважно у

Spontaneous osteonecrosis emerges abruptly in medial femoral process unilaterally (in women aged 60 years or older) or bilaterally (in young people). Radiological symptoms of cartilage and subchondral BT destruction and also changes on MRT are detected beginning from the 2nd stage [62], whereas on osteoscintigraphy the intensive fixation of radiopharmaceutical during the blood pool and the delayed phases is visible at the 1st stage for 6 months with gradual decrease later on. The increased fixation of radiopharmaceutical during the delayed phase lasts up to 2 years after the beginning of the process [9].

Meniscus (most often medial) injury is a common cause of pain syndrome because of the biomechanical abnormality and displacement of the natural vector load. In the cases of degenerative changes of meniscus or meniscal tear and its extrusion (according to MRT) the firm increase of radiopharmaceutical fixation was observed ($p=0,045$ and $p<0,02$, respectively) in comparison with the intact one in the medial femorotibial compartment [57], which proved SPECT/CT efficacy for detecting overload and early signs of osteoarthritis in the knee joint.

Pathology of talocrural region makes up 10–20% of lower limbs diseases and is an important problem in sports medicine. Well-coordinated work of all elements of this complex anatomy region (26 bones and 137 joints connected with complicated compounds) is crucial for maintaining upright body sway and movement. Pain syndrome in talocrural region emerges due to mechanical loads (excess weight), posttraumatic changes and systematic diseases (rheumatoid arthritis).

As of today osteoscintigraphy is positioned as the modality of the 2–3 line of diagnostics of talocrural region pathology with underlying soft tissue (after USI, MRT) and bone (after CR, MRT) diseases of talocrural region. The SPECT/CT sensitivity is almost equal to MRT [2, 63], but higher SPECT/CT specificity has been observed for symptomatic bone, ligamento-tendinous and joint pathological conditions [64–66]. 3-phase osteoscintigraphy enables chronic processes with long-lasting pain syndrome in talocrural region to be analyzed and changes in bones and soft tissues to be differentiated whereas tomographic modes are used for specifying the area for structural radiology and help with clinical interpretation of radiologic findings [22, 67, 68].

Contraindications for osteoscintigraphy in the cases of talocrural region pathology: osteoarthritis; osteochondral diseases of the talus; tarsal coalitions (abnormal fusion of several tarsal bones); accessory and sesamoid bones; tendinopathy; plantar fasciosis; impinge-ment-syndromes of the talocrural joint; flatfoot (Fig. 5) [69, 70].

The success of the talocrural region examination is dependent on right positioning and immobilization of a patient in anatomical position without pain syndrome; optimal visualization is achieved in different positions depending on the affected area: plantar (forefoot), anterior (midfoot), medial and lateral (hindfoot), posterior (talocrural joint) [20, 71]. In the cases of ligamentous apparatus diseases without involvement of bone elements, it is recommended that the blood pool phase is done in SPECT (8s/step, 72 steps, 360°) or SPECT/CT mode (with low-dose CT 80 kV, 20 mAs) [2].

Osteoarthritis is the most common foot pathology which occurs due to injuries, predominantly affecting young people. In the cases of osteoarthritis osteoscin-

молодих людей. ОСГ при ОА застосовують у планарному, томографічному і суміщеному режимі. Виконання ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ дозволяє виявляти додаткові патологічні ділянки (72–81% випадків), точно локалізувати патологічні вогнища (у 64–76% випадків), змінювати план лікування (у 53–78% пацієнтів) [70]. ОФЕКТ/КТ достовірно ефективніша для локалізації активних ОА в комплексних суглобах середньої стопи (навікулокунеіформного та тарсометатарзального) порівняно з традиційними окремо проведеними КТ та ОФЕКТ (каппа 0,86, 95% CI 0,81–0,88) [72].

Ефективність ОФЕКТ/КТ доведена при плануванні специфічного лікування: локальних внутрішньосуглобових ін'єкцій анестетиків та стероїдів (при ін'єкції у місці максимальної фіксації РФП безпосередньо в суглобову порожнину аналгетичний і протизапальний ефект досягався у 90–96% пацієнтів) [73], селективної радіосиновектомії, оперативного втручання (артропластики або артродезу) [63, 74], а також при рецидивуючих болях після лікування [75].

tigraphy is applied in planar, tomographic and combined modes. SPECT and SPECT/CT allow additional pathological areas to be detected (in 72 – 81% of the cases), abnormal focuses to be precisely localized (in 64 – 76% of the cases), treatment planning to be changed (for 53–78% of patients) [70]. SPECT/CT is conclusively more effective for the localization of active osteoarthritis in complex midfoot (naviculocuneiform and tarsometatarsal) joints compared with traditional separately done CT and SPECT (kappa 0.86, 95% CI 0.81–0.88) [72].

SPECT/CT efficacy has been proved in planning the specific treatment of: local intraarticular injections of anesthetics and steroids (injection into the place of maximum fixation of radiopharmaceutical directly in articular cavity caused analgesic and anti-inflammatory effect to be reached in 90–96% of patients) [73], selective radiosynovectomy, surgery (arthroplasty or arthrodesis) [63, 74], and also in the cases of recurrent pains after the treatment [75].

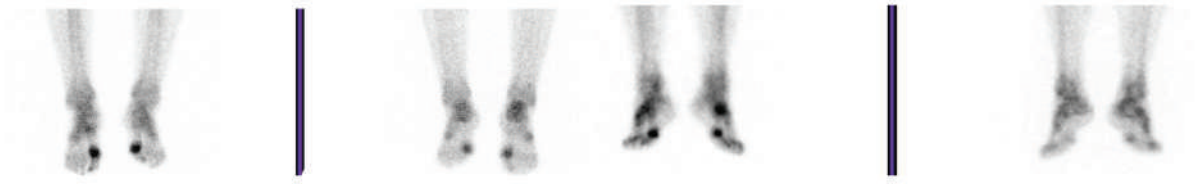


Рис. 5. Артрити суглобів стоп
Fig. 5. Arthritis of joints of the foot

При термінальному остеоартриті гомілковостопного суглоба виявлена кореляція гістопатологічної картини і сцинтиграфічних даних: підвищення клітинності за рахунок активних остеобластів, кількості неорганізованих волокон та остеобласт-опосередкованої кісткової формації в губчатій тканині (мозкових тканинах) у кінцевих пластинах субхондральної КТк строго корелювала із зонами підвищеного накопичення РФП, виявленими при ОФЕКТ/КТ [76]. Остеохондральні ураження таранної кістки є частою причиною болю і складають близько 4% усіх кістково-хрящових уражень ГСЗ. Діагностичні складнощі при цій патології обумовлені анатомічними і біомеханічними особливостями таранної кістки: велика хрящова суглобова поверхня (60–70%) та механічне навантаження при замиканні суглоба призводить до погіршення живлення і вразливості суглобових елементів. КР виявляє патологічні зміни цієї ділянки лише у 50% випадків, тому виконують МРТ для оцінки цілісності і стабільності хряща. У дослідженні Meftah з колегами [77] довели, що ОФЕКТ/КТ точніше визначає поширеність і глибину ураження КТк при масивних та мультиураженнях порівняно з МРТ: зміна плану лікування відбувалась у 48% випадків після виконання ОФЕКТ/КТ та у 52% – після поєднаної оцінки ОФЕКТ/КТ та МРТ.

При тарзальних коаліціях ОСГ допомагає визначити їх локалізацію, тип (кістковий, хрящовий або фіброзний) та наявність ускладнень (ОА) [6]. Підвищена фіксація РФП у додаткових та сесамовидних кістках відбувається при нетипових анатомічних варіантах, коли вони стають джерелом больового синдрому при втягненні в дегенеративні і запальні артропатії [78, 79].

Імпіджемент-синдроми ГСЗ внаслідок гіперфлексії в суглобах є джерелом больового синдрому та обмеження руху у спортсменів. Рівень фіксації РФП

In the cases of terminal osteoarthritis of the ankle joint the correlation of histopathological picture and scintigraphic data was detected: cellularity augmentation owing to active osteoblasts, amount of unorganized fibers and osteoblast-mediated bone formation in spongy tissue (brain tissues) in the end plates of subchondral BT strictly correlated with areas of increased assembly of radiopharmaceutical that were detected on SPECT/CT [76].

Osteochondral lesions of the talus are often a common cause of pain and make out about 4% of all osteocartilaginous lesions of talocrural region. Diagnostic complications of this pathology are due to anatomical and biomechanical characteristics of the talus: large cartilaginous articular surface (60–70%) and mechanical load on the background of block of the joint leads to nutrition worsening and fragility of the joint elements. CR detects pathological changes of this area only in 50% of all cases, therefore MRT is used for estimating cartilage integrity and stability. During the research Meftah and his colleagues [77] proved that SPECT/CT determines lesion site and depth in the cases of massive and multi-lesions more accurately compared with MRT: the treatment planning was changed in 48% of the cases after SPECT/CT examination and in 52% – after the combined analysis of SPECT/CT and MRT.

Speaking of tarsal coalitions, osteoscintigraphy helps to determine their localization, type (bony, cartilaginous and fibrous) and presence of complications (osteoarthrosis) [6]. The increased fixation of radiopharmaceutical in accessory and sesamoid bones occurs in uncommon anatomical variants when they become the source of pain syndrome with involvement in degenerative and inflammatory arthropathies [78, 79].

Hyperflexion in joints causes impingement syndromes of talocrural region which are the sources of pain syndrome and movement limitation among sportsmen. The fixation level of radiopharmaceutical correlated with the types

корелював з типом імпіджемент-синдрому (передній, задній, двобічний) та інтенсивністю болю [80].

Проведений аналіз літератури свідчить про високу ефективність ОСГ у таких клінічних ситуаціях: виражений больовий синдром при відсутності морфологічних змін на інших променевих обстеженнях (структурні порушення ще «не встигають» розвинутись); ушкодження дрібних кістково-суглобових структур, важких для візуалізації (міжхребцеві суглоби, остисті та поперекові відростки хребців, дрібні кістки та суглоби кистей і стоп). Підвищення фіксації РФП відбувається при мінімальних змінах метаболічної активності на клітинному рівні, а дослідження в динаміці дозволяє контролювати активність процесу та ефективність лікування.

Дослідження можливостей новітніх технологій ОСГ при патологіях ОРА не припиняються і сьогодні. Про це свідчить велика кількість наукових робіт, датованих 2015–2021 роками і присвячених застосуванню ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ у царині діагностики і лікуванні патології кістково-суглобових структур. Сучасний стан ядерної медицини у світі дозволяє отримувати якісну переконливу інформацію протягом короткого часу, зменшувати кількість невизначених результатів та скорочувати діагностичний пошук для швидкого встановлення діагнозу та своєчасного призначення адекватного лікування.

of impingement syndrome (anterior, posterior, bilateral) and pain intensity [80].

Conducted analysis of literature shows high efficacy of osteoscintigraphy in such clinical situations: severe pain syndrome with absence of morphological changes on other radiological examinations (structural lesions are «yet to develop»); the injuries of small articular structures that are difficult to visualize (intervertebral joints, spinous and lumbar processes of vertebrae, small bones and joints of hands and feet). The increase in the fixation of radiopharmaceutical occurs with underlying changes of metabolic activity on cellular level, and dynamic examination permits process activity and treatment efficiency to be controlled.

The researches of possibilities of modern osteoscintigraphic technologies in the cases of the MSS pathology are still being done to this date. It is indicated by a large amount of the studies dated 2015–2021 years which were dedicated to SPECT and SPECT/CT application in sphere of diagnostics and treatment of pathology of articular structures. The current state of nuclear medicine in the world allows convincing qualitative information to be received within short period of time, the amount of inconclusive results to be decreased and diagnostic search time to be reduced for a quicker diagnosis establishment and well-timed adequate treatment order.

ВИСНОВКИ

Результати аналізу сучасних літературних даних свідчать про перспективи широкого застосування ОСГ для діагностики, визначення активності, стадії і поширеності патології суглобів, а також для моніторингу результатів їх лікування. ОСГ вважається методом другої лінії діагностики при захворюваннях суглобів, але суміщення ОФЕКТ із структурно-морфологічними променевими методиками значно підвищує його діагностичну ефективність.

Трифазовий режим ОСГ має високу чутливість для виявлення активних метаболічних процесів у м'якотканинних суглобових структурах та КТк на ранній стадії, до початку їх рентгенологічної маніфестації. Метод дозволяє оцінити метаболічні зміни у різні фази (судинну, м'якотканинну, кісткову) та визначити стан суглобів усього тіла без додаткового променевого навантаження.

CONCLUSIONS

The results of modern literature data analysis indicate about the possibilities of wide applicability of osteoscintigraphy for the diagnostics, determination of process activity, staging and prevalence of joint pathology, as well as for monitoring the treatment results. Oteoscintigraphy is considered to be a method of second-line diagnostics in the cases of joint diseases but combining SPECT with structural-morphological radial methods significantly increases its diagnostic efficacy.

3-phase osteoscintigraphy is highly sensitive for detecting active metabolic processes in soft tissue joint structures and subchondral BT at an early stage, before the radiologic manifestation. The method enables metabolic changes during different phases (flow, blood pool, delayed) to be estimated and the condition of the joint of the whole body without additional radiation exposure to be determined.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization: Musculoskeletal conditions. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions
2. Mohan H.K., Strobel K., Van Der Bruggen W. et al. The role of hybrid bone SPECT/CT imaging in the work-up of the limping patient: a symptom-based and joint-oriented review. *European journal of hybrid imaging*. 2018. Vol. 2(1). 8 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s41824-018-0026-2
3. Shirley R.A., Dhawan R.T., Rodrigues J.N., Evans D.M. Bone SPECT–CT: An additional diagnostic tool for undiagnosed wrist pain. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2016. Vol. 69(10). P. 1424–1429. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.04.011
4. Van den Wyngaert T., Strobel K., Kampen W. U. et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016. Vol 43(9). P. 1723–1738. URL: http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4. DOI: https://doi.org/ 10.1007/s00259-016-3415-4
5. Vijayanathan S., Butt S., Gnanasegaran G., Groves A. M. Advantages and Limitations of Imaging the Musculoskeletal System by Conventional Radiological, Radionuclide, and Hybrid Modalities. *Seminars in nuclear medicine.* 2009. Vol. 39(6). P. 357–368. DOI: https://doi.org/ 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.001

REFERENCES

1. World Health Organization: Musculoskeletal conditions. (In English). URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions
2. Mohan HK, Strobel K, Van Der Bruggen W et al. The role of hybrid bone SPECT/CT imaging in the work-up of the limping patient: a symptom-based and joint-oriented review. *European journal of hybrid imaging.* 2018;2(1):8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s41824-018-0026-2
3. Shirley RA, Dhawan RT, Rodrigues JN, Evans DM. Bone SPECT–CT: An additional diagnostic tool for undiagnosed wrist pain. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery.* 2016;69(10):1424–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.04.011
4. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU. et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2016;43(9):1723–38. URL: http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1007/s00259-016-3415-4
5. Vijayanathan S, Butt S, Gnanasegaran G, Groves AM. Advantages and Limitations of Imaging the Musculoskeletal System by Conventional Radiological, Radionuclide, and Hybrid Modalities. *Seminars in nuclear medicine*. 2009;39(6):357–68. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.001

6. Fogelman I., Gnanasegaran G., Van der Wall H. Radionuclide and hybrid bone imaging. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012. P. 1–1046. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-02400-9
7. Sudoł-Szopińska I., Ćwikła J.B. Current imaging techniques in rheumatology: MRI, scintigraphy and PET. *Polish journal of radiology.* 2013. Vol. 78, № 3. P. 48–56. DOI: https://doi.org/ 10.12659/PJR.889138
8. Mauch F., Drews B. Magnetresonanz- und Computertomographie: Indikationsstellung in Orthopädie und Unfallchirurgie. *Unfallchirurg*. 2016. Vol. 119, № 10. P. 790–802. DOI: https://doi.org/10.1007/s00113-016-0232-y
9. Elgazzar A.H. Orthopedic nuclear medicine: Second edition. *Springer International Publishing.* 2017. P. 1–431. URL: https://am-medicine.com/orthopedic-nuclear-medicine-second-edition/
10. Ziessman H.A., O`Malley J.P., Thrall J.H. Nuclear medicine: the requisites. Fourth edition. *Elsevier.* Copyright 2014 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. P. 1–452.
11. Castellucci P., Deandreis D., Krizsán A.K., Mirzaei S., Prior J., Sattler B. A joint publication by EANM and UEMS/EBNM. Radiolabelled bisphosphonates. *European Nuclear Medicine Guide*. URL: https://www.nucmed-guide.app/#!/chapter/9164
12. Even-Sapir E., Flusser G., Lerman H., Lievshitz G., Metser U. SPECT/multislice low-dose CT: A clinically relevant constituent in the imaging algorithm of nononcologic patients referred for bone scintigraphy. *Journal of nuclear medicine*. 2007. Vol. 48, № 2. P. 319–324.
13. Hirsh V. Skeletal disease contributes substantially to morbidity and mortality in patients with lung cancer. *Clinical lung cancer.* 2009. Vol. 10, № 4. P. 223–229. DOI: https://doi.org/10.3816/CLC.2009.n.030
14. Ben-Haim S., Israel O. Breast Cancer: Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Seminars in nuclear medicine*. 2009. Vol. 39, № 6. P. 408–415. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.05.002
15. Langsteger W., Rezaee A., Pirich C., Beheshti M. 18F-NaF-PET/CT and 99mTc-MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Seminars in nuclear medicine.* 2016. Vol. 46, № 6. P. 491–501. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.003
16. Montilla-Soler J. L., Makanji R. Skeletal Scintigraphy. *Cancer Control.* 2017. Vol. 24, № 2. P. 137–146. DOI: https://doi.org/10.1177/107327481702400206
17. An Y.S., Park D.Y., Min B.H. et al. Comparison of bone single-photon emission computed tomography (SPECT)/CT and bone scintigraphy in assessing knee joints. *BMC medical imaging*. 2021. Vol. 21(60). P. 1–16. DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-021-00590-8
18. Buck A.K., Nekolla S., Ziegler S., Beer A., Krause B.J., Herrmann K. et al. SPECT/CT. *Journal of nuclear medicine*. 2008. Vol. 49, № 8. P. 1305–1319. DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.107.050195
19. Scharf S. SPECT/CT Imaging in general orthopedic practice. *Seminars in nuclear medicine*. 2009. Vol. 39, № 5. P. 293–307. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.06.002
20. Baqer M.M., Loutfi I. Optimal imaging positions for 3-phase bone scanning of patients with bony pathology of the feet. *Journal of nuclear medicine technology*. 2010. Vol. 38, № 2. P. 69–75. DOI: https://doi.org/10.2967/jnmt.109.070771
21. Suter B., Testa E., Stämpfli P., Konala P., Rasch H., Friederich N.F. et al. A novel standardized algorithm using SPECT/CT evaluating unhappy patients after unicondylar knee arthroplastyŁ a combined analysis of tracer uptake distribution and component position. *BMC Medical Imaging.* 2015. Vol. 15. 11 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-015-0053-4
22. Abdelhafez Y.G., Hagge R.J., Badawi R.D., Raychaudhuri S.P., Chaudhari A.J. Early and delayed ^{99m}Tc-MDP SPECT/CT findings in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clinical nuclear medicine*. 2017. Vol. 42, № 11. P. e480–e481. DOI: https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001839
23. Barthassat E., Afifi F., Konala P., Rasch H., Hirschmann M.T. Evaluation of patients with painful total hip arthroplasty using combined single photon emission tomography and conventional computerized tomography (SPECT/CT) – a comparison of semi-quantitative versus 3D volumetric quantitative measurements. *BMC Medical Imaging*. 2017. Vol. 17. № 1. 31 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-017-0204-x
24. Delcroix O., Robin P., Gouillou M., Le Duc-Pennec A., Alavi Z., Le Roux P.Y. et al. A new SPECT/CT reconstruction algorithm: reliability and accuracy in clinical routine for non-oncologic bone diseases. *EJNMMI Research*. DOI: https://doi.org/10.1186/s13550-018-0367-7
25. Lima T.V.M., Bhure U., Pérez Lago M. de S., Thali Y., Matijasevic S., Roos J. et al. Impact of metal implants on xSPECT/CT Bone reconstruction: the “shining metal artefact. *European journal of hybrid imaging.* 2020. Vol. 4, № 1. DOI: https://doi.org/10.1186/s41824-020-00087-7
26. Zeman M.N., Scott P.J. Current imaging strategies in rheumatoid arthritis. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012. Vol. 2, № 2. P. 174–220.
27. Verdoorn J. T., Lehman V. T., Diehn F. E., Maus T. P. Increased ^{99m} Tc MDP activity in the costovertebral and costotransverse joints on SPECT-CT: is it predictive of associated back pain or response to percutaneous treatment? *Diagnostic and interventional radiology.* 2015. Vol. 21. P. 342–347. DOI: https://doi.org/10.5152/dir.2015.14400

6. Fogelman I, Gnanasegaran G, Van der Wall H. Radionuclide and hybrid bone imaging. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg.* 2012;1–1046. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-02400-9
7. Sudoł-Szopińska I, Ćwikła JB. Current imaging techniques in rheumatology: MRI, scintigraphy and PET. *Polish journal of radiology.* 2013;78(3):48–56. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.12659/PJR.889138
8. Mauch F, Drews B. Magnetic resonance imaging and computed tomography: What is important in orthopedics and traumatology. *Unfallchirurg*. 2016;119(10):790–802. (In German). DOI: https://doi.org/10.1007/s00113-016-0232-y
9. Elgazzar AH. Orthopedic nuclear medicine: Second edition. *Springer International Publishing*. 2017;1–431. (In English). URL: https://am-medicine.com/orthopedic-nuclear-medicine-second-edition/
10. Ziessman HA, O`Malley JP, Thrall JH. Nuclear medicine: the requisites. Fourth edition. *Elsevier*. Copyright 2014 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. P. 1–452. (In English).
11. Castellucci P, Deandreis D, Krizsán AK, Mirzaei S, Prior J, Sattler B. A joint publication by EANM and UEMS/EBNM. Radiolabelled bisphosphonates. European Nuclear Medicine Guide. (In English). URL: https://www.nucmed-guide.app/#!/chapter/9164
12. Even-Sapir E, Flusser G, Lerman H, Lievshitz G, Metser U. SPECT/multislice low-dose CT: A clinically relevant constituent in the imaging algorithm of nononcologic patients referred for bone scintigraphy. *Journal of nuclear medicine*. 2007;48(2):319–24. (In English).
13. Hirsh V. Skeletal disease contributes substantially to morbidity and mortality in patients with lung cancer. *Clinical lung cancer.* 2009;10(4):223–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.3816/CLC.2009.n.030
14. Ben-Haim S, Israel O. Breast Cancer: Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Seminars in nuclear medicine*. 2009;39(6):408–15. (In English). DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.05.002
15. Langsteger W, Rezaee A, Pirich C, Beheshti M. 18F-NaF-PET/CT and ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Seminars in nuclear medicine.* 2016;46(6):491–501. (In English). DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.003
16. Montilla-Soler JL, Makanji R. Skeletal Scintigraphy. *Cancer Control*. 2017;24(2):137–46. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/107327481702400206
17. An YS, Park DY, Min BH et al. Comparison of bone single-photon emission computed tomography (SPECT)/CT and bone scintigraphy in assessing knee joints. *BMC medical imaging.* 2021;21(60):1–16. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-021-00590-8
18. Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, Beer A, Krause BJ, Herrmann K et al. SPECT/CT. *Journal of nuclear medicine.* 2008;49(8):1305–19. (In English). DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.107.050195
19. Scharf S. SPECT/CT Imaging in general orthopedic practice. *Seminars in nuclear medicine*. 2009;39(5):293–307. (In English). DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.06.002
20. Baqer MM, Loutfi I. Optimal imaging positions for 3-phase bone scanning of patients with bony pathology of the feet. *Journal of nuclear medicine technology.* 2010;38(2)69–75. (In English). DOI: https://doi.org/10.2967/jnmt.109.070771
21. Suter B, Testa E, Stämpfli P, Konala P, Rasch H, Friederich NF et al. A novel standardized algorithm using SPECT/CT evaluating unhappy patients after unicondylar knee arthroplastyŁ a combined analysis of tracer uptake distribution and component position. *BMC Medical Imaging.* 2015;15:11. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-015-0053-4
22. Abdelhafez YG, Hagge RJ, Badawi RD, Raychaudhuri SP, Chaudhari AJ. Early and delayed ^{99m}Tc-MDP SPECT/CT findings in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clinical nuclear medicine.* 2017;42(11):e480–1. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001839
23. Barthassat E, Afifi F, Konala P, Rasch H, Hirschmann MT. Evaluation of patients with painful total hip arthroplasty using combined single photon emission tomography and conventional computerized tomography (SPECT/CT) – a comparison of semi-quantitative versus 3D volumetric quantitative measurements. *BMC Medical Imaging.* 2017;17(1):31. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-017-0204-x
24. Delcroix O, Robin P, Gouillou M, Le Duc-Pennec A, Alavi Z, Le Roux PY et al. A new SPECT/CT reconstruction algorithm: reliability and accuracy in clinical routine for non-oncologic bone diseases. *EJNMMI Research*. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s13550-018-0367-7
25. Lima TVM, Bhure U, Pérez Lago M de S, Thali Y, Matijasevic S, Roos J et al. Impact of metal implants on xSPECT/CT Bone reconstruction: the “shining“ metal artefact. *European journal of hybrid imaging.* 2020;4(1). (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s41824-020-00087-7
26. Zeman MN, Scott PJ. Current imaging strategies in rheumatoid arthritis. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;2(2):174–220. (In English).
27. Verdoorn JT, Lehman VT, Diehn FE, Maus TP. Increased ^{99m}Tc MDP activity in the costovertebral and costotransverse joints on SPECT-CT: is it predictive of associated back pain or response to percutaneous treatment? *Diagnostic and interventional radiology.* 2015;21:342–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.5152/dir.2015.14400

28. Rosado-de-Castro P.H., de Souza S.A.L., Alexandre D., da Fonseca L.M.B., Gutfilen B. Rheumatoid arthritis: Nuclear medicine state-of-the-art imaging. *World journal of orthopedics.* 2014. Vol. 5, № 3. P. 312–318. DOI: https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i3.312
29. Buchbender C., Ostendorf B., Mattes-György K., Miese F., Wittsack H.J., Quentin M. et al. Synovitis and bone inflammation in early rheumatoid arthritis: high-resolution multi-pinhole SPECT versus MRI. *Diagnostic and interventional radiology*. 2013. Vol. 19, № 1. P. 20–24. DOI: https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.5922-12.1
30. Ostendorf B., Mattes-György K., Reichelt D. C., Blondin D., Wirrwar A., Lanzman R. et al. Early detection of bony alterations in rheumatoid and erosive arthritis of finger joints with high-resolution single photon emission computed tomography, and differentiation between them. S*keletal radiology.* 2010. Vol. 39, № 1. P. 55–61. DOI: https://doi.org/10.1007/s00256-009-0761-3
31. Noriega-Álvarez E., Domínguez Gadea L., Sanz Viedma S., del Prado Orduña Diez M., Minoves Font M., Peiró Valgañón V. et al. Nuclear Medicine in the diagnosis of pathologies of the spine: role of hybrid imaging. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*. 2021. Vol. 40, № 1. P. 37–49. DOI: https://doi.org/10.1016/j.remn.2020.08.011
32. De Maeseneer M., Lenchik L., Everaert H., Marcelis S., Bossuyt A., Osteaux M. et al. Evaluation of lower back pain with bone scintigraphy and SPECT. *Radiographics*. 1999. Vol. 19, № 4. P. 901–912. DOI: https://doi.org/10.1148/radiographics.19.4.g99jl03901
33. Lehman V.T., Murphy R.C., Maus T.P. 99mTc-MDP SPECT/CT of the spine and sacrum at a multispecialty institution: Clinical use, findings, and impact on patient management. *Nuclear medicine communications*. 2013. Vol. 34, № 11. P. 1097–1106. DOI: https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328364bfa6
34. Russo V.M., Dhawan R.T., Baudracco I., Dharmarajah N., Lazzarino A.I., Casey A.T. Hybrid Bone SPECT/CT Imaging in Evaluation of Chronic Low Back Pain: Correlation with Facet Joint Arthropathy. *World neurosurgery*. 2017. Vol. 107. P 732–738. DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.092
35. Al-Riyami K., Gnanasegaran G., Van den Wyngaert T., Bomanji J. Bone SPECT/CT in the postoperative spine: a focus on spinal fusion. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2017. Vol. 44, № 12. P. 2094–2104. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-017-3765-6
36. Tryniszewski W., Radek M., Radek A., Rysz J., Maziarz Z., Gadzicki M. Clinical research Radioisotopic assessment of bone metabolism of the operated vertebra after inter-process stabilizer implantation in the lumbar segment of the spine. *Archives of medical science.* 2017. Vol. 13. P. 174–182. DOI: https://doi.org/10.5114/aoms.2017.64718
37. Gnanasegaran G., Paycha F., Strobel K., Van der Bruggen W., Kampen W.U., Kuwert T. et al. Bone SPECT/CT in Postoperative Spine. *Seminars in nuclear medicine.* 2018. Vol. 48, № 5. P. 410–424. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2018.06.003
38. Al-Riyami K., Vöö S., Gnanasegaran G., Pressney I., Meir A., Casey A. et al. The role of bone SPECT/CT in patients with persistent or recurrent lumbar pain following lumbar spine stabilization surgery. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2019. Vol. 46, № 4. P. 989–998. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-018-4141-x
39. Kato S., Demura S., Matsubara H., Inaki A., Shinmura K., Yokogawa N. et al. Utility of bone SPECT/CT to identify the primary cause of pain in elderly patients with degenerative lumbar spine disease. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 2019. Vol. 14, № 1. DOI: https://doi.org/10.1186/s13018-019-1236-4
40. Van der Wall H., Magee M., Reiter L., Frater C.J., Qurashi S., Loneragan R. Degenerative spondylolysis: A concise report of scintigraphic observations. *Rheumatology.* 2006. Vol. 45, № 2. P. 209–211. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei134
41. Zukotynski K., Curtis C., Grant F.D., Micheli L., Treves S.T. The value of SPECT in the detection of stress injury to the pars interarticularis in patients with low back pain. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2010. Vol. 5, № 1. 13 p. DOI: https://doi.org/10.1186/1749-799X-5-13
42. Matesan M., Behnia F., Bermo M., Vesselle H. SPECT/CT bone scintigraphy to evaluate low back pain in young athletes: Common and uncommon etiologies. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 2016. Vol. 11, № 1. P. 1–9. DOI: http://doi.org/10.1186/s13018-016-0402-1
43. Mattei T.A. The specificity of SPECT-CT for the diagnosis of discogenic pain: implications for the future of the lumbar fusion outcome score (LUFOS). *The spine journal.* 2018. Vol. 18, № 9. P. 1722–1724. DOI: https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.04.020
44. Makki D., Khazim R., Zaidan A.A., Ravi K., Toma T. Single photon emission computerized tomography (SPECT) scan-positive facet joints and other spinal structures in a hospital-wide population with spinal pain. *The spine journal.* 2010. Vol. 10, № 1. P. 58–62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.spinee.2009.06.004
45. Perez-Roman R.J., Brusko G.D., Burks S.S., Serafini A.N., Wang M.Y. Use of Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging for Hypermetabolic Facet Identification in Diagnosis of Cervical and Axial Back Pain. *World Neurosurgery.* 2020. Vol. 137. P. e487–e492. DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.016
46. Akdemir Ü.Ö., Atasever T., Sipahioğlu S., Türkölmez Ş., Kazimoğlu C., Şener E. Value of bone scintigraphy in patients with carpal trauma.

28. Rosado-de-Castro PH, de Souza SAL, Alexandre D, da Fonseca LMB, Gutfilen B. Rheumatoid arthritis: Nuclear medicine state-of-the-art imaging. *World journal of orthopedics.* 2014;5(3):312–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i3.312
29. Buchbender C, Ostendorf B, Mattes-György K, Miese F, Wittsack HJ, Quentin M et al. Synovitis and bone inflammation in early rheumatoid arthritis: high-resolution multi-pinhole SPECT versus MRI. *Diagnostic and interventional radiology.* 2013;19(1):20–4. (In English). DOI: https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.5922-12.1
30. Ostendorf B, Mattes-György K, Reichelt DC, Blondin D, Wirrwar A, Lanzman R et al. Early detection of bony alterations in rheumatoid and erosive arthritis of finger joints with high-resolution single photon emission computed tomography, and differentiation between them. *Skeletal radiology.* 2010;39(1):55–61. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00256-009-0761-3
31. Noriega-Álvarez E, Domínguez Gadea L, Sanz Viedma S, del Prado Orduña Diez M, Minoves Font M, Peiró Valgañón V et al. Nuclear Medicine in the diagnosis of pathologies of the spine: role of hybrid imaging. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular.* 2021;40(1):37–49. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.remn.2020.08.011
32. De Maeseneer M, Lenchik L, Everaert H, Marcelis S, Bossuyt A, Osteaux M et al. Evaluation of lower back pain with bone scintigraphy and SPECT. *Radiographics.* 1999;19(4):901–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1148/radiographics.19.4.g99jl03901
33. Lehman VT, Murphy RC, Maus TP. 99mTc-MDP SPECT/CT of the spine and sacrum at a multispecialty institution: Clinical use, findings, and impact on patient management. *Nuclear medicine communications.* 2013;34(11):1097–106. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328364bfa6
34. Russo VM, Dhawan RT, Baudracco I, Dharmarajah N, Lazzarino AI, Casey AT. Hybrid Bone SPECT/CT Imaging in Evaluation of Chronic Low Back Pain: Correlation with Facet Joint Arthropathy. *World neurosurgery*. 2017;107:732–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.092
35. Al-Riyami K, Gnanasegaran G, Van den Wyngaert T, Bomanji J. Bone SPECT/CT in the postoperative spine: a focus on spinal fusion. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2017;44(12):2094–104. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-017-3765-6
36. Tryniszewski W, Radek M, Radek A, Rysz J, Maziarz Z, Gadzicki M. Clinical research Radioisotopic assessment of bone metabolism of the operated vertebra after inter-process stabilizer implantation in the lumbar segment of the spine. *Archives of medical science.* 2017;13:174–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.5114/aoms.2017.64718
37. Gnanasegaran G, Paycha F, Strobel K, van der Bruggen W, Kampen WU, Kuwert T et al. Bone SPECT/CT in Postoperative Spine. *Seminars in nuclear medicine.* 2018;48(5):410–24. (In English). DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2018.06.003
38. Al-Riyami K, Vöö S, Gnanasegaran G, Pressney I, Meir A, Casey A et al. The role of bone SPECT/CT in patients with persistent or recurrent lumbar pain following lumbar spine stabilization surgery. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2019;46(4):989–98. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-018-4141-x
39. Kato S, Demura S, Matsubara H, Inaki A, Shinmura K, Yokogawa N et al. Utility of bone SPECT/CT to identify the primary cause of pain in elderly patients with degenerative lumbar spine disease. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2019;14(1). (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s13018-019-1236-4
40. Van der Wall H, Magee M, Reiter L, Frater CJ, Qurashi S, Loneragan R. Degenerative spondylolysis: A concise report of scintigraphic observations. *Rheumatology*. 2006;45(2):209–11. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei134
41. Zukotynski K, Curtis C, Grant FD, Micheli L, Treves ST. The value of SPECT in the detection of stress injury to the pars interarticularis in patients with low back pain. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 2010; 5(1):13. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/1749-799X-5-13
42. Matesan M, Behnia F, Bermo M, Vesselle H. SPECT/CT bone scintigraphy to evaluate low back pain in young athletes: Common and uncommon etiologies. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 2016;11(1):1–9. (In English). DOI: http://doi.org/10.1186/s13018-016-0402-1
43. Mattei TA. The specificity of SPECT-CT for the diagnosis of discogenic pain: implications for the future of the lumbar fusion outcome score (LUFOS). *The spine journal*. 2018;18(9):1722–4. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.04.020
44. Makki D, Khazim R, Zaidan AA, Ravi K, Toma T. Single photon emission computerized tomography (SPECT) scan-positive facet joints and other spinal structures in a hospital-wide population with spinal pain. *The spine journal.* 2010;10(1):58–62. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.spinee.2009.06.004
45. Perez-Roman RJ, Brusko GD, Burks SS, Serafini AN, Wang MY. Use of Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging for Hypermetabolic Facet Identification in Diagnosis of Cervical and Axial

Annals of nuclear medicine. 2004. Vol. 18, № 6. P. 495–499. DOI: https://doi.org/10.1007/BF02984566
47. Strobel K., Van der Bruggen W., Hug U., Gnanasegaran G., Kampen W.U., Kuwert T. et al. SPECT/CT in Postoperative Hand and Wrist Pain. *Seminars in nuclear medicine.* 2018. Vol. 48, № 5. P. 396–409. DOI: https://doi.org/10.1007/BF02984566
48. Bäcker H.C., Wu C.H., Strauch R.J. Systematic Review of Diagnosis of Clinically Suspected Scaphoid Fractures. *Journal of wrist surgery.* 2020. Vol. 09, № 01. P. 81–89. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0039-1693147
49. Mintz D. N., Roberts C. C., Bencardino J. T., Baccei S. J., Caird M. S., Cassidy R. C. et al. ACR Appropriateness Criteria® Chronic Hip Pain. *Journal of the American College of Radiology.* 2017. Vol. 14, № 5. P. S90–S102. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.035
50. Dobrindt O., Amthauer H., Krueger A., Ruf J., Wissel H., Grosser O. S. et al. Hybrid SPECT/CT for the assessment of a painful hip after uncemented total hip arthroplasty. *BMC medical imaging.* 2015. Vol. 15, № 1. P. 1–10. DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-015-0056-1
51. Vaz S., Ferreira T. C., Salgado L., Paycha F. Bone scan usefulness in patients with painful hip or knee prosthesis: 10 situations that can cause pain, other than loosening and infection. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology.* 2017. Vol. 27, № 2. P. 147–156. DOI: https://doi.org/10.1007/s00590-016-1884-6
52. Van den Wyngaert T., Paycha F., Strobel K., Kampen W.U., Kuwert T., Van der Bruggen W. et al. SPECT/CT in Postoperative Painful Hip Arthroplasty. *Seminars in nuclear medicine.* 2018. Vol. 48, № 5. P. 425–438. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2018.05.002
53. Mushtaq N., To K., Gooding C., Khan W. Radiological imaging evaluation of the failing total hip replacement. *Frontiers in surgery.* 2019. Vol. 6. P. 1–13. DOI: https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00035
54. Stoica Z., Dumitrescu D., Popescu M., Gheonea I., Gabor M., Bogdan N. Imaging of avascular necrosis of femoral head: familiar methods and newer trends. *Current health sciences journal.* 2009. Vol. 35, № 1. P. 23–28.
55. Luk W.H., Au-Yeung A.W.S., Yang M.K.W. Diagnostic value of SPECT versus SPECT/CT in femoral avascular necrosis: Preliminary results. *Nuclear medicine communications.* 2010. Vol. 31, № 11. P. 958–961. DOI: https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32833e7732
56. Hirschmann M.T., Mathis D., Afifi F.K., Rasch H., Henckel J., Amsler F. et al. Single photon emission computerized tomography and conventional computerized tomography (SPECT/CT) for evaluation of patients after anterior cruciate ligament reconstruction: A novel standardized algorithm combining mechanical and metabolic information. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy.* 2013. Vol. 21, № 4. P. 965–974. DOI: https://doi.org/10.1007/s00167-012-2083-6
57. Rechsteiner J., Hirschmann M. T., Dordevic M., Falkowski A. L., Testa E. A., Amsler F. et al. Meniscal pathologies on MRI correlate with increased bone tracer uptake in SPECT/CT. *European radiology.* 2018. Vol. 28, № 11. P. 4696–4704. DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-018-5466-3
58. Awengen R., Rasch H., Amsler F., Hirschmann M.T. Symptomatic versus asymptomatic knees after bilateral total knee arthroplasty: what is the difference in SPECT/CT? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2016. Vol. 43, № 4. P. 762–772. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-015-3278-0
59. Van der Bruggen W., Hirschmann M. T., Strobel K., Kampen W. U., Kuwert T., Gnanasegaran G. et al. SPECT/CT in the postoperative painful knee. *Seminars in nuclear medicine*. 2018. Vol. 48, № 5. P. 439–453. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2018.05.003
60. Mathis D.T., Büel L., Rasch H., Amsler F., Hirschmann M.T., Hügli R.W. Distribution of bone tracer uptake in symptomatic knees after ACL reconstruction compared to asymptomatic non-operated knees: a method for better differentiating patient-specific from disease-specific bone tracer uptake in SPECT/CT. *Annals of nuclear medicine.* 2019. Vol. 33(3). P. 201–210. DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-018-01324-7
61. Lu S.J., Hassan U.L., Vijayanathan S., Gnanasegaran G. Radionuclide bone SPECT/CT in the evaluation of knee pain: Comparing two-phase bone scintigraphy, SPECT and SPECT/CT. *The British journal of radiology*. 2018. Vol. 91, № 1090. DOI: https://doi.org/10.1259/bjr.20180168
62. Verschueren J., Albert A., Carp L., Ceyssens S., Huyghe I., Stroobants S. et al. Bloodpool SPECT as part of bone SPECT/CT i n painful total knee arthroplasty (TKA): validation and potential biomarker of prosthesis biomechanics. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019. Vol. 46, № 4. P. 1009–1018. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-018-4244-4
63. Claassen L., Yao D., Ettinger S., Lerch M., Daniilidis K., Stukenborg-Colsman C. et al. Relevance of SPECT-CT in Complex Cases of Foot and Ankle Surgery: A Comparison With MRI. *Foot & ankle specialist*. 2020. Vol. 13, № 6. P. 451–462. DOI: https://doi.org/10.1177/1938640019890987
64. Ha S., Hong S.H., Paeng J.C., Lee D.Y., Cheon G.J., Arya A. et al. Comparison of SPECT/CT and MRI in diagnosing symptomatic lesions in ankle and foot pain patients: Diagnostic performance and relation to lesion type. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 2. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117583
65. Mandegaran R., Dhillon S., Jen H. Beyond the bones and joints: a review of ligamentous injuries of the foot and ankle on Back Pain. *World Neurosurgery.* 2020;137:e487–92. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.016
46. Akdemir ÜÖ, Atasever T, Sipahioğlu S, Türkölmez Ş, Kazimoğlu C, Şener E. Value of bone scintigraphy in patients with carpal trauma. *Annals of nuclear medicine.* 2004;18(6):495–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/BF02984566
47. Strobel K, van der Bruggen W, Hug U, Gnanasegaran G, Kampen WU, Kuwert T et al. SPECT/CT in Postoperative Hand and Wrist Pain. *Seminars in nuclear medicine.* 2018;48(5):396–409. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/BF02984566
48. Bäcker HC, Wu CH, Strauch RJ. Systematic Review of Diagnosis of Clinically Suspected Scaphoid Fractures. *Journal of wrist surgery.* 2020;09(01):81–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1055/s-0039-1693147
49. Mintz DN, Roberts CC, Bencardino JT, Baccei SJ, Caird MS, Cassidy RC et al. ACR Appropriateness Criteria® Chronic Hip Pain. *Journal of the American College of Radiology.* 2017;14(5):S90–102. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.035
50. Dobrindt O, Amthauer H, Krueger A, Ruf J, Wissel H, Grosser OS et al. Hybrid SPECT/CT for the assessment of a painful hip after uncemented total hip arthroplasty. *BMC medical imaging.* 2015;15(1):1–10. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-015-0056-1
51. Vaz S, Ferreira TC, Salgado L, Paycha F. Bone scan usefulness in patients with painful hip or knee prosthesis: 10 situations that can cause pain, other than loosening and infection. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology.* 2017;27(2):147–56. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00590-016-1884-6
52. Van den Wyngaert T, Paycha F, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W et al. SPECT/CT in Postoperative Painful Hip Arthroplasty. *Seminars in nuclear medicine.* 2018;48(5):425–38. (In English). DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2018.05.002
53. Mushtaq N, To K, Gooding C, Khan W. Radiological imaging evaluation of the failing total hip replacement. *Frontiers in surgery.* 2019;6:1–13. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00035
54. Stoica Z, Dumitrescu D, Popescu M, Gheonea I, Gabor M, Bogdan N. Imaging of avascular necrosis of femoral head: familiar methods and newer trends. *Current health sciences journal*. 2009;35(1):23–8. (In English).
55. Luk WH, Au-Yeung AWS, Yang MKW. Diagnostic value of SPECT versus SPECT/CT in femoral avascular necrosis: Preliminary results. *Nuclear medicine communications.* 2010;31(11):958–61. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32833e7732
56. Hirschmann MT, Mathis D, Afifi FK, Rasch H, Henckel J, Amsler F et al. Single photon emission computerized tomography and conventional computerized tomography (SPECT/CT) for evaluation of patients after anterior cruciate ligament reconstruction: A novel standardized algorithm combining mechanical and metabolic information. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy.* 2013;21(4):965–74. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00167-012-2083-6
57. Rechsteiner J, Hirschmann MT, Dordevic M, Falkowski AL, Testa EA, Amsler F et al. Meniscal pathologies on MRI correlate with increased bone tracer uptake in SPECT/CT. *European radiology*. 2018;28(11):4696–704. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-018-5466-3.
58. Awengen R, Rasch H, Amsler F, Hirschmann MT. Symptomatic versus asymptomatic knees after bilateral total knee arthroplasty: what is the difference in SPECT/CT? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2016;43(4):762–72. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-015-3278-0
59. van der Bruggen W, Hirschmann MT, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, Gnanasegaran G et al. SPECT/CT in the postoperative painful knee. *Seminars in nuclear medicine.* 2018;48(5):439–53. (In English). DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2018.05.003
60. Mathis DT, Büel L, Rasch H, Amsler F, Hirschmann MT, Hügli RW. Distribution of bone tracer uptake in symptomatic knees after ACL reconstruction compared to asymptomatic non-operated knees: a method for better differentiating patient-specific from disease-specific bone tracer uptake in SPECT/CT. *Annals of nuclear medicine.* 2019;33(3):201–10. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-018-01324-7
61. Lu SJ, Hassan UL, Vijayanathan S, Gnanasegaran G. Radionuclide bone SPECT/CT in the evaluation of knee pain: Comparing two-phase bone scintigraphy, SPECT and SPECT/CT. *The British journal of radiology*. 2018;91(1090). (In English). DOI: https://doi.org/10.1259/bjr.20180168
62. Verschueren J, Albert A, Carp L, Ceyssens S, Huyghe I, Stroobants S et al. Bloodpool SPECT as part of bone SPECT/CT in painful total knee arthroplasty (TKA): validation and potential biomarker of prosthesis biomechanics. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2019;46(4):1009–18. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-018-4244-4
63. Claassen L, Yao D, Ettinger S, Lerch M, Daniilidis K, Stukenborg-Colsman C et al. Relevance of SPECT-CT in Complex Cases of Foot and Ankle Surgery: A Comparison With MRI. *Foot & ankle specialist.* 2020;13(6):451–62. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/1938640019890987

^{99m}Tc-MDP-SPECT/CT. *The British journal of radiology.* 2019. Vol. 92, № 1104. DOI: https://doi.org/10.1259/bjr.20190506
66. Eelsing R., Hemke R., Schepers T. The added value of SPECT/CT in the painful foot and ankle: A review of the literature. *Foot and Ankle Surgery.* 2020. S 1268–7731(20)30203–4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fas.2020.09.009
67. Williams T., Cullen N., Goldberg A., Singh D. SPECT-CT imaging of obscure foot and ankle pain. *Foot and Ankle Surgery.* 2012. Vol. 18, № 1. P. 30–33. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fas.2011.01.009
68. Yoo I.R. Bone SPECT/CT of the foot and ankle: potential clinical applicationfor chronic foot pain. *Nuclear medicine and molecular imaging.* 2020. Vol. 54, № 1. P. 1–8. DOI: https://doi.org/10.1007/s13139-019-00627-5
69. Knupp M., Pagenstert G.I., Barg A., Bolliger L., Easley M.E., Hintermann B. SPECT-CT compared with conventional imaging modalities for the assessment of the varus and valgus malaligned hindfoot. *Journal of orthopaedic research.* 2009. Vol. 27, № 11. P. 1461–1466. DOI: https://doi.org/10.1002/jor.20922
70. Upadhyay B., Mo J., Beadsmoore C., Marshall T., Toms A., Buscombe J. Technetium-99m methylene diphosphonate single-photon emission computed tomography/computed tomography of the foot and ankle. *World journal of nuclear medicine.* 2017. Vol. 16, № 2. P. 88–100. DOI: https://doi.org/10.4103/1450-1147.203077
71. Wall H. Van Der., Storey G., Frater C., Murray P. Importance of positioning and technical factors in anatomic localization of sporting injuries in scintigraphic imaging. *Seminars in nuclear medicine.* 2001. Vol. 31, № 1. P. 17–27. DOI: https://doi.org/10.1053/snuc.2001.18740
72. Pagenstert G.I., Barg A., Leumann A.G., Rasch H., Müller-Brand J., Hintermann B. et al. SPECT-CT imaging in degenerative joint disease of the foot and ankle. *The Journal of bone and joint surgery.* 2009. Vol. 91(9). P. 1191–1196. DOI: https://doi.org/10.1302/0301-620X.91B9.22570
73. Parthipun A., Moser J., Mok W., Paramithas A., Hamilton P., Sott A.H. ^{99m}Tc-HDP SPECT-CT aids localization of joint injections in degenerative joint disease of the foot and ankle. *Foot & ankle international.* 2015. Vol. 36, № 8. P. 928–935. DOI: https://doi.org/10.1177/1071100715579263
74. Waldman L.E., Scharf S.C. Bone SPECT/CT of the Spine, Foot, and Ankle: Evaluation of Surgical Patients. *Seminars in nuclear medicine.* 2017. Vol. 47. P. 639–646. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.07.007
75. Mason L.W., Wyatt J., Butcher C., Wieshmann H., Molloy A.P. Single-photon-emission computed tomography in painful total ankle replacements. *Foot & ankle international.* 2015. Vol. 36, № 6. P. 635–640. DOI: https://doi.org/10.1177/1071100715573050
76. Paul J., Barg A., Kretzschmar M., Pagenstert G., Studler U., Hügle T. et al. Increased osseous $^{(99m)}$Tc-DPD uptake in end-stage ankle osteoarthritis: correlation between SPECT-CT imaging and histologic findings. *Foot & ankle international.* 2015. Vol. 36, № 12. P. 1438–1447. DOI: https://doi.org/10.1177/1071100715596745
77. Meftah M., Katchis S.D., Scharf S.C., Mintz D.N., Klein D.A., Weiner L.S. SPECT/CT in the management of osteochondral lesions of the talus. *Foot & ankle international.* 2011. Vol. 32, № 3. P. 233–238. DOI: https://doi.org/10.3113/FAI.2011.0233
78. Usmani S., Muzaffar S., Al Kandari F., Ahmed N., Rehman U. Talocalcaneal coalition with os sustentaculum: rare cause for foot pain demonstrated on ^{99m}Tc-HDP SPECT/CT. *Clinical nuclear medicine.* 2020. Vol. 45, № 12. P. E518–E520. DOI: https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003217
79. Bae S., Kang Y., Song Y. S., Lee W. W. Maximum standardized uptake value of foot SPECT/CT using Tc-99m HDP in patients with accessory navicular bone as a predictor of surgical treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, № 2. e14022 p. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014022
80. Zhang X.Y., Sun Z.K., Wei W.J., Qiu Z.L., Shen C.T., Song H.J. et al. A preliminary study of ankle single photon emission computed tomography/computed tomography in patients with bony impingement syndrome: association with the visual analogue scale pain score. *The Journal of foot and ankle surgery.* 2019. Vol. 58, № 3. P. 434–440. DOI: https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.09.010

64. Ha S, Hong SH, Paeng JC, Lee DY, Cheon GJ, Arya A et al. Comparison of SPECT/CT and MRI in diagnosing symptomatic lesions in ankle and foot pain patients: Diagnostic performance and relation to lesion type. *PLoS One.* 2015;10(2). (In English). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117583
65. Mandegaran R, Dhillon S, Jen H. Beyond the bones and joints: a review of ligamentous injuries of the foot and ankle on ^{99m}Tc-MDP-SPECT/CT. *The British journal of radiology.* 2019;92(1104). (In English). DOI: https://doi.org/10.1259/bjr.20190506
66. Eelsing R, Hemke R, Schepers T. The added value of SPECT/CT in the painful foot and ankle: A review of the literature. *Foot and Ankle Surgery*. 2020. S 1268–7731(20)30203–4. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.fas.2020.09.009
67. Williams T, Cullen N, Goldberg A, Singh D. SPECT-CT imaging of obscure foot and ankle pain. *Foot and Ankle Surgery.* 2012;18(1):30–3. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.fas.2011.01.009
68. Yoo IR. Bone SPECT/CT of the foot and ankle: potential clinical application for chronic foot pain. *Nuclear medicine and molecular imaging.* 2020;54(1):1–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s13139-019-00627-5
69. Knupp M, Pagenstert GI, Barg A, Bolliger L, Easley ME, Hintermann B. SPECT-CT compared with conventional imaging modalities for the assessment of the varus and valgus malaligned hindfoot. *Journal of orthopaedic research.* 2009;27(11):1461–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/jor.20922
70. Upadhyay B, Mo J, Beadsmoore C, Marshall T, Toms A, Buscombe J. Technetium-99m methylene diphosphonate single-photon emission computed tomography/computed tomography of the foot and ankle. *World journal of nuclear medicine.* 2017;16(2):88–100. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/1450-1147.203077
71. Wall H. Van Der, Storey G, Frater C, Murray P. Importance of positioning and technical factors in anatomic localization of sporting injuries in scintigraphic imaging. *Seminars in nuclear medicine.* 2001;31(1):17–27. (In English). DOI: https://doi.org/10.1053/snuc.2001.18740
72. Pagenstert GI, Barg A, Leumann AG, Rasch H, Müller-Brand J, Hintermann B et al. SPECT-CT imaging in degenerative joint disease of the foot and ankle. *The Journal of bone and joint surgery.* 2009;91(9):1191–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1302/0301-620X.91B9.22570
73. Parthipun A, Moser J, Mok W, Paramithas A, Hamilton P, Sott AH. ^{99m}Tc-HDP SPECT-CT aids localization of joint injections in degenerative joint disease of the foot and ankle. *Foot & ankle international.* 2015;36(8):928–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/1071100715579263
74. Waldman LE, Scharf SC. Bone SPECT/CT of the Spine, Foot, and Ankle: Evaluation of Surgical Patients. *Seminars in nuclear medicine.* 2017;47:639–46. (In English). DOI: https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.07.007
75. Mason LW, Wyatt J, Butcher C, Wieshmann H, Molloy AP. Single-photon-emission computed tomography in painful total ankle replacements. *Foot & ankle international.* 2015;36(6):635–40. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/1071100715573050
76. Paul J, Barg A, Kretzschmar M, Pagenstert G, Studler U, Hügle T et al. Increased osseous $^{(99m)}$Tc-DPD uptake in end-stage ankle osteoarthritis: correlation between SPECT-CT imaging and histologic findings. *Foot & ankle international.* 2015;36(12):1438–47. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/1071100715596745
77. Meftah M, Katchis SD, Scharf SC, Mintz DN, Klein DA, Weiner LS. SPECT/CT in the management of osteochondral lesions of the talus. *Foot & ankle international.* 2011;32(3):233–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.3113/FAI.2011.0233
78. Usmani S, Muzaffar S, Al Kandari F, Ahmed N., Rehman U. Talocalcaneal coalition with os sustentaculum: rare cause for foot pain demonstrated on ^{99m}Tc-HDP SPECT/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2020;45(12):E518–20. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003217
79. Bae S, Kang Y, Song YS, Lee WW. Maximum standardized uptake value of foot SPECT/CT using Tc-99m HDP in patients with accessory navicular bone as a predictor of surgical treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(2):e14022. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014022
80. Zhang XY, Sun ZK, Wei WJ, Qiu ZL, Shen CT, Song HJ et al. A preliminary study of ankle single photon emission computed tomography/computed tomography in patients with bony impingement syndrome: association with the visual analogue scale pain score. *The Journal of foot and ankle surgery.* 2019;58(3):434–40. (In English). DOI: https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.09.010

Перспективи подальших досліджень

Можливості сучасних технологій ОСГ на сьогодні недооцінені клініцистами в таких ситуаціях: при нез'ясованому больовому синдромі для виявлення ділянок активної ремодуляції КТк з подальшою верифікацією структурними методами, при перевантаженні суглобів та ускладненнях ендопротезування.

Prospects for further research

The potential of modern OSG (osteoscintigraphy) techniques are currently underestimated by clinicians in the following scenarios: in case of unexplained pain syndrome to identify areas of active oseous tissue remodulation with subsequent verification by structural methods, in case of joint overload and endoprosthesis complications.

Рекомендується продовжувати впровадження у клінічну практику трифазової ОСГ, ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ, а також сучасних алгоритмів обробки сцинтиграфічної інформації для оптимізації ранньої діагностики, визначення активності метаболічних процесів і ступеня ураження структур опорно-рухового апарату, підвищення ефективності лікування та покращення прогнозу захворювань.

It is recommended to continue introducing 3-phase OSG, SPECT and SPECT/CT into clinical experience along with up-to-date algorithms for processing scintigraphic information in order to optimize early diagnosis, to assess the activity of metabolic processes and the degree of musculoskeletal structures damage, to increase treatment efficiency and to improve disease prognosis.

Конфлікт інтересів **Conflict of interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування **Funding information**

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

Подяка **Acknowledgments**

Особиста подяка Сатир Анастасії Вікторівні за консультацію з приводу роботи з наукометричними базами та створення ілюстративного матеріалу.

The authors are grateful to Anastasia V. Satyr for consulting on scientometric databases and creating illustrations.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сатир Марина Володимирівна – кандидат медичних наук, лікар відділення радіонуклідної діагностики Державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України»; вул. Братиславська, буд. 5, корп. А, м. Київ, Україна, 02660;
e-mail: marina-nmhc@ukr.net
моб.: +38 (066) 296-14-68
Внесок автора: *робота з наукометричними базами, збір та обробка літератури, аналіз інформації, написання тексту статті, редагування тексту.*

Солодянникова Оксана Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: oik2000@ukr.net
моб.: +38 (050) 961-46-72
Внесок автора: *систематизація отриманих даних, загальне керівництво проведенням дослідження.*

Новерко Ірина Василівна – завідувачка відділення радіонуклідної діагностики Державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України»; вул. Братиславська, буд. 5, корп. А, м. Київ, Україна, 02660;
e-mail: irina.noverko@gmail.com
моб.: +38 (063) 859-54-44
Внесок автора: *збір та обробка інформації, написання тексту статті.*

Гальченко Олексій Юрійович – асистент кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету України ім. О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, Україна, 03057;
e-mail: oleksiy.galchenko@gmail.com
моб.: +38 (050) 382-09-29
Внесок автора: *збір та обробка інформації, написання тексту статі.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Satyr Maryna Volodymyrivna – Candidate of Medical Science, physician of Nuclear Medicine Department of State Organization «Institute Heart Ministry of Health of Ukraine»; 5-A, Bratyslavska Str., Kyiv, Ukraine, 02660;
e-mail: marina-nmhc@ukr.net
tel.: +38 (066) 296-14-68
Author contributions: *work with scientific databases, collecting and processing literature, analyzing information, writing and editing the article.*

Solodiannykova Oksana Ivanivna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Nuclear Medicine Research Unit of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: oik2000@ukr.net
tel.: +38 (050) 961-46-72
Author contributions: *data systematization, general management of the study.*

Noverko Iryna Vasylivna – Head of Nuclear Medicine Department of State Organization «Institute Heart Ministry of Health of Ukraine»; 5-A, Bratyslavska Str., Kyiv, Ukraine, 02660;
e-mail: irina.noverko@gmail.com
tel.: +38 (063) 859-54-44
Author contributions: *collecting and processing information, writing the article.*

Galchenko Oleksii Yuriiovych – assistant of Department of Radiology and Radiation Medicine O.O. Bogomolets Ukrainian National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 13, Taras Shevchenko boul., Kyiv, Ukraine, 03057;
e-mail: oleksiy.galchenko@gmail.com
tel.: +38 (050) 382-09-29
Author contributions: *collecting and processing information, writing the article.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 22.06.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 25.08.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 07.09.2021	Опубліковано *Published* 29.09.2021

Щоквартальне науково-практичне видання

УКРАЇНСЬКИЙ РАДІОЛОГІЧНИЙ ТА ОНКОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Відповідальний випусковий *Ф.В. Гладких*
Редактор випуску *Т.Г. Золотарьова*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
А.Ю. Праско
Технічний редактор та комп'ютерна верстка
Л.Ю. Свєтайло

Макет виготовлено
у відділі наукової організації розвитку
радіологічної допомоги населенню
Державної установи
«Інститут медичної радіології та онкології
ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, 61024, Україна
тел.: +38 (057) 725-50-74,
e-mail: imr_omo@ukr.net
http://ukroj.com/

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 18,13.
Наклад 100 пр. Зам. №

Віддруковано у типографії
ТОВ «Золоті сторінки»
вул. Маршала Бажанова, 28, м. Харків, Україна, 61002
тел./факс: +38 (057) 701-0-701
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 7185 від 11.11.2020 р.

Research and practice edition

UKRAINIAN JOURNAL OF RADIOLOGY AND ONCOLOGY

Responsible for edition *F.V. Hladkykh*
Issue Editor *T.G. Zolotarova*
Literary Editors *T.I. Kobzar*
N.M. Voloshyna
A.Yu. Prasko
Technical Editor & Desktop publishing
L. Yu. Svietailo

The mock-up made
at Department of Scientific Arrangement
of Development of Radiological Care
for the population
at State Organization
«Grigoriev Institute
for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024
тел.: +38 (057) 725-50-74,
e-mail: imr_omo@ukr.net
http://ukroj.com/

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 18,13.
An edition of one hundred copies. Order №

Printed by Zoloti Storinky LLC

28, Marshala Bazhanova Str., Kharkiv, Ukraine, 61002
ph/fax: +38 (057) 701-0-701
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 7185, 11/11/2020.