

УДК 616.36 + 616.66

DOI: <https://zenodo.org/records/15648773>

ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЙОГО КОМПОНЕНТІВ НА АГРЕСИВНІСТЬ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Налбандян Т., Антонян І.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

THE INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME AND ITS COMPONENTS ON THE AGGRESSIVENESS OF PROSTATE CANCER

Nalbandyan T., Antonyan I.M.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Summary/Резюме

The article presents the results of a study on the initial characteristics of prostate cancer aggressiveness depending on the presence of metabolic disorders. In patients with prostate cancer who have metabolic syndrome, there is an increased proportion, odds ratio, and relative risk of aggressive forms of the disease: locally advanced and metastatic forms (OR: 3.829 (95 % CI 1.617; 9.067; $p = 0.002$); RR: 1.367 (95 % CI 1.100; 1.700; $p = 0.002$); ISUP grade 4-5 (OR: 3.080 (95 % CI 1.322; 7.177; $p = 0.008$); RR: 1.339 (95 % CI 1.036; 1.731; $p = 0.008$), initial PSA level greater than 10 ng/ml (OR: 8.000 (95 % CI 2.282; 28.050; $p < 0.001$), RR: 1.412 (95 % CI 1.193; 1.671; $p < 0.001$) and high risk (OR: 4.909 (95 % CI 1.392; 17.307; $p = 0.008$); RR: 1.301 (95 % CI 1.110; 1.524; $p = 0.008$). Excess weight in the form of obesity based on BMI or abdominal obesity with a waist circumference of 102 cm or more increases the aggressiveness of prostate cancer, most noticeably with an increase in locally advanced and metastatic forms, although not statistically significant ($p > 0.05$ according to the χ^2 criterion). The presence of hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia in patients with prostate cancer increased the aggressiveness of the disease, but significantly only regarding the initial PSA level. The most significant impact was from diabetes mellitus, which increased the risk of locally advanced and aggressive forms of prostate cancer — OR: 3.100 (95 % CI 1.252; 7.675; $p = 0.012$) RR: 1.245 (95 % CI 1.032; 1.503; $p = 0.012$) and an initial PSA level greater than 10 ng/ml OR: 4.113 (95 % CI 1.321; 12.799; $p = 0.010$) RR: 1.244 (95 % CI 1.069; 1.448; $p = 0.010$). The obtained data indicate a possible influence on the aggressiveness of prostate cancer and, consequently, on its further course, which should be considered when planning treatment strategies.

Keywords: prostate cancer, aggressiveness, metabolic syndrome, components of metabolic syndrome, odds ratio, relative risk.

В статті наведено результати вивчення вихідних характеристик агресивності раку передміхурової залози залежно від наявності метаболічних порушень. У пацієнтів з РПЗ з наявністю метаболічного синдрому збільшується питома вага, відношення шансів та відносний ризик агресивних форм захворювання: місцево-поширених та метастатичних форм (OR: 3,829 (95 % ДІ 1,617; 9,067; $p = 0,002$); RR: 1,367 (95 % ДІ 1,100; 1,700; $p = 0,002$); ISUP 4-5 ст. (OR: 3,080 (95 % ДІ 1,322; 7,177; $p = 0,008$); RR: 1,339 (95 % ДІ 1,036; 1,731; $p = 0,008$), початковий рівень ПСА вище 10 нг/мл (OR: 8,000 (95 % ДІ 2,282; 28,050; $p < 0,001$), RR: 1,412 (95 % ДІ 1,193; 1,671; $p < 0,001$) та високий ризик (OR: 4,909 (95 % ДІ 1,392; 17,307; $p = 0,008$); RR: 1,301 (95 % ДІ 1,110; 1,524; $p = 0,008$). Надлишкова вага у формі ожиріння за BMI або абдоминального ожиріння з об'ємом талії 102 см або більше збільшує агресивність раку простати, особливо збільшення локально-поширених та метастатичних форм, хоча й не статистично значуще ($p > 0,05$ за критерієм χ^2). Наявність гіпертензії, діабету цукрового та дисліпідемії у пацієнтів з раком простати збільшує агресивність захворювання, але значуще лише щодо початкового рівня ПСА. Найбільш значущим впливом був діабет цукрового, який збільшує ризик локально-поширених та агресивних форм раку простати — OR: 3,100 (95 % ДІ 1,252; 7,675; $p = 0,012$) RR: 1,245 (95 % ДІ 1,032; 1,503; $p = 0,012$) та початковий рівень ПСА вище 10 нг/мл OR: 4,113 (95 % ДІ 1,321; 12,799; $p = 0,010$) RR: 1,244 (95 % ДІ 1,069; 1,448; $p = 0,010$). Отримані дані вказують на можливу вплив на агресивність раку простати і, відповідно, на його подальший перебіг, що слід врахувати при плануванні стратегій лікування.

1,339 (95 % ДІ 1,036; 1,731; $p = 0,008$), вихідного рівня ПСА більш 10 нг/мл (OR: 8,000 (95 % ДІ 2,282; 28,050; $p < 0,001$), RR: 1,412 (95 % ДІ 1,193; 1,671; $p < 0,001$) та високого ризику (OR: 4,909 (95 % ДІ 1,392; 17,307; $p = 0,008$); RR: 1,301 (95 % ДІ 1,110; 1,524; $p = 0,008$). Зайва вага у вигляді ожиріння за ІМТ або абдомінального ожиріння зі збільшенням окружності талії від 102 см та більше збільшує агресивність РПЗ найбільш помітно за збільшенням місцево-поширених та метастатичних форм, але статистично не достовірно ($p > 0,05$ за критерієм χ^2). Наявність АГ, ЦД та дисліпідемій у пацієнтів з РПЗ збільшувала агресивність РПЗ, але достовірно тільки за вихідним рівнем ПСА. Найбільш значимим був вплив ЦД, якій збільшував ризик місцево-поширених та агресивних форм РПЗ — OR: 3,100 (95 % ДІ 1,252; 7,675; $p = 0,012$) RR: 1,245 (95 % ДІ 1,032; 1,503; $p = 0,012$) та вихідного рівня ПСА більш 10 нг/мл OR: 4,113 (95 % ДІ 1,321; 12,799; $p = 0,010$) RR: 1,244 (95 % ДІ 1,069; 1,448; $p = 0,010$). Отримані дані свідчать про можливий вплив на агресивність РПЗ та, відповідно, на подальший перебіг РПЗ, що потрібно враховувати під час планування тактики лікування.

Ключові слова: рак передміхурової залози, агресивність, метаболічний синдром, компоненти метаболічного синдрому, відношення шансів, відносний ризик.

Актуальність

Демографічні тенденції останніх десятиріч свідчать про прогресуюче старіння людства, що призводить до зростання поширеності хронічної патології. Зростає і поширеність раку передміхурової залози (РПЗ, якій займає провідні місця в структурі захворюваності та смертності чоловіків літнього [2; 24]. На відміну від багатьох інших локалізацій раку, в лікуванні РПЗ можливе активне спостереження і радикальні втручання. Вибір тактики лікування РПЗ залежить від оцінки його клінічної значимості, яка ґрунтується на ознаках агресивності. Найчастіше це патоморфологічні показники і рівень простатспецифічного антигену (ПСА) [27]. Але результати аутопсійних досліджень свідчать про ненадійність традиційних показників для прогнозу захворювання, які потребують уточнення [17; 29].

З цієї точки зору вивчаються додаткові фактори, що мають потенційний вплив на перебіг РПЗ і можуть вплинути на ефективність лікування. Відомо, що під час виникнення та розвитку РПЗ відбувається перепрограмування метаболізму, зокрема, порушення метаболізму ліпідів [25; 26]. Отримано докази можливого впливу на вихідні характеристики та перебіг РПЗ супутніх захворювань з метаболічним компонентом, зокрема, ожирін-

ня, цукрового діабету (ЦД) [9; 22], і, особливо, метаболічного синдрому (МС) [1; 4; 18; 23], але результати досліджень дуже суперечливі: від зворотної асоціації ризику РПЗ [6; 12; 14] або відсутності будь-яких асоціацій [7; 15] до суттєвого негативного впливу наявності метаболічного синдрому або його компонентів на перебіг РПЗ [1; 18; 20; 21]. Тому ця проблема потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження — вивчення впливу метаболічного синдрому та його компонентів на вихідні характеристики раку передміхурової залози.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження здійснено на базі КНП ХОР «Обласний центр онкології» (м. Харків), Рівненської Обласної Клінічної Лікарні ім. Ю. Семенюка, КНП «Центральна міська лікарня» РМР (м. Рівне).. Проаналізовано медичну документацію (медичні карти стаціонарного хворого та амбулаторні картки) 132 чоловіків. Вивчалися дані антропометричного дослідження (зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії), результати інструментальних, патоморфологічних та лабораторних методів дослідження. Стан ліпідного обміну оцінювали за концентрацією загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-

ЛПВЩ) та низької щільності (ХС-ЛПНЩ), коефіцієнту атерогенності (КА) та концентрації тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові.

Частоту МС у досліджених пацієнтів проаналізовано із застосуванням визначення за IDF [3] та за визначенням NCEP ATPIII [13; 19].

Отримані дані проаналізовано за допомогою пакета статистичних програм PSSP із застосуванням критерію χ^2 . Результати вважали статистично значущими при ймовірності нульової гіпотези менш 5 % ($p < 0,05$). Здійснено розрахунок відношення шансів (Odds ratio — OR) та відносного ризику (Relative risk — RR) агресивного перебігу РПЗ залежно від наявності метаболічних порушень з оцінкою статистичної значимості за критерієм Кокрена. Для цього показники перебігу були перетворені у дихотомічний формат (форма РПЗ — локалізовані та всі інші; ISUP — 1-3 ст. та 4-5 ст.; вихідний ПСА — до 10 нг/мл та всі інші; ризик — низький-проміжний та високий).

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні стану харчування встановлено, що нормальну вагу мали 71 (53,8 %) пацієнт, у 32 (24,2 %) пацієнтів виявлено надлишкову вагу, у 22 (16,7 %) — ожиріння I ст. та у 7 (5,3 %) — ожиріння II ст. Поширеність абдомінального ожиріння відрізнялась від ожиріння, визначеного за ІМТ. Так, абдомінальне ожиріння з величиною окружності талії більш 94 см діагностовано у 42 (31,8 %) пацієнтів, у тому числі, у 3 (7,1 %) з нормальною вагою за ІМТ; з величиною окружності талії 102 см та більше — у 24 (18,2 %) чоловіків, у тому числі, у 1 (4,2 %) пацієнтів з нормальною вагою за ІМТ.

ЦД виявлено у 25 (18,9 %), що перевищує поширеність ЦД у загальній популяції. АГ діагностовано у 67 (50,8 %) пацієнтів, що також більше, ніж в загальній популяції України, але майже відповідає поширеності АГ в старших вікових групах. Досить часто виявлялась дисліпідемія, яку виявлено у 98 (74,2 %)

пацієнтів: гіперхолестеринемію (ЗХС більш 4,5 ммоль/л) виявлено у 50 (37,9 %), збільшення концентрації ХС-ЛПНЩ (більш 2,5 ммоль/л) — у 75 (56,8 %), зменшення концентрації ХС-ЛПВЩ (менш 1,0 ммоль/л) — у 39 (29,5 %), гіпертригліцеридемія (більш 1,7 ммоль/л) — у 45 (34,1 %), збільшення КА (більш 3,0) — у 46 (34,8 %) пацієнтів.

Одночасна наявність цих ознак свідчила про наявність МС. Однак звертає на увагу, що МС за визначенням IDF виявлено у 17 (12,9 %) пацієнтів, а за визначенням NCEP ATPIII — у 30 (22,7 %). IDF визначає МС у пацієнтів з абдомінальним ожирінням при величині окружності талії від 94 см та більше для чоловіків у сполученні з двома з інших чотирьох компонентів — збільшення концентрації ТГ (більш 1,7 ммоль/л), зменшення концентрації ХС-ЛПВЩ (менш 1,0 ммоль/л), артеріальна гіпертензія (АГ) (систолічний артеріальний тиск >130 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск >85 мм рт. ст. та/або фармакологічне лікування), гіперглікемія, включаючи цукровий діабет (ЦД) [3]. МС за визначенням NCEP ATPIII це наявність не менш трьох з п'яти аналогічних компонентів, але з не обов'язковим абдомінальним ожирінням, до якого відносять величину окружності талії від 102 см та більше [19]. Окружність талії від 102 см та більше виявлено у 16 пацієнтів з МС (53,3 %), але за рахунок поєднання інших маркерів метаболічних порушень (у 11 пацієнтів одночасно спостерігались ЦД, гіпоХС-ЛПВЩ та АГ, у 7 пацієнтів — ЦД, гіперТГ та АГ) загальна кількість пацієнтів з МС збільшилась.

Для визначення впливу метаболічних порушень на патоморфологічні та інші показники, що дозволяють оцінити агресивність РПЗ, здійснено аналіз за допомогою таблиць сполученості. Кожен з маркерів метаболічних порушень співставленні з патоморфологічними показниками та показниками агресивності перебігу РПЗ (табл. 1-3).

Результати аналізу впливу ожиріння на форму РПЗ не виявили суттєвих

Таблиця 1 явлено достовірного впливу показників, що аналізуються, на ступінь РПЗ за ISUP ($p > 0,05$ за критерієм χ^2), але найбільш близьким до достовірності була тенденція збільшення тяжкості при наявності ожиріння за IMT ($\chi^2 = 8,249$, $p = 0,083$), у меншому ступені за NCEP АТPIII ($\chi^2 = 7,319$, $p = 0,120$). Вихідний рівень ПСА та ступінь ризику також практично не залежали від наявності ожиріння ($p > 0,05$ за критерієм χ^2 за всіма показниками), при цьому вихідний рівень ПСА демонстрував більш стійку тенденцію до зростання при наявності абдомінального ожиріння за NCEP АТPIII ($\chi^2 = 3,922$, $p = 0,141$), а ступінь ризику зростала майже однаково.

Вплив ожиріння на розподіл пацієнтів за показниками агресивності РПЗ

Показник	Ожиріння за IMT ($n = 29$)	Абд. ожиріння за IDF ($n = 42$)	Абд. ожиріння за NCEP АТPIII ($n = 24$)
Форма РПЗ: - локалізований - місцево-поширений - метастатичний	15 (51,7 %) 8 (27,6 %) 6 (20,7 %) $\chi^2 = 3,986$, $p = 0,136$	20 (47,6 %) 15 (35,7 %) 7 (16,7 %) $\chi^2 = 3,775$, $p = 0,151$	9 (37,5 %) 11 (45,8 %) 4 (16,7 %) $\chi^2 = 5,259$, $p = 0,072$
ISUP: - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	8 (27,6 %) 5 (17,2 %) 3 (10,3 %) 11 (37,9 %) 2 (6,9 %) $\chi^2 = 8,249$, $p = 0,083$	12 (28,6 %) 8 (19,0 %) 6 (14,3 %) 13 (31,0 %) 3 (7,1 %) $\chi^2 = 5,426$, $p = 0,246$	5 (20,8 %) 7 (29,2 %) 3 (12,5 %) 8 (33,3 %) 1 (4,2 %) $\chi^2 = 7,319$, $p = 0,120$
Вихідний ПСА: - до 10 нг/мл - 10-20 нг/мл - більш 20 нг/мл	10 (34,5 %) 6 (20,7 %) 13 (44,8 %) $\chi^2 = 0,603$, $p = 0,740$	13 (31,0 %) 10 (23,8 %) 19 (45,2 %) $\chi^2 = 1,668$, $p = 0,434$	5 (20,8 %) 7 (29,2 %) 12 (50,0 %) $\chi^2 = 3,922$, $p = 0,141$
Ризик: - низький - проміжний - високий	- 6 (20,7 %) 23 (79,3 %) $\chi^2 = 3,393$, $p = 0,150$	1 (2,4 %) 9 (21,4 %) 32 (76,2 %) $\chi^2 = 3,367$, $p = 0,186$	- 5 (20,8 %) 19 (79,2 %) $\chi^2 = 2,985$, $p = 0,225$

Таблиця 2

Вплив АГ, ЦД та дисліпідемії на розподіл пацієнтів за показниками агресивності РПЗ

Показник	АГ ($n = 67$)	ЦД ($n = 25$)	Дисліпідемія ($n = 98$)
Форма РПЗ: - локалізований - місцево-поширений - метастатичний	34 (50,7 %) 23 (34,3 %) 10 (14,9 %) $\chi^2 = 4,204$, $p = 0,122$	9 (36,0 %) 14 (56,0 %) 2 (8,0 %) $\chi^2 = 9,010$, $p = 0,011$	55 (56,1 %) 31 (31,6 %) 12 (12,2 %) $\chi^2 = 1,322$, $p = 0,516$
ISUP: - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	24 (35,8 %) 9 (13,4 %) 8 (11,9 %) 16 (23,9 %) 10 (14,9 %) $\chi^2 = 8,392$, $p = 0,079$	5 (20,0 %) 5 (20,0 %) 4 (16,0 %) 9 (36,0 %) 2 (8,0 %) $\chi^2 = 6,058$, $p = 0,195$	32 (32,7 %) 19 (19,4 %) 13 (13,3 %) 20 (20,4 %) 14 (14,3 %) $\chi^2 = 8,825$, $p = 0,066$
Вихідний ПСА: - до 10 нг/мл - 10-20 нг/мл - більш 20 нг/мл	19 (28,4 %) 16 (23,9 %) 32 (47,8 %) $\chi^2 = 6,732$, $p = 0,035$	4 (16,0 %) 6 (24,0 %) 15 (60,0 %) $\chi^2 = 7,755$, $p = 0,021$	33 (33,7 %) 20 (20,4 %) 45 (45,9 %) $\chi^2 = 8,548$, $p = 0,014$
Ризик: - низький - проміжний - високий	4 (6,0 %) 15 (22,4 %) 48 (71,6 %) $\chi^2 = 1,734$, $p = 0,420$	1 (4,0 %) 4 (16,0 %) 20 (80,0 %) $\chi^2 = 1,577$, $p = 0,454$	7 (7,1 %) 20 (20,4 %) 71 (72,4 %) $\chi^2 = 1,803$, $p = 0,406$

відмінностей ($p > 0,05$ за критерієм χ^2) за всіма показниками з тенденцією до збільшення місцево-поширених форм у пацієнтів з абдомінальним ожирінням за NCEP АТPIII ($\chi^2 = 5,259$, $p = 0,072$). Не ви-

ріння має вплив на вихідні показники агресивності РПЗ. Це найбільш помітне за формою РПЗ з більш достовірними результатами при наявності абдомінального ожиріння зі збільшенням обсягу талії

Таким чином, ожиріння та, у більшому ступені, абдомінальне ожи-

Таблиця 3.

Вплив метаболічного синдрому на розподіл пацієнтів за показниками агресивності РПЗ

Показник	МС за IDF (n = 17)	МС за NCEP АТPIII (n = 30)
Форма РПЗ: - локалізований (n = 77) - місцево-поширений (n = 41) - метастатичний (n = 14)	6 (7,8 %) 9 (22,0 %) 2 (14,3 %) $\chi^2 = 4,808, p = 0,090$	10 (13,0 %) 17 (41,5 %) 3 (21,4 %) $\chi^2 = 12,369, p = 0,002$
ISUP: - 1 (n = 44) - 2 (n = 25) - 3 (n = 23) - 4 (n = 26) - 5 (n = 14)	3 (6,8 %) 3 (12,0 %) 2 (8,7 %) 8 (30,8 %) 1 (7,1 %) $\chi^2 = 9,644, p = 0,047$	5 (11,4 %) 5 (20,0 %) 5 (21,7 %) 11 (42,3 %) 4 (28,6 %) $\chi^2 = 9,302, p = 0,054$
Вихідний ПСА: - до 10 нг/мл (n = 51) - 10-20 нг/мл (n = 30) - більш 20 нг/мл (n = 51)	3 (5,9 %) 5 (16,7 %) 9 (17,6 %) $\chi^2 = 3,642, p = 0,162$	3 (5,9 %) 9 (30,0 %) 18 (35,3 %) $\chi^2 = 13,730, p = 0,001$
Ризик: - низький (n = 12) - проміжний (n = 27) - високий (n = 93)	- 2 (7,4 %) 15 (16,1 %) $\chi^2 = 3,370, p = 0,185$	- 3 (11,1 %) 27 (29,0 %) $\chi^2 = 7,709, p = 0,021$

вага МС серед пацієнтів з локалізованою формою РПЗ була меншою у порівнянні з поширеною та метастатичною, але не достовірно ($p = 0,090$). Найбільша частота МС за IDF спостерігалась у пацієнтів з ISUP 4 ст. (30,8 %) ($p = 0,047$), також вона мала тенденцію до збільшення при збільшенні вихідного рівня ПСА

від 102 см (за визначенням NCEP АТPIII).

Окремо проаналізовано залежність ознак агресивності РПЗ від наявності захворювань, які є складовими метаболічного синдрому, та наявності будь-яких відхилень ліпідограми (за ознаками «так» «ні») (табл. 2).

Наявність АГ практично не впливала на ознаки агресивності РПЗ, за виключенням впливу на вихідний рівень ПСА — при наявності АГ збільшувалась питома вага пацієнтів з вихідним рівнем ПСА більш 20 нг/мл ($\chi^2 = 6,732, p = 0,035$). Наявність дисліпідемії також не впливала на ознаки агресивності РПЗ за виключенням впливу на вихідний рівень ПСА ($\chi^2 = 8,548, p = 0,014$). Найбільш впливовим фактором виявився ЦД, якій достовірно збільшував частоту місцево-поширеної форми РПЗ ($\chi^2 = 9,010, p = 0,011$) та збільшення вихідного рівня ПСА ($\chi^2 = 7,755, p = 0,021$). Тобто серед зазначених ознак метаболічних порушень найбільш значимим виявився ЦД.

Подальший аналіз здійснено для пацієнтів з наявністю всіх ознак МС відповідно до визначення за IDF та окремо до визначення за NCEP АТPIII (табл. 3).

При визначенні МС за IDF питома

($p = 0,162$) та ризику ($p = 0,185$), причому у пацієнтів з низьким ризиком МС не спостерігався. Більш достовірні закономірності виявлено при аналізі питомої ваги пацієнтів з МС за визначенням NCEP АТPIII. Відмінності були достовірними серед пацієнтів, розподілених залежно від форми РПЗ ($p = 0,002$), від вихідного рівня ПСА ($p = 0,001$) та від ризику ($p = 0,021$), наближалась до достовірної різниці при розподілі за ISUP ($p = 0,054$). Ці результати свідчать про вплив наявного МС на вихідні характеристики та, відповідно, подальший перебіг РПЗ.

При подальшому аналізі встановлено наявність статистично значимого збільшення OR агресивного перебігу РПЗ у пацієнтів з ЦД за формою РПЗ та вихідним ПСА з величиною від 3,100 до 4,113 (табл. 4). Наявність МС за визначенням NCEP АТPIII достовірно збільшувала OR за всіма показниками з величиною від 3,080 (за ISUP) до 8,000 (за вихідним рівнем ПСА). RR був достовірно більшим у пацієнтів з ЦД та з агресивним перебігом за формою та вихідним ПСА — збільшення відносного ризику майже до 25 %. У пацієнтів з МС за визначенням NCEP АТPIII збільшення RR було статистично значимо за всіма показниками з

величиною від 1,301 до 1,412 — тобто збільшення відносного ризику від 30 % до 41 %.

Схожі дані отримано й іншими дослідниками. Зокрема, S. Lebdai та співавт. (2018) повідомили, що MC (за АТРІІІ) був незалежним фактором ризику позитивного хірургічного краю та ISUP від 4 балів. [18]. M. Colicchia та співавт. (2019) повідомляють, що MC у пацієнтів з РПЗ низького ризику асоціювався з позитивними хірургічними краями після РПЕ та зі збільшенням ступеня РПЗ [8]. За даними H. An та співавт. (2022) пацієнти з метастатичним РПЗ та з MC мали достовірну більшу оцінку Т, більший бал Глісона та більш високий початковий рівень ПСА і ці ефекти зростали при збільшенні кількості компонентів MC [4]. Але K.P. Jeon та співавт. (2012) не виявили асоціації MC з ризиком РПЗ [15]. A. Blanc-Lapierre та співавт. (2015) встановили, що MC був пов'язаний зі зниженим ризиком РПЗ [6].

Не однозначні результати дослід-

жень окремих показників метаболічних порушень. K.P. Jeon та співавт. (2012) не виявили зв'язку MC та IMT з ризиком РПЗ [15]. У дослідженні REDUCE ожиріння асоціювалося з меншим ризиком РПЗ низького ступеня, але зі збільшенням ризику розвитку РПЗ високого ступеня [28]. B. Bhindi та співавт. (2015) повідомили, що окремі компоненти MC не мали зв'язку з РПЗ, але збільшення його компонентів було асоційовано зі збільшенням агресивності РПЗ [5].

Найбільш суперечлива взаємодія ЦД та РПЗ. S.C. Goncalves та співавт. (2013) у серії з 42 спостережень встановили, що у пацієнтів з ЦД була менша оцінка Глісона у порівнянні з пацієнтами без ЦД [12]. У проспективному дослідженні з участю більш 600 тис. чоловіків встановлено, що ЦД 2 типу з тривалістю від 2 років зменшував ризик РПЗ, у порівнянні з чоловіками, які не мали ЦД [14]. F. Nik-Ahd та співавт. (2019) встановили, що висока концентрація гліколізованого гемоглобіну (HbA1c) асоцію-

валася з метастазами та з кастрат-резистентним РПЗ. [21]. У той же час S. Kelkar та співавт. (2021) не виявили цих асоціацій серед усіх пацієнтів, але встановили суттєвий зв'язок ЦД у сполученні з ожирінням зі смертністю від раку та з кастрат-резистентним РПЗ. У пацієнтів з ЦД, але без ожиріння були виявлені зворотні, але не достовірні асоціації. [16].

У дослідженні J. Feunteun та співавт. (2022) встановлено, що у чоловіків віком 20-39

Таблиця 4

Аналіз відношення шансів (OR) та відносного ризику (RR) агресивного перебігу РПЗ у пацієнтів з ЦД та MC

Показники перебігу РПЗ	ЦД (n = 25) OR та RR (95 % ДІ) ¹	MC за NСЕР АТРІІІ (n = 30) OR та RR (95 % ДІ)
Форма РПЗ: - локалізований (n = 77) - місцево-поширений та метастатичний (n = 55)	9 (11,7 %) 16 (29,1 %) OR: 3,100 (1,252; 7,675) RR: 1,245 (1,032; 1,503) p = 0,012 ³	10 (13,0 %) 20 (36,4 %) OR: 3,829 (1,617; 9,067) RR: 1,367 (1,100; 1,700) (p = 0,002)
ISUP: - 1-3 (n = 92) - 4-5 (n = 40)	14 (15,2 %) 11 (27,5 %) OR: 2,113 (0,861; 5,184) RR: 1,169 (0,948; 1,442) p = 0,098	15 (16,3 %) 15 (37,5 %) OR: 3,080 (1,322; 7,177) RR: 1,339 (1,036; 1,731) p = 0,008
Вихідний ПСА: до 10 нг/мл (n = 51) більш 10 нг/мл (n = 81)	4 (7,8 %) 21 (25,9 %) OR: 4,113 (1,321; 12,799) RR: 1,244 (1,069; 1,448) p = 0,010	3 (5,9 %) 27 (33,3 %) OR: 8,000 (2,282; 28,050) RR: 1,412 (1,193; 1,671) p < 0,001
Ризик: - низький та проміжний (n = 39) - високий (n = 93)	5 (12,8 %) 20 (21,5 %) OR: 1,863 (0,645; 5,383) RR: 1,111 (0,946; 1,304) p = 0,245	3 (7,7 %) 27 (29,0 %) OR: 4,909 (1,392; 17,307) RR: 1,301 (1,110; 1,524) p = 0,008

Примітка. 1 — ДІ — довірчий інтервал; 2 — відсоток від показника у рядку; 3 — достовірність за критерієм Кокрена.

років компоненти МС не були пов'язані з РПЗ; в групі пацієнтів віком 40-64 років МС, окружність талії, рівень ХС-ЛПВЩ та АГ асоціювались зі збільшенням поширеності РПЗ; у віці від 65 років та більше МС та всі його окремі компоненти [11]. У дослідженні В.А. Dickerman та співавторів (2018) з агресивним РПЗ були асоційовані АГ середнього віку та ЦД 2 типу незалежно від ІМТ. Сума компонентів МС 3-4 збільшувала ризик летального РПЗ. [10].

Отримані дані та результати інших досліджень в цілому свідчать про негативний вплив МС і його окремих компонентів, особливо ЦД, на вихідні характеристики та, ймовірно, на подальший перебіг РПЗ. Суперечливість результатів, отриманих у різноманітних дослідженнях, можна пояснити відсутністю стандартизованого підходу до визначення МС та різним підходом до оцінки його компонентів.

Висновки

1). У пацієнтів з РПЗ з наявністю МС виявлено збільшення питомої ваги, відношення шансів та відносного ризику агресивних форм захворювання, що було статистично достовірним при визначенні МС за NСЕР АТРІІІ: місцево-поширених та метастатичних форм (OR: 3,829 (95 % ДІ 1,617; 9,067); RR: 1,367 (95 % ДІ 1,100; 1,700); пацієнтів з ІSUP 4-5 ст. (OR: 3,080 (95 % ДІ 1,322; 7,177); RR: 1,339 (95 % ДІ 1,036; 1,731), з вихідним рівнем ПСА більш 10 нг/мл (OR: 8,000 (95 % ДІ 2,282; 28,050) RR: 1,412 (95 % ДІ 1,193; 1,671) та з високим ризиком (OR: 4,909 (95 % ДІ 1,392; 17,307); RR: 1,301 (95 % ДІ 1,110; 1,524).

2). Зайва вага у вигляді ожиріння за ІМТ або абдомінального ожиріння зі збільшенням окружності талії від 102 см та більше статистично не достовірно ($p > 0,05$ за критерієм χ^2) збільшує агресивність РПЗ найбільш помітно за збільшенням місцево-поширених та метастатичних форм.

3). Наявність АГ, ЦД та дисліпідемій у пацієнтів з РПЗ збільшувала агресивність РПЗ, але достовірно тільки за вихідним рівнем ПСА. Найбільш значимим

був вплив ЦД, якій збільшував ризик місцево-поширених та агресивних форм РПЗ — OR: 3,100 (95 % ДІ 1,252; 7,675) RR: 1,245 (95 % ДІ 1,032; 1,503) та вихідного рівня ПСА більш 10 нг/мл OR: 4,113 (95 % ДІ 1,321; 12,799) RR: 1,244 (95 % ДІ 1,069; 1,448).

References/Література

1. Timoshenko AV. Peculiarities of the influence of metabolic syndrome on the aggressiveness of prostate cancer. *Clinical Oncology*. 2023; 13 (2): 123-6.
Тимошенко АВ. Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози. *Клінічна онкологія*. 2023; 13 (2): 123-6. 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30779
2. Fedorenko ZP, Zuba VO, Gorokh EL, Gulak LO, Ryzhov AY. Edited by: Efimenko OV. Cancer in Ukraine, 2021 — 2022. Incidence, mortality, indicators of oncological service activity. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine* No. 24. 2023.
Федоренко ЗП, Зуба ВО, Горох ЄЛ, Гулак ЛО, Рижов АЮ. Під ред.: Єфіменко ОВ. Рак в Україні, 2021 — 2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України* № 24. 2023. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366 (9491): 1059-62. doi: 10.1016/S0140-6736 (05)67402-8.
4. An H, Ma D, Mei Y, Wang L, Maimaitiyming A, Zhuo T et al. Metabolic syndrome and metastatic prostate cancer correlation study, a real-world study in a prostate cancer clinical research center, Xinjiang, China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1090763. doi: 10.3389/fendo.2022.1090763.
5. Bhindi B, Locke J, Alibhai SMH, Kulkarni GS, Margel DS, Hamilton RJ et al.. Dissecting the association between metabolic syndrome and prostate cancer risk: analysis of a large clinical cohort. *Eur Urol*. 2015; 67 (1): 64-70. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.040.
6. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent MJ. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*. 2015; 15: 913. doi: 10.1186/s12889-015-2260-x.
7. Cheng S, Zheng Q, Ding G, Li G. Influence of

- serum total cholesterol, LDL, HDL, and triglyceride on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 6651-61. doi: 10.2147/CMAR.S204947.
8. Colicchia M, Morlacco A, Rangel LJ, Carlson RE, Dal Moro F, Karnes RJ. Role of metabolic syndrome on perioperative and oncological outcomes at radical prostatectomy in a low-risk prostate cancer cohort potentially eligible for active surveillance. *Eur Urol Focus.* 2019; 5 (3): 425-32. doi: 10.1016/j.euf.2017.12.005.
9. Crawley D, Chamberlain F, Garmo H, Rudman S, Zethelius B, Holmberg L et al. A systematic review of the literature exploring the interplay between prostate cancer and type two diabetes mellitus. *Ecancermedicalscience.* 2018; 12: 802. doi: 10.3332/ecancer.2018.802
10. Dickerman BA, Torfadottir JE, Valdimarsdottir UA, Wilson KM, Steingrimsdottir L, Aspelund T et al. Midlife metabolic factors and prostate cancer risk in later life. *Int J Cancer.* 2018; 142 (6): 1166-73. doi: 10.1002/ijc.31142.
11. Feunteun J, Ostyn P, Delaloge S. Tumor cell malignancy: A complex trait built through reciprocal interactions between tumors and tissue-body system. *iScience.* 2022; 25 (5): 104217. doi: 10.1016/j.isci.2022.104217
12. Goncalves SC, de Moraes Siqueira R, Nogueira MVF, Pereira-Correia JA, Vaz FP, Peres WAF. The Relationship Between Prostate Cancer Aggressiveness and Glycemic Levels in Patients Submitted to Radical Prostatectomy. *World J Oncol.* 2013; 4 (2): 87-94. doi: 10.4021/wjon664e.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al.. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112 (17): 2735-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
14. Haggström C, Van Hemelrijck M, Zethelius B, Robinson D, Grundmark B, Holmberg L et al. Prospective study of Type 2 diabetes mellitus, anti-diabetic drugs and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 2017; 140 (3): 611-7. doi: 10.1002/ijc.30480.
15. Jeon KP, Jeong TY, Lee SY, Hwang SW, Shin JH, Kim DS. Prostate cancer in patients with metabolic syndrome is associated with low grade Gleason score when diagnosed on biopsy. *Korean J Urol.* 2012; 53 (9): 593-7. doi: 10.4111/kju.2012.53.9.593.
16. Kelkar S, Oyekunle T, Eisenberg A, Howard L, Aronson WJ, Kane CJ et al. Diabetes and prostate cancer outcomes in obese and nonobese men after radical prostatectomy. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 5 (3): pkab023. doi: 10.1093/jncics/pkab023.
17. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (2): 359. doi: 10.3390/cancers13020359.
18. Lebdaï S, Mathieu R, Leger J, Haillet O, Vincendeau S, Rioux-Leclercq N et al. Metabolic syndrome and low high-density lipoprotein cholesterol are associated with adverse pathological features in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2018; 36 (2): 80.e17-24. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.09.026.
19. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30 (1): 8-13. doi: 10.2337/dc06-1414.
20. Neshat S, Rezaei A, Farid A, Sarallah R, Javanshir S, Ahmadian S. The tangled web of dyslipidemia and cancer: Is there any association? *J Res Med Sci.* 2022; 27: 93. doi: 10.4103/jrms.jrms_267_22.
21. Nik-Ahd F, Howard LE, Eisenberg AT, Aronson WJ, Terris MK, Cooperberg MR et al. Poorly controlled diabetes increases the risk of metastases and castration-resistant prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *Cancer.* 2019; 125 (16): 2861-7. doi: 10.1002/cncr.32141.
22. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and cancer: a current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (2): 485. doi: 10.3390/cancers15020485.
23. Ren C, Wang Q, Wang S, Zhou H, Xu M, Li H et al. Metabolic syndrome-related prognostic index: Predicting biochemical recurrence and differentiating between cold and hot tumors in prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1148117. doi: 10.3389/fendo.2023.1148117.
24. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73 (1): 17-48. doi: 10.3322/caac.21763
25. Siltari A, Syvdal H, Lou YR, Gao Y, Murtola TJ. Role of Lipids and Lipid Metabolism in Prostate Cancer Progression and the Tumor's Immune Environment. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (17): 4293. doi: 10.3390/cancers14174293.
26. Љькара Л, Hupek Turkovix A, Pezelj I, Vrtarix A, Sinix N, Круљин В, Ulamec M. Prostate Cancer-Focus on Cholesterol. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (18): 4696. doi: 10.3390/cancers13184696.
27. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Van den

- Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2024; S0302-2838 (24)02306-6. doi: 10.1016/j.eururo.2024.04.010.
28. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23 (12): 2936-42. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0795.
29. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido Met al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. J Natl Cancer Inst. 2013; 105 (14): 1050-8. doi: 10.1093/jnci/djt151.
- Вперше надійшла до редакції 05.02.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 618.14-007.415-02: 618.14-002.2-07
DOI: <https://zenodo.org/records/15648787>

ПОКАЗНИКИ СИГНАЛЬНИХ ПЕПТИДІВ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ГРАДАЦІЇ У ПАЦІЄНТОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЯЄЧНИКІВ ТА БЕЗПЛІДДЯМ

**Бігун Р.В., Геник Н.І., Островська О.М., Римарчук М.І., Левицький І.В.,
Перхулин О.М., Кишакевич І.Т.**

*Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, м.
Івано-Франківськ
ruslana.gotsaniuk@gmail.com*

DATA ON SIGNAL PEPTIDES OF LOW-GRADE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH OVARIAN ENDOMETRIOSIS AND INFERTILITY

**Bihun R.V., Henyk N.I., Ostrovska O.M., Rymarchuk M.I., Levytskyi I.V.,
Perkhulyn O.M., Kyshakevych I.T.**

*Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine,
Ivano-Frankivsk*

Summary/Резюме

In the structure of gynecological diseases, endometriosis ranks third, and in groups of women with chronic pelvic pain syndrome, dysmenorrhoea, dyspareunia, menometrorrhagia, perimenstrual abnormal uterine bleeding, its share reaches 60 %, causing psychovegetative manifestations and fertility disorders in 55 % of cases. The aim of the study was to find markers of low-grade chronic inflammatory process in patients with ovarian endometriosis and infertility. *Materials and methods of the study.* A comprehensive clinical and laboratory study of 120 patients was conducted, where 30 women formed the control group, the main group included 45 patients with infertility and recurrent endometriomas and a history of surgical intervention for this pathology, and the comparison group included 45 patients with infertility and newly diagnosed ovarian endometriomas. Serum concentrations of C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and the level of one of the representatives of the class of antimicrobial proteins — neopterin — were assessed, and the results were statistically and mathematically processed. *Results of the study and their discussion.* Patients with recurrent forms had a statistically higher percentage of secondary infertility, a high proportion of chronic pelvic inflammatory processes and endocervicitis (2.1 and 2.4 times, respectively), adenomyosis and external genital endometriosis — 3.3 times, and a twice higher proportion of vaginal mucosal