

#12 (52), 2019 część 1

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

#12 (52), 2019 part 1

East European Scientific Journal
(Warsaw, Poland)

The journal is registered and published in Poland.
The journal is registered and published in Poland.
Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in English, German, Polish and Russian.

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Peter Clarkwood(University College London)
Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska»

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001
Warszawa, Polska

E-mail: info@eesa-journal.com ,
http://eesa-journal.com/

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Peter Clarkwood(University College London)
Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»

East European Scientific Journal
Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,
Poland

E-mail: info@eesa-journal.com ,
http://eesa-journal.com/

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Поляков Н.А., Калашникова Е.А., Киракосян Р.Н.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О СОДЕРЖАНИИ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАСТЕНИЯХ РОДА POTENTILLA L.....4

Иванов В.С., Шнайдер С.А., Ткаченко Е.К.

ИЗУЧЕНИЕ МУТАГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ГЕНТОКСИКАНТОВ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ.....8

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Islamov Kh. G.

CONVERSION CHEMOTHERAPY WITH A MODIFIED FLOX REGIMEN FOR BORDERLINE OR UNRESECTABLE LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER12

Панченко Л. М., Соколовська О. Р., Костогриз Ю. О., Салманова К. М.

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ПІГМЕНТНИЙ ВІЛЛОНОДУЛЯРНИЙ СИНОВІТ
(ТЕНОСИНОВІАЛЬНУ ГІАНТОКЛІТИННУ ПУХЛИНУ) КОЛІННОГО СУГЛОБА.....19

Maksymtsiv M.L.

CHARACTERISTICS OF THE CONDITION OF CENTRAL RETINA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY26

Maslennikov S.O., Golovaha M.L., Gricenko O.O.

CLINICAL EXPERIENCE USING THE POLYPROPYLENE MESH FOR THE PREVENTION OF HIP ARTHROPLASTY DISLOCATION31

Zakharevych G.Ye.

INFLUENCE OF VEGFA GENE POLYMORPHISMS RS2010963 AND RS699947 ON CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN DIABETIC RETINOPATHY AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS36

Aliev B. N.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THYROID GLAND FUNCTION AND THE RESULTS OF CORONARY ANGIOGRAPHY..42

Бєліков О. Б., Бєлікова Н. І., Левандовський Р. А.

ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ БЕЗЗУБОЇ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПІ З
ПРИВОДУ ВИДАЛЕННЯ ЗЛОЯКІСНОЇ ПУХЛИНИ45

Будченко Є. А.

СУЧАСНІ КОНСЕРВАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ПРОЛАПСУ.....50

Bushuyeva O.V.

NEW FACTORS OF DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS54

Voitiv Ya. Yu., Ali Dzhemiliev

CONNECTIVE TISSUE PATHOLOGY AS A RISK FACTOR FOR INTESTINAL FISTULA DEVELOPMENT.....57

Геглюк О.М.

ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ПЕРЕБІГ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ62

Грачев С. С., Прасьцкий О. Т., Ялонецкий И. З., Гончарик И. И.

АКТУАЛЬНОСТЬ АМБУЛАТОРНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩІ65

Darii I.V.

FEATURES OF CHANGES IN THE STRUCTURE OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA DEPENDING ON THE PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME70

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Polyakov N.A.

All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants " (VILAR),
PhD, master

Kalashnikova E. A.

Russian State Agricultural University —
Timiryazev Moscow Agricultural Academy,
Doctor of biological Sciences, Professor

Kirakosyan R. N.

Russian State Agricultural University —
Timiryazev Moscow Agricultural Academy.
candidate of biological Sciences, associate Professor

NEW DATA ON THE CONTENT OF CONDENSED TANNINS IN PLANTS OF THE GENUS *POTENTILLA* L.

Поляков Н.А.

Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений,
г. Москва РФ

Калашикова Е.А.

Российский государственный аграрный университет-МСХА
имени К.А. Тимирязева,
профессор, доктор биол. наук,
г.Москва, РФ

Киракосян Р.Н.

Российский государственный аграрный университет-МСХА
имени К.А. Тимирязева,
доцент, канд. биол.наук,
г. Москва, РФ

НОВЫЕ ДАННЫЕ О СОДЕРЖАНИИ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАСТЕНИЯХ РОДА *POTENTILLA* L.

Abstract. A review of the data available in the literature showed that tannins, (proanthocyanidins) in plant extracts, have high biological activity. They can be a part of a healthy diet. This fact led to using purified complexes of proanthocyanidins as dietary supplements. The most famous food sources of proanthocyanidins is a grape seed extract. An expanding the sources of raw materials containing this class of phenolic compounds is an urgent task. In this sense, plants of the genus *Potentilla* are one of the interesting. The pharmacological properties of *Potentilla* are due to the accumulation of phenolic metabolites.

The name of the plant originates from the Latin word «potents», meaning «powerful», «strong», due to the healing properties of plants of this genus, which have long been used in traditional medicine in many countries. In order to determine pharmacologically active compounds, numerous phytochemical studies of extracts of various species of *Potentilla* have been carried out. It is shown that terpenoids and phenolic compounds, especially condensed tannins or proanthocyanidins, were the primary focus.

The possibility of studying tannins has expanded significantly with the advent of new methods of analysis, such as high-performance liquid chromatography and high-resolution mass spectrometry. This made it possible to determine that the *Potentilla* contains tannins of various structures, including proanthocyanidins. Tetramers of proanthocyanidin type “B”, as well as a large number of di-, tri-, tetra-, penta-, and hexamers of type “A” were found in the roots of medical plants. Along with oligomers, a significant amount of polymeric proanthocyanidins of unknown structure is also present in the *Potentilla*.

Аннотация . В обзорной статье приводится анализ литературных данных, из которых следует, что дубильные вещества, представленные проантоксианидинами в растительных экстрактах, обладают высокой биологической активностью. Важность дубильных веществ, как компонента здорового питания обусловила выделение очищенных комплексов проантоксианидинов в качестве биологически активных добавок к пище. В настоящее время наиболее известным экстрактом, содержащим комплекс олигомерных проантоксианидинов, является экстракт из виноградных косточек. Расширение источников сырья данного класса фенольных соединений является актуальной задачей. В этом смысле представители рода *Potentilla* являются одним из интересных и перспективных лекарственных растений. Название *Potentilla* произошло от латинского слова «potents» — «могущественный», «сильный», благодаря целебным свойствам растений этого рода, которые в течение длительного времени использовались в традиционной медицине многих

стран. При проведении многочисленных фитохимических исследований экстрактов различных видов *Potentilla* основное внимание уделялось терпеноидам, фенольным соединениям: конденсированным дубильным веществам (проантоцианидинам). В результате удалось выяснить, что фармакологические свойства лапчатки обусловлены накоплением в органах и тканях биологически активных метаболитов, в основном фенольной природы. Возможности исследования дубильных веществ значительно расширились благодаря применению высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Это позволило определить, что в лапчатках содержится дубильные вещества разнообразного строения, представленные проантоцианидинами. В корнях лапчатки белой обнаружены тетрамеры проантоцианидинов типа «Б», а также большое число ди-, три-, тетра-, пента- и гексамеров типа «А». Наряду с олигомерами, в экстракте лапчатки присутствует значительное количество полимерных проантоцианидинов неизвестного строения.

Keywords: Lapchatka direct, Lapchatka white, Lapchatka goose, ultra-efficient liquid chromatography, mass spectrometry, phenolic compounds

Ключевые слова: лапчатка прямая, лапчатка белая, лапчатка гусиная, ультра-эффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, фенольные соединения.

Род *Potentilla* L. (лапчатка) принадлежит к многочисленному семейству розоцветных (Rosaceae) и включает в себя около 500 видов растений, являясь крупнейшим по числу видов из семейства [1].

Экстракти надземных и подземных частей растений рода *Potentilla* L. обладают высокой биологической активностью. Препараты из лапчатки используются при лечении различных нарушений функции щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз), а также при заболеваниях печени, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [2]. Представители рода лапчатка входят в состав различных препаратов и БАДов. На Украине распространен фитопрепарат «Альба» (экстракт корня лапчатки белой) для лечения патологий щитовидной железы при ее нормальной и повышенной функции [3].

На основе лапчатки белой созданы комплексные препараты, включающие и другие лекарственные растения - Эндокринол, Эндонор, Тиреонорм, Тиреогон.

Фармакологические свойства растений определяются содержанием биологически активных соединений (БАС). Основной группой БАС в сырье представителей рода Лапчатка являются дубильные вещества [4,5].

По результатам научного исследования стала известна способность различных видов Лапчатки адаптироваться к неблагоприятным внешним условиям, вести борьбу с другими растениями за ограниченные ресурсы, быстро распространяться, несмотря на адвентизацию флоры – все это возможно благодаря разнообразному составу БАС, в том числе наличию дубильных веществ у этих растений [6,7]. Основным способом определения дубильных веществ в растениях является метод спектрофотометрии [8-11]. Известно, что недостатком этого метода является низкая специфичность к определяемым фенольным соединениям [12]. Такой недостаток отражается на точности количественного определения фенольных

соединений в растениях рода *Potentilla*. Так, в лапчатке белой, заготовляемой в Самарской области, содержание дубильных веществ варьируется от 1,36 до 13,32 %. В той же местности, в лапчатке прямой содержание дубильных веществ меняется от 0,48 до 13,39 %, в лапчатке прямостоячей – 3,21 до 27,32 % [13]. На сегодняшний день наиболее современным методом определения дубильных веществ в растительном сырье является анализ методом масс-спектрометрии, а именно мониторинг множественных реакций (ММР), который был разработан в лаборатории Химии природных соединений, Университета Турку [14]. Метод ММР характеризуется высокой чувствительностью и селективностью анализа. В режиме ММР ион-предшественник целевого соединения, выделенный первым квадруполем (Q1), распадается в ячейке столкновительной диссоциации (CID) во втором квадруполе (Q2), а один или несколько полученных ионов-продуктов отфильтровываются третьим квадруполем (Q3) и попадают в детектор. Содержание фенольных соединений рассчитывают, используя калибровочные графики стандартов различных фенольных соединений.

Применение современных методов анализа, таких как жидкостная хроматография и масс-спектрометрия высокого разрешения, значительно расширило возможности изучения класса дубильных веществ, особенно конденсированных соединений или проантоцианидинов [15-20].

Дубильные вещества, обнаруживаемые в растениях рода лапчатки подразделяются на два класса соединений – гидролизуемые и конденсированные танины. Гидролизуемые танины, в свою очередь, включают галлотанины и эллагитанины. Галлотанины при кислотном гидролизе образуют D-глюкозу и галловую кислоту, тогда как эллагитанины дают нерастворимый в воде осадок эллаговой кислоты. Одним из эллагитанинов, который был обнаружен в лапчатке прямой и лапчатки гусиной является гранатанин (рис. 1) [21, 22].

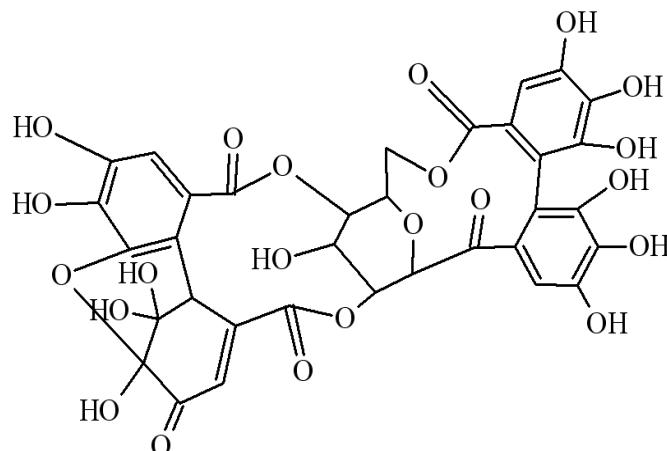


Рис.1 Структура гранатанина (эллагитанин)

Конденсированные дубильные вещества или проантоцианидины обнаруженные в растениях лапчатки представлены, как процианидинами, так и проделфинидинами (рис. 2 А и Б) [5, 19, 21, 22].

Процианидины и проделфинидины являются одними из самых интересных и важных для человека представителей растительных полифенольных соединений, и как показывают последние исследования: в лапчатках их содержится больше, чем других фенольных соединений [5, 19, 21, 22].

Проантоцианидины представляют собой олигомеры и полимеры флаван-3-ола. Этот мономер имеет типичный флаваноидный скелет, который содержит два бензольных ядра, соединенных друг с другом трехуглеродным фрагментом (рис.2). В зависимости от числа и положения гидроксильных групп в структурных

единицах флаван-3-ола, проантоцианидины разделяют на шесть подклассов: процианидины, продельфинидины, профизетидины, пропеларгонидины, проробинетидины и прогуибортинитидины [23]. Проантоцианидины составляют основную часть потребляемых человеком биофлаваноидов. Ими богаты растения, фрукты, какао, кофе, чай всех видов [24].

Среди проантоцианидинов наиболее широко распространенными являются процианидины и продельфинидины, которые образуются в результате реакции конденсации мономеров, соответственно, катехина и/или эпикатехина, и галлокатехина и/или эпигаллокатехина (рис.2) [5, 19, 21, 22]. Эти классы фенольных соединений различаются числом гидроксилов в кольце «Б»: процианидины – 2 гидроксила, а проделфинидины – 3 гидроксила.

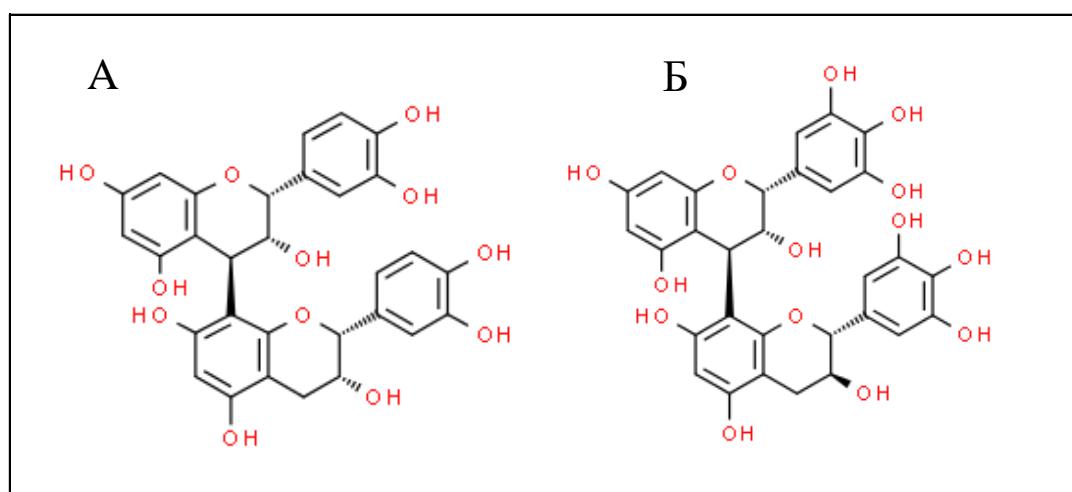


Рис. 2. Основное различие в структуре процианидина (А) и проделфинидина (Б)

Структурные единицы, связанные между собой одной межмолекулярной связью через атомы углерода, формируют Б-тип проантоцианидинов. Известен также А-тип проантоцианидинов, у которых мономерные единицы связаны двумя связями (одной С-С и одной С-О) [5]. Проантоцианиды типа «А» в меньшей степени распространены в растениях по сравнению с типом

«Б», но привлекают внимание исследователей благодаря тому, что обладают более высокой биологической активностью [16, 25].

Результаты исследований свидетельствуют, что в лапчатках проантоцианидины идентифицируются двух типов: А и Б [5, 19, 21, 22]. В природе они могут состоять из соединенных

между собой мономеров в количестве от 2 до 7 и выше [26].

Изучению биологической активности проантоксианидинов уделялась гораздо меньше внимания, чем другим фенольным соединениям. Имеющиеся немногочисленные данные антирадикальных свойств проантоксианидинов показали, что они в несколько раз превосходят известные антиоксиданты, такие как витамины С и Е [27].

Эксперименты с проантоксианидинами показали их способность влиять на экспрессию генов в культуре клеток, модулировать иммунный ответ в макрофагах, стимулируя выделение альфа-фактора некроза опухолей [28].

Так как проантоксианидины представляют собой олигомеры и полимеры, то стоит ожидать влияния большого количества факторов на их биологическую активность, таких как степень полимеризации, галлоизация, природа мономерных звеньев и положение межмолекулярных связей.

Таким образом, на основании анализа литературных данных следует заключить, что проантоксианидины обладают высокой биологической активностью. Возможности исследования дубильных веществ в растениях рода *Potentilla* значительно расширились после появления новых методов анализа, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия высокого разрешения. Это позволило определить, что в лапчатках содержатся дубильные вещества разнообразной структуры, которые в основном представлены проантоксианидинами.

Список использованной литературы

1. Юзепчук С.В. Род *Potentilla* L. Лапчатка / С.В. Юзепчук // Флора СССР / Б. К. Шишkin, С. В. Юзепчук. – М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1941. – Т. 10. – С. 78-223.
2. Архипова Э.В. Влияние экстракта *Potentilla alba* L. и комплексного средства «Тиреотон» на течение экспериментального гипотиреоза / Автореф. канд. дис. – Улан-Удэ. 2012. 21с.
3. Киселева И.А. Применение растительного препарата "Альба®" в лечении больных с патологией щитовидной железы / И.А. Киселева, Е.В. Теплая, А.В. Каминский // Врачебное дело. 2012. № 8.С. 116-119
4. Schimmer O. Tannins with antimutagenic properties in the herb of *Alchemilla* species and *Potentilla anserina* / O. Schimmer, M. Lindenbaum // Planta Med. 1995. V. 61. № 2.P.141-145
5. Осипов В.И. Проантоксианидины корней и корневищ *Potentilla alba* (Rosaceae)/ В.И. Осипов, Н.А. Поляков, А. Н. Сидельников // Растительные ресурсы. 2017. №1.С. 114-125
6. Моторыкина Т.Н. Экологическая дифференциация и адаптивные признаки у лапчаток (*Potentilla*, Rosaceae) флоры Приморья и Приамурья /Т.Н. Моторыкина // Вестник КрасГАУ. – 2011. №2. С. 87-92
7. McIver J. Pollination Biology of *Potentilla recta* (Sulfur Cinquefoil) and Its Cooccurring Native Congener *Potentilla gracilis* in Northeastern Oregon / J. McIver, K. Erickson // Psyche:A Journal of Entomology. 2012. V. 2012. Article ID 281732. 18 p.
8. Мальцева, А.А. Количественное определение дубильных веществ в траве горца почечуйного / А.А. Мальцева, А.С Чистякова, А.А., Сорокина // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. 2013. №2. С.203-205.
9. Разарёнова, К.Н. Сравнительная оценка содержания дубильных веществ некоторых видах рода *Geranium* L. Флоры Северо-Запада / К.Н. Разарёнова, Е.В.Жохова // Химия растительного сырья.–2011.–№4.–С. 187-192.
10. Ненелева, Е.В. Разработка и валидация методики количественного определения полифенольных соединений в коричнике китайском /Е.В. Ненелева, О.В. Евдокимова // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ), фармацевтические науки. – 2015. – № 8. – С. 58-60.
11. Сайбель, О.Л. Разработка методики количественного определения суммы полифенольных соединений в подземных органах сабельника болотного /О.Л. Сайбель, Т.Д. Даргаева, Л.Н. Зайко//Вестник Бурятского государственного университета.–2008.–№12.–С. 17-21.
12. Куркин В.А. Количественное определение арбутина в листьях толокнянки обыкновенной / В.А. Куркин, Т.К. Рязанова, И.А. Платонов, Л.В. Павлова // Химия растительного сырья. 2015. №1. С. 95-100
13. Хисямова, Д.М. Сравнительное фармакогностическое исследование некоторых представителей рода лапчатка (*Potentilla* L.): дис ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Хисямова, Динара Мидхатовна. – Самара, 2017.-190 с.
14. Engstrom M. T. Rapid Fingerprint Analysis of Plant Extracts for Ellagitannins, Gallic Acid, and Quinic Acid Derivatives and Quercetin, Kaempferol- and Myricetin-Based Flavonol Glycosides by UPLC-QqQ-MS/MS/ M. T. Engstrom, M. Pälijärvi, J. P. Salminen// Agric. Food Chem. 2015. V. 63. P.4068–4079
15. Hiller K. *Potentilla*/ K. Hiller // Hagers Hand buch der Pharmazeutischen Praxis / Ed. by P.-Z. Drogen; Berlin, Heidelberg, New York. 1994. P. 254–269.
16. Maldonado P. D. Antioxidant activity of A-type proanthocyanidins from *Geranium niveum* (Geraniaceae)/ P. D. Maldonado, I. Rivero-Cruz, R. Mata, J. Pedraza-Chaverri // J. Agric. Food Chem. 2005. Vol.53. N 6. P. 1996-2001.
17. Ljubic B.T. Antioxidant and anti-inflammatory activity of *Potentilla reptans* L./ B.T. Ljubic, M.J. Kostic, S.M. Jankovic // Acta Poloniae Pharm. Drug Res. 2015. Vol. 72. N. 1. P.137-145.
18. Oszmianski J. Antioxidant tannins from Rosaceae plant roots / J. Oszmianski, A. Wojdylo, E. Lamer-Zarawska, K. Swiader // FoodChem. 2007. Vol. 100.N 2.P. 579–583.

19. Tomczyka M. Potentilla - A review of its phytochemical and pharmacological profile/ M. Tomczyka, K. P. Latte // J. Ethnopharm. 2009. Vol. 122. P. 184–204.
20. Шериева Ф. К. Фармакогностическое изучение лапчатки белой – *Potentilla alba* L., интродуцированной на Северном Кавказе: дис...канд.фарм.наук. Волгоград, 2015. 121 с.
21. Поляков Н. А. Состав и содержание проантоцианидинов в корнях и корневищах лапчатки белой (*Potentilla Alba*)/ Н. А. Поляков, Ф.М. Хазиева, А.И. Мешков, И.Н. Коротких, В. И. Осипов // Фенольные соединения: свойства, активность, инновации: сборник научных статей по материалам X Международного симпозиума “Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты”, Москва, 14-19 мая 2018 г. / отв. ред. Н.В. Загоскина –М.: ИФР РАН,-2018. С. - 347.
22. Поляков Н.А., Сравнительное изучение состава и содержания метаболитов у растений рода *Potentilla*/ Н.А. Поляков, Ф.М. Хазиева, И.Н. Коротких, В.И. Осипов// Пятая научно-практическая конференция с международным участием: «Молодые учёные и фармация XXI века»: Сборник трудов пятой научно-практической конференции аспирантов и молодых учёных «молодые учёные и фармация XXI века» М., ВИЛАР, 2017г. с.114
23. Ossipova S., Ossipov V., Haukioja E., Loponen J.,Pihlaja K.Proanthocyanidins from mountain birch leaves: quantitation and properties/ S. Ossipova, V. Ossipov, E. Haukioja, J. Loponen, K. Pihlaja // Phytochem. Analysis.2001. Vol. 12. N 2.P. 128-133
24. Santos-Buelga C. Proanthocyanidins and tannin – like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health/ C. Santos-Buelga, A. Scalbert // J. Sci. Food Aric. 2000. Vol. 80, N 7. P. 1094-1117
25. Gu L.W. Liquid chromatographic/electrospray ionization mass spectrometric studies of proanthocyanidins in foods/ L.W. Gu, V.A. Kelm, J.F. Hammerstone, Z. Zhang, G. Beecher, J. Holden, D. Haytowitz, R.L. Pior // J. Mass Spectrometry. 2003. Vol. 38. N 12.P. 1272-1280
26. Haslam E. Naturals polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action/ E. Haslam // J. Nat. Prod. 1996. Vol. 59, N 2. P. 205-215
27. Bagchi D. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro / D. Bagchi, A. Garg, R. Krohn // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1997. Vol. 95, N 2. P. 179-189
28. Park Y.C. Activity of monomeric, dimeric, and trimeric flavanoids on NO production, TNF – alfa secretion, and NF– kappa B-dependent gene expression in RAW 264.7 macrophages/ Y.C. Park, G. Rimbach, C. Saliou // FEBS Lett. 2000. Vol. 465, N 2/3. P. 93-97.

УДК 615.272.7+615.015.44+599.323.4

Иванов В.С.

кандидат медицинских наук, главный врач

ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН»

Шнейдер С.А.

доктор медицинских наук, профессор

ГУ «ИС ЧЛХ НАМН»

Ткаченко Е.К.

кандидат биологических наук,

заведующая сектором экспериментальной патологии

ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН»

ИЗУЧЕНИЕ МУТАГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ГЕНОТОКСИКАНТОВ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Ivanov V.S.

candidate of medical sciences, doctor of the
SE “Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Shnaider S.A.

doctor of medical sciences, professor, director of the
SE “Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Tkachenko E.K.

candidate of biological sciences, head of the experimental pathology sector
of the SE “Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Аннотация. В тесте доминантных летальных мутаций зародышевых клеток самцов крыс изучены генотоксические эффекты фенобарбитала и фторурацила. Впервые установлена высокая мутагенность фторурацила; фенобарбитал не проявил генотоксичности.

Abstract. In the test of dominant lethal mutations of germ cells of male rats, the genotoxic effects of phenobarbital and fluorouracil were studied. The high mutagenicity of fluorouracil was first established; phenobarbital did not show genotoxicity.

Ключевые слова: мутагенность, фторурацил, фенобарбитал, эмбрионы, индуцированная летальность.

Key words: mutagenicity, fluorouracil, phenobarbital, embryos, induced mortality.

Постановка проблемы

С целью изучения возможной роли нарушений функций генома клеток пародонта при его патологии были изучены генотоксиканты прямого и непрямого действия. В качестве первого избран геномтропный ксенобиотик, фторурацил, лиганд Ah-рецепторов (ядерных рецепторов ароматических углеводородов) при химиотерапии злокачественных новообразований органов ротовой полости.

5-Фторурацил – противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов пиридинов. Ингибитирует процесс деления клеток путем блокирования синтеза ДНК (вследствие угнетения активности фермента тимидилсинглетазы) и образования структурно несовершенной РНК (вследствие внедрения фторурацила в её структуру). Выбор фторурацила основывается также на его способности вызывать язвенный стоматит, как следствие падения пролиферативного потенциала эпителия [1].

Непрямым генотоксикантом признан фенобарбитал – противосудорожное и снотворное средство. Непрямое генотокическое действие фенобарбитала проявляется как следствие активации ксенобиотиков в микросомах печени и других тканях, в активные токсики [2].

Фенобарбитал – противоэпилептическое лекарственное средство из группы барбитуратов. Является производным барбитуровой кислоты, оказывает неизбирательное угнетающее действие на ЦНС путем повышения чувствительности ГАМК-рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте и увеличения тока ионов Cl^- через каналы рецепторов. Оказывает выраженное снотворное действие и находит применение при расстройствах сна. В малых дозах фенобарбитал оказывает успокаивающее действие.

Анализ последних исследований и публикаций

Ранее установлено, что ароматические углеводороды имеют тропность к тканям пародонта. Накапливаясь в десне и слизистой оболочке полости рта, некоторые фенольные соединения и их гетероциклические аналоги вызывают различные изменения в этих тканях. В частности, хлорбифенилы вызывают в клетках накопление меланосом [3], мефенитоин и нифедипин вызывают гипертрофический гингивит [4].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы

Мутагенез исследуют учитывая число доминантных летальных мутаций в половых клетках крыс-самцов, приводящих к гибели потомков первого поколения в период пренатального развития [5].

Нами была поставлена задача оценки мутагенных свойств фторурацила в тесте доминантных летальных мутаций зародышевых клеток. Доминантные летальные мутации – это генетические изменения в половых клетках родителей, которые приводят к гибели потомков первого поколения в период пренатального развития.

Формулирование целей статьи

Цель работы – изучение мутагенных эффектов фторурацила и фенобарбитала в тесте доминантных летальных мутаций зародышевых клеток самцов крыс.

Изложение основного материала

Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 15 крысах-самцах и на 29 самках, содержащихся на стандартном рационе вивария ГУ «ІС ЧЛХ НАМН України». Трем группам самцов (по 5 особей) массой 178 ± 8 г на протяжении 11 недель, периода, охватывающего все стадии сперматогенеза, с помощью зонда вводили рег ос следующие вещества: 1) интактная группа получала дистиллированную воду в дозе 0,1 мл/100 г массы тела крыс; 2-ой группе животных вводили водную суспензию фенобарбитала в дозе 0,005 г/кг массы тела в сутки; 3-я группа получала водный раствор фторурацила в дозе 0,025 г/кг массы тела крыс. Все препараты вводили рег ос в объеме 0,1 мл: фторурацил вводили 3 раза в неделю, вследствие его цитотоксичности; фенобарбитал – 5 раз в неделю. По истечении 11 недель каждому самцу подсаживали по 2 виргинные самки массой 242 ± 15 г сроком на 1 неделю для спаривания. Все опыты на животных проводили согласно Европейской Конвенции о защите позвоночных животных.

На 19-20 день беременности умерщвленных декапитацией самок немедленно вскрывали и подсчитывали количество живых и мертвых эмбрионов (ЖЭ). Анализ результатов и статистическая обработка производились в соответствии с методическими указаниями по оценке мутагенной активности [5,6]. Для каждой исследуемой группы учитывали следующие показатели: % беременных самок (фертильность), количество ЖЭ и МЭ на 1 беременную самку, показатель постимплантационных потерь:

$$A = \frac{M\mathcal{E}}{M\mathcal{E} + J\mathcal{E}} \times 100\%$$

где МЭ и ЖЭ – количество живых и мертвых эмбрионов в исследуемой группе.

Для анализа различий в средних тенденциях между опытными и контрольными группами использовался показатель постимплантационных потерь A_j , вычисляемый для каждого самца, по формуле:

$$A_j = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} A_{ji}}{n_j}$$

где A_{ji} – доля мертвых имплантантов у i самки j самца; n_j – число беременных самок у j самца.

Для анализа использовался ранговый критерий Вилкоксона [7]. Проверялись следующие гипотезы: 1) в исследуемой группе (фторурацил) данный параметр в среднем больше, чем в интактной.

Для каждой группы рассчитывалось среднее значение показателя постимплантационных потерь у всех самцов по формуле:

$$\bar{A} = \frac{\sum_{j=1}^N A_j}{N}$$

где N – число самцов в данной группе.

В случае получения достоверных различий между опытной и контрольной группами определялся показатель индуцированной летальности по формуле:

$$I_{\text{инт}} = \frac{\bar{A}_t - \bar{A}_c}{1 - \bar{A}_c}$$

где индексами t и c помечены средние значения показателя постимплантационных потерь

для опытной и контрольной группы, соответственно.

Вычислена индуцированная летальность определяла степень мутагенной активности препарата. Препарат с индуцированной летальностью от 0 до 10 % квалифицировался как слабый мутаген (1 балл), от 10 до 25% - средний мутаген (2 балла), свыше 25% - сильный мутаген (3 балла).

Результаты исследований

В табл. 1 представлены результаты изучения течения беременности у самок крыс, спаривающихся с самцами и получавших фенобарбитал и фторурацил.

В интактной группе самок, самцы которых получали лишь растворитель (дистиллированную воду), наблюдалось 100% беременностей.

Как видно из табл. 1, введение фенобарбитала самцам вызвало снижение числа беременностей самок до 60%. Отрицательное влияние фенобарбитала, по-видимому, сопряжено с его эффектом индукции цитохромов Р450, в результате которого существенно возрастает оксигенирование углеводородов, в частности, хлорбифенилов. Проявившийся у самцов седативный эффект фенобарбитала мог способствовать наблюдавшемуся снижению fertильности. В то же время применение фенобарбитала практически не вызывало гибели эмбрионов. Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о снижении уровня fertильности самок, которые спаривались с самцами, получавшими фторурацил, почти вдвое – до 58%, по сравнению с самками интактной группы (100%).

Максимальное количество мертвых эмбрионов (МЭ) на 1 беременную самку – 3,29, и минимальное количество живых эмбрионов (ЖЭ) – 5,29 отмечали в группе фторурацила. Доля мертвых эмбрионов в группе фторурацила составила – 38,3%.

Статистический анализ выявил, что в группе фторурацила доля мертвых эмбрионов, вычисленная на одного самца, значимо выше ($p<0,05$), чем в интактной (табл. 1).

Таблица 1

Влияние фенобарбитала и фторурацила на показатели fertильности, количества живых и мертвых эмбрионов

Группа животных	Количество самок	Количество беременных самок	Процент fertильности	Количество небеременных самок	Количество живых эмбрионов (ЖЭ)	Количество мертвых эмбрионов (МЭ)	ЖЭ на 1 беременную самку	МЭ на 1 беременную самку	% МЭ
Интактная	7	7	100	0	52	0	7,43	0	0
Фенобарбитал	10	6	60	4	51	0	8,50	0	0
Фторурацил	12	7	58	5	37	23	5,29	3,29	38,3

Средние значения этого показателя и вычисленный для группы «фторурацил» показатель

индукцированной летальности представлены в табл. 2.

Постимплантационные потери, индуцированная летальность и степень мутагенности фторурацила

Группы животных	Среднее значение показателя постимплантационных потерь на 1 самца, \bar{A}	Индуцированная летальность $I_{инд}$, %	Степень мутагенности, баллы
Интактная	0	0	0
Фторурацил	0,541	54,1	3

Индуцированная летальность для фторурацила составила 54,1%, что соответствует согласно градации [6] степени мутагенной активности препарата, равной 3 баллам.

Выводы и предложения. Было изучено влияние генотоксических лигандов ядерных Ахрецепторов, фенобарбитала и антиметаболита фторурацила на зародышевые клетки самцов крыс. Впервые на этом объекте исследования установлена высокая мутагенность (3 балла) фторурацила.

Представленные данные свидетельствуют о том, что в тесте доминантных летальных мутаций фенобарбитал не проявил генотоксичности. Наряду с этим следует указать, что седативные свойства препарата могли способствовать наблюдавшемуся у самцов снижению fertильности.

Дальнейшее использование генотоксических эффектов фторурацила, как ключа к расшифровке роли нарушений генома клеток пародонта в генезе его патологии, планируется на следующем этапе.

Список литературы

1. Преображенская М.Н. Поиск противоопухолевых препаратов среди аналогов компонентов нуклеиновых кислот – ЖВХО им. Менделеева. – 1973. - №6. – С. 643-656.
2. Voskresensky O.N., Voskresenkaya E.B. Problem of pharmacovigilance: the significace of xenobiotics structure – activity relationships // Фармак. вісник. – 1997. - №5.
3. Isamu H., Akifumi A., Sashiko M. Histological study on the gingiva in the patient with Jusho and the PCB poisoned monkeys // Fukuoka acta med. – 1987. – V. 78. - №5.- Р: 259-265.
4. Sauget P., Monteil R.A. Les hyperplasies gingivales secondaires a la prise d'antagonistes calciques: mise au point // J. Biol. buccale. – 1992. – V.20. - №1. – Р.25-32.
5. Методичні рекомендації з оцінки мутагенних властивостей нових лікарських засобів / К.: МОЗ України. – 1996. – 32 с.
6. Руководящие метод. материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств / М.- 1982. – с. 42-46.
7. Холлендер М., Вулф Д. Непараметрические методы статистики. – М. – 1983. – 517 с.

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

UDC: 616.34+616.35]-006.6-08-033.2

Islamov Khurshid Ganzhievich

MD, PhD. Head of coloproctology Department of Republican specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

CONVERSION CHEMOTHERAPY WITH A MODIFIED FLOX REGIMEN FOR BORDERLINE OR UNRESECTABLE LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

Abstract. Purpose Conversion chemotherapy is often used for borderline or unresectable (B/U) liver metastases from colorectal cancer (CRC) with the aim of achieving resectability. Although intensive and costly regimens are often used, the best regimen in this scenario remains unclear. We aimed to evaluate the outcomes of patients with B/U liver metastases from CRC treated with conversion chemotherapy with the modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFLOX) regimen followed by metastasectomy.

Methods We performed a single-center retrospective analysis of patients with B/U liver metastases from CRC treated with chemotherapy with the mFLOX regimen followed by surgery. B/U disease was defined as at least one of the following: more than four lesions, involvement of hepatic artery or portal vein, or involvement of biliary structure.

Results Fifty-four consecutive patients who met our criteria for B/U liver metastases were evaluated. Thirty-five patients (64%) had more than four liver lesions, 16 (29%) had key vascular structure involvement, and 16 (29%) had biliary involvement. After chemotherapy, all patients had surgery and 42 (77%) had R0 resection. After a median follow-up of 37.2 months, median progression-free survival (PFS) was 16.9 months and median overall survival (OS) was 68.3 months. R1-R2 resections were associated with worse PFS and OS compared with R0 resection (PFS: hazard ratio, 2.65; P = .007; OS: hazard ratio, 2.90; P = .014).

Conclusion Treatment of B/U liver metastases from CRC with conversion chemotherapy using mFLOX regimen followed by surgical resection was associated with a high R0 resection rate and favorable survival outcomes. On the basis of our results, we consider mFLOX a low-cost option for conversion chemotherapy among other options that have been proposed.

Аннотация. Цель Конверсионная химиотерапия часто используется для пограничных или неоперабельных (ПГ / НЕОП) метастазов в печень от колоректального рака (КРР) с целью достижения резектируемости. Хотя часто используются интенсивные и дорогостоящие схемы, лучший режим в этом сценарии остается неясным. Мы стремились оценить результаты пациентов с ПГ / НЕОП метастазами в печени от КРР, получавших конверсионную химиотерапию с модифицированной схемой лечения фторурацилом, лейковорином и оксалиплатином (mFLOX (мФЛОКС) с последующей метастазэктомией.

Методы Мы провели одноцентровый ретроспективный анализ пациентов с метастазами в печени ПГ / НЕОП от КРР, получавших химиотерапию по схеме mFLOX (мФЛОКС) с последующей хирургической операцией. В / У заболевание определяли как минимум одно из следующих: более четырех поражений, поражение печеночной артерии или воротной вены или вовлечение желчных структур.

Результаты Пятьдесят четыре последовательных пациента, которые соответствовали нашим критериям для метастазов в печени ПГ / НЕОП, были оценены. Тридцать пять пациентов (64%) имели более четырех поражений печени, 16 (29%) имели поражение ключевых сосудистых структур и 16 (29%) имели поражение желчевыводящих путей. После химиотерапии всем пациентам была сделана операция, и у 42 (77%) была резекция R0. После медианного наблюдения 37,2 месяца медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) составила 16,9 месяца, а медиана общей выживаемости (OS) - 68,3 месяца. Резекции R1-R2 были связаны с худшими PFS и OS по сравнению с резекцией R0 (PFS: коэффициент опасности 2,65; P = 0,007; OS: коэффициент риска 2,90; P = 0,014).

Заключение Лечение метастазов ПГ / НЕОП в печени от КРР с помощью конверсионной химиотерапии с использованием режима mFLOX (мФЛОКС) с последующей хирургической резекцией было связано с высокой частотой резекции R0 и благоприятными результатами выживания. На основании наших результатов мы считаем mFLOX (мФЛОКС) недорогим вариантом для конверсионной химиотерапии среди других предложенных вариантов.

Key words: chemotherapy, colorectal cancer, metastases.

Ключевые слова: химиотерапия, колоректальный рак, метастазы.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) remains the second leading cause of cancer death worldwide despite improvements in treatment over the last few years.¹ The

liver is the most frequent site of CRC metastases and is affected in almost 60% of patients with metastatic disease. However, selected patients amenable to

complete resection can undergo surgery, which offers improved survival and sometimes cure. [2-4]

Among patients with liver metastases, borderline or unresectable (B/U) metastases are common, even in the absence of metastases in other sites. In this situation, conversion chemotherapy plays an essential role and is used with the intention of reducing liver lesions and allowing resection.² However, data are still scarce on the optimal selection criteria for conversion chemotherapy and which chemotherapy regimen is best in this scenario.

Chemotherapy regimens containing a fluoropyrimidine in combination with oxaliplatin or irinotecan are standard first-line regimens for metastatic disease.³⁻⁵ Considering the efficacy of these drugs in CRC, they are often included in conversion chemotherapy regimens. Intensive regimens are often used that aim to achieve higher response rates and a greater reduction of liver metastases. For example, one alternative is a combination of infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX) [3]. The addition of a third cytotoxic agent is associated with even higher response rates [6-10]. The third cytotoxic agent added to FOLFOX might be the chemotherapeutic drug irinotecan (as in FOLFOXIRI), [11] a vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody, [6,12,] or an epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody for patients with wild-type KRAS. [7,8]

However, the real impact of this intensification of conversion chemotherapy on the surgical outcomes is not clear. In the context of resectable liver metastases, results of phase III trials showed that perioperative chemotherapy with FOLFOX was associated with a benefit in progression-free survival (PFS), [9] but the addition of cetuximab to chemotherapy had a detrimental effect on PFS. [10] A review of the studies on B/U liver metastases suggested that the response rate has a strong correlation with the resection rate ($r = 0.96$; $P = .002$). [13]

Another concern is that possible treatment toxicities could compromise liver resection. Oxaliplatin has been associated with vascular changes and sinusoidal obstruction syndrome, [14] whereas irinotecan can cause steatohepatitis that can increase the 90-day mortality rate after surgery [15]. When using anti-VEGF monoclonal antibodies, wound healing complications are increased, and elective surgery should be avoided within 28 days of the last dose of bevacizumab [16].

When the pharmacy budget is low, as it is in limited resources settings, effective and accessible regimens should be offered as a reasonable and economically viable alternative. The modified regimen is a combination of bolus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFLOX). This regimen does not require the use of an infusion pump and has a lower cost than the other regimens mentioned earlier [17]. We aimed to evaluate surgical and survival outcomes of patients with B/U liver metastases from CRC treated by using conversion chemotherapy with mFLOX followed by surgical resection.

METHODS

Study Design and Participants

We searched our prospective liver surgery data bank, and study data were collected using the Research Electronic Data Capture—REDCap—tools hosted at Instituto do Cancer do Estado de São Paulo [18]. We performed a retrospective analysis of consecutive patients with B/U liver metastases from CRC who received chemotherapy with mFLOX followed by hepatic metastasectomy between June 2009 and July 2017 in a single academic cancer center. Patients were excluded if they presented with evidence of metastatic disease in sites other than the liver.

On the basis of data from the literature, [11] we defined liver metastases as B/U if at least one of the following was present: more than four liver metastases, involvement of the hepatic artery or portal vein, or involvement of the biliary duct. A trained radiologist reviewed radiologic images (computed tomography or magnetic resonance imaging scans of the abdomen) taken before the conversion chemotherapy to assess the resectability criteria.

Electronic medical records were reviewed to collect data on patients' clinical characteristics, surgical outcomes (results, complications, and margin clearance), and oncologic long-term outcomes (overall survival [OS] and PFS). All patients who died have the date of death registered in the electronic medical records. The study was approved by the local ethics committee.

Treatment

Patients received conversion chemotherapy with mFLOX, which consisted of a once-per-week bolus of fluorouracil (500 mg/m²) and leucovorin (20 mg/m²) for 6 consecutive weeks and oxaliplatin (85 mg/m²) at weeks 1, 3, and 5 once every 8 weeks. The number of chemotherapy cycles varied according to physicians' discretion and was based on obtaining sufficient response to allow resection. After chemotherapy, all patients included in this study underwent surgery for resection of the liver metastases. Other complementary treatment strategies such as portal vein embolization and radiofrequency ablation were allowed if they were indicated.

Statistical Analysis

The primary end point of this retrospective study was OS after surgery. Secondary end points were R0 resection rate, pathologic complete response rate, PFS, prognostic factors associated with PFS and OS, and complications potentially related to chemotherapy after surgery. Descriptive statistics were used to present clinical characteristics and surgical results. Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. Continuous variables are presented using median and range. R0 resection rate consists of the rate of patients with no residual disease after surgical resection, R1 represents microscopic residual disease, and R2 represents macroscopic residual disease.

The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. OS was defined as the time from surgery until death as a result of any cause, and PFS was defined as the time from surgery until disease progression or

death. Patients who did not experience these events were censored at the time of last follow-up. Prognostic factors associated with OS and PFS were evaluated by using Cox proportional hazards regression. The prognostic factors evaluated were number of liver metastases ($4 v \leq 4$), vascular involvement (yes v no), biliary involvement (yes v no), result of surgical resection (R1-R2 v R0), number of conversion chemotherapy cycles, and conversion chemotherapy dose reduction (yes v no). P values $< .05$ were considered statistically significant. All statistical analyses were performed with STATA software version 14 (STATA, College Station, TX).

RESULTS

Patients' Characteristics and Treatment Received

A total of 54 consecutive patients were included in the study. Median age was 60.4 years (range, 23.5 to 77.2 years) and the majority ($n = 35$; 64.8%) presented with more than four liver metastases (range, 1 to 25 metastases). Sixteen patients (29.6%) had hepatic artery or portal vein involvement, and 16 (29.6%) had biliary involvement. Patients' characteristics are summarized in Table 1. The median number of chemotherapy cycles before surgery was two (range, one to seven). Eight patients (14.8%) required a dose reduction of conversion chemotherapy. Four patients

underwent staged hepatectomies to achieve complete resection. Regarding complementary treatment strategies, nine patients received portal vein embolization before resection, and six patients also received concomitant intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases.

Efficacy and Safety

After metastasectomy, R0 resection was possible in 42 patients (77.7%). Moreover, conversion chemotherapy led to a complete pathologic response in six patients (11.1%), in whom no residual tumor remained in the pathologic analysis of the surgical specimen. Five patients (9.2%) had positive margins after surgery (R1 resection), and there was macroscopic residual disease (R2 resection) in seven patients (12.9%).

After a median follow-up of 37.2 months, 42 patients had disease progression or they died. Among these patients, seven died without recurrence. Median PFS was 16.9 months, and 3-year PFS rate was 28% (95% CI, 16.2% to 41%). Twenty-seven deaths occurred during the study period, with a median OS of 68.3 months. Three-year OS rate was 67.5% (95% CI%, 52.4% to 78.8%). The KaplanMeier curves for PFS are shown in Figure 1 and those for OS are shown in Figure 2.

Table 1.

Patient Characteristics		No. of patients(N = 54)
Characteristic		
Median age (range), years		60.4 (23.5-77.2)
Sex		
Male		30 (55.5)
Female		24 (45.5)
ECOG PS		
0-1		48 (88.9)
2		4 (7.4)
Not available		2 (3.7)
More than four liver metastases		35 (64.8)
Vascular involvement		16 (29.6)
Biliary involvement		16 (29.6)
RAS status		
Wild-type		16 (29.6)
Mutated		15 (27.8)
Inconclusive or not available		23 (42.6)
Mismatch repair		
Deficient		3 (5.6)
Proficient		20 (37)

Inconclusive or not available	31 (57.4)
Primary tumor side	
Right	8 (14.8)
Left	44 (81.5)
Transverse colon	2 (3.7)
Median preoperative CEA level (range)	6.8 (0.3-1,162)

Note. Data presented as No. (%) unless otherwise specified. Abbreviations: CEA, carcinoembryonic antigen; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Six patients remained alive with no evidence of disease after completion of at least 3 years of follow-up, and two patients remained alive after 5 years of follow-up. The only variable associated with PFS and OS was the result of the surgical resection. R1-R2 resections were associated with worse outcomes compared with R0 resection (PFS: hazard ratio, 2.65; 95% CI, 1.30 to 5.40; OS: hazard ratio, 2.90; 95% CI, 1.28 to 6.55).

Eight patients (14.8%) had complications after surgery potentially related to the conversion

chemotherapy. Among these patients, three had liver failure, one of whom died as a result of liver failure. The other adverse events were infectious complications (two patients), upper GI variceal bleeding (one patient), acute pancreatitis (one patient), and acute myocardial infarction (one patient).

DISCUSSION

Our results showed that conversion chemotherapy with mFLOX followed by surgical resection for B/U liver metastases from CRC was associated with a high rate of R0

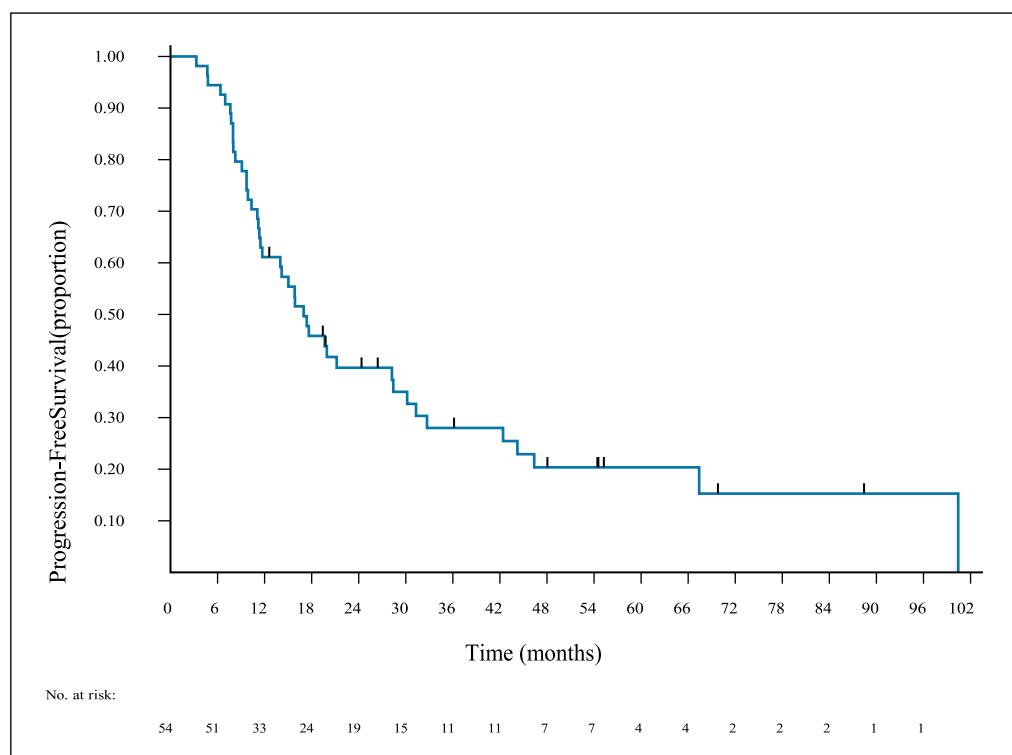


Figure 1. Progression-free survival of patients with borderline or unresectable liver metastases from colorectal cancer after treatment with conversion chemotherapy and surgical resection.

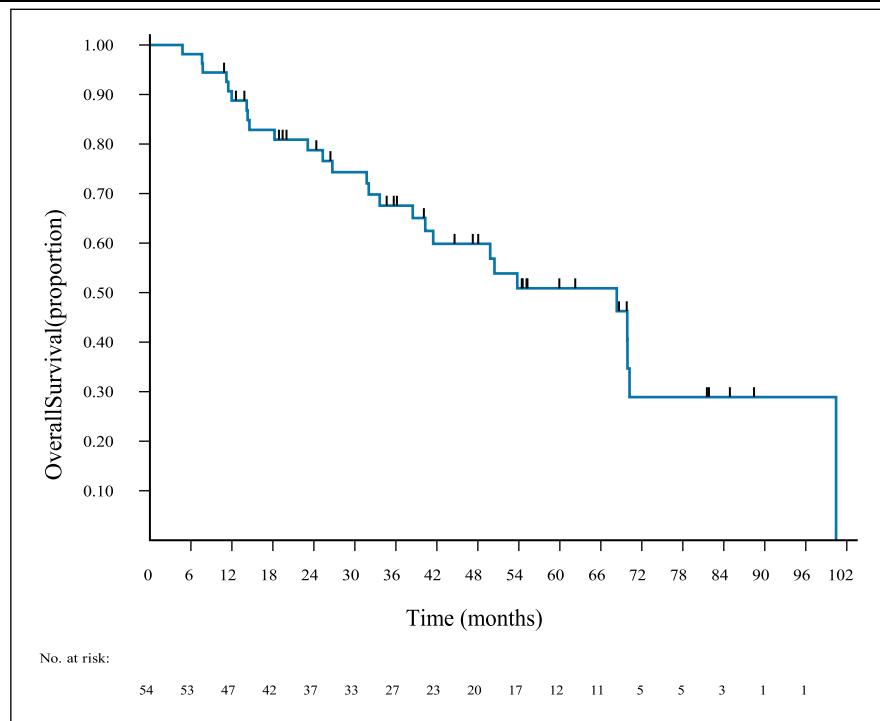


Figure 2. Overall survival of patients with borderline or unresectable liver metastases from colorectal cancer after treatment with conversion chemotherapy and surgical resection.

resection (77.7%) and pathologic complete response (11.1%). Overall, this treatment strategy was safe, and patients had a favorable survival outcome with a median OS of 68.3 months. Another important finding of our study is that R0 resection is associated with better outcomes in terms of PFS and OS. This result highlights the importance of pursuing a complete resection in the patients that meet the resectability criteria.

Previous literature on conversion chemotherapy consists of retrospective studies, small phase II trials, and subgroup analyses of phase III trials. A phase II trial evaluating 44 patients with unresectable liver-only metastases showed that the FOLFOX regimen was associated with a 33% rate of R0 resection and a median OS of 26 months.[19] Importantly, the results from that study (and from the others cited later in this section) refer to all patients who received conversion chemotherapy, including those who did not meet resectability criteria and did not receive surgery, which differs from the conditions in this study.

When irinotecan was added to fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the FOLFOXIRI regimen, the R0 resection after conversion chemotherapy ranged from 19% to 36% in prospective trials.[6,20,21] In a subgroup analysis of a phase III trial that compared FOLFOXIRI and FOLFOX as first-line treatments for metastatic CRC, 36% of the patients with liver-only metastases treated with FOLFOXIRI underwent R0 resection compared with 12% of those treated with FOLFOX ($P = .017$) [6]. Similarly, in a phase II trial that evaluated bevacizumab plus FOLFOX or bevacizumab plus FOLFOXIRI for 82 patients with initially unresectable liver metastases from CRC, the R0 resection rates were 23% and 49%,

respectively [22]. However, that study did not clarify the role of the addition of bevacizumab in that scenario.

Regarding the use of EGFR monoclonal antibodies, phase II studies evaluated conversion chemotherapy with cetuximab or panitumumab combined with FOLFOX or FOLFIRI (infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan) regimens [23-26]. Results showed R0 resection rates ranging from 25.7% to 38% and median OS ranging from 29 to 49 months. One of the studies randomly assigned 138 patients with KRAS wild-type synchronous unresectable liver metastases to cetuximab plus chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) or chemotherapy alone. The arm that received cetuximab had better R0 resection rates (25.7% v 7.4%; $P = .01$) and OS (median OS, 30.9 v 21.0 months; $P = .013$) than the chemotherapy alone arm. Finally, a small phase II trial evaluated 43 patients with unresectable liver metastases (69% of whom had confirmed KRAS wild-type tumors) and showed that conversion chemotherapy with cetuximab plus chrono-modulated irinotecan, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (chrono-IFLO) achieved an R0 resection rate of 60% [27].

It is important to highlight that recent studies suggested that the laterality of the primary tumor influences the response to EGFR monoclonal antibodies; patients with right-sided tumors do not benefit from this treatment. Thus, it is possible that the laterality might influence decisions on the choice of conversion therapy. When used as a first-line regimen for metastatic CRC, the FOLFOXIRI regimen and the addition of bevacizumab or EGFR monoclonal antibodies to chemotherapy are associated with higher response rates. Together, this evidence and the results of the trials discussed here, suggests that these

treatment strategies could be considered options for conversion chemotherapy. As mentioned previously, the response rate after conversion chemotherapy for unresectable liver metastases correlates with the resection rate.

This study has limitations because of its retrospective character and the small sample size. Another important limitation is that we were not able to evaluate patients who received chemotherapy with the intention of conversion to surgery but who could not meet the resectability criteria. It is not possible to eliminate a selection bias in which patients with better response to treatment and more favorable prognosis were selected.

The strengths of our study are that, to the best of our knowledge, it is the first to report results of conversion chemotherapy with mFLOX, and we provide real-world data from public health care institutions in a developing country. Moreover, the approaches proposed are an example of how patientcentered treatment is possible and may lead to favorable outcomes even when resources are limited.

Of note, in a previous study from our institution, the use of mFLOX instead of FOLFOX as first-line therapy led to a cost decrease of R\$13,000 (US\$3,218) per patient for a treatment duration of 20 weeks. Addition of irinotecan (FOLFOXIRI) or monoclonal antibodies (cetuximab, panitumumab, or bevacizumab) increases treatment costs. In the future, the availability of monoclonal antibody biosimilars may allow treatment intensification at an affordable cost for limited-resources settings.

In conclusion, treatment of B/U liver metastases from CRC with conversion chemotherapy using mFLOX followed by surgical resection was associated with favorable outcomes in terms of surgical outcomes and survival. In view of these results, mFLOX can be considered a low-cost option for therapy. Moreover, when resectability criteria are met, complete surgical resection should be pursued because it is associated with improved PFS and OS. Additional randomized studies will be required to confirm our findings.

REFERENCES

1. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение роли молекулярно-биологических маркеров опухоли в выборе метода иммунотерапии в сопроводительном лечении рака яичников и рака шейки матки Евразийский онкологический журнал. 2015. № 2 (5). С. 53-60.
2. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение роли экстракорпоральной иммунофармакотерапии в снижении токсических эффектов химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки Евразийский онкологический журнал. 2015. № 4 (7). С. 28-34.
3. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Ахмедов О.М., Сайдова К.А., Алиева Д.А., Гильдиева М.С., Нишанов Д.А. Влияние экстракорпоральной иммунофармакотерапии на внутриклеточный метаболизм у пациентов с раком шейки матки Евразийский онкологический журнал. 2018. Т. 6. № 2. С. 551-562.
4. Камышов С.В. Механизмы иммунных нарушений у пациентов с раком яичников, получающих химиотерапию, и их динамика на фоне иммунотерапии Евразийский онкологический журнал. 2018. Т. 6. № 2. С. 563-576.
5. Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р. Изучение методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии в качестве сопровождения химиотерапии у больных раком яичников Онкология и радиология Казахстана. 2010. № 3-4 (16-17). С. 96.
6. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Ахмедов О.М., Умарова Н.А., Камышов С.В. Особенности лечебного патоморфоза опухоли при рентгенэндоваскулярной полихимиотерапии в комплексном лечении рака шейки матки Онкология и радиология Казахстана. 2010. № 3-4 (16-17). С. 96-97.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 68:394-424, 2018
8. Oki E, Ando K, Nakanishi R, et al: Recent advances in treatment for colorectal liver metastasis. Ann Gastroenterol Surg 2:167-175, 2018
9. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 18:2938-2947, 2000
10. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. J Clin Oncol 22:229-237, 2004
11. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, et al: Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomized trials. J Clin Oncol 26:5910-5917, 2008
12. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 25:1539-1544, 2007
13. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360:1408-1417, 2009
8. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 369:1023-1034, 2013
14. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al: Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:1208-1215, 2013
15. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al: Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: The

New EPOC randomised controlled trial. Lancet Oncol 15:601-611, 2014

16. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 25:1670-1676, 2007

17. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350:2335-2342, 2004

18. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol 16:1311-1319, 2005

19. Komori H, Beppu T, Baba Y, et al: Histological liver injury and surgical outcome after FOLFOX followed by a hepatectomy for colorectal liver metastases in Japanese patients. Int J Clin Oncol 15:263-270, 2010

20. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 24:2065-2072, 2006

21. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al: Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: The BRiTE

observational cohort study. Oncologist 14:862-870, 2009

22. Nebuloni DR, Mak MP, Souza FH, et al: Modified FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients in the public health system in Brazil: Effectiveness and cost-utility analysis. Mol Clin Oncol 1:175-179, 2013

23. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al: Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform 42:377-381, 2009

24. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group phase II study. J Clin Oncol 23:9243-9249, 2005

25. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al: Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. Ann Surg 249:420-425, 2009

26. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al: A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. Ann Surg Oncol 20:4289-4297, 2013

Panchenko L.M.

*Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Immunology
State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»*

Sokolovska O.R.

*Researcher, Department of Immunology
State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»*

Kostogryz Y.O.

*Junior Researcher, Department of Joint Diseases in Adults
State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»*

Salmanova K.M.

*Researcher, Department of Immunology
State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»*

IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH PIGMENTED VILLONODULAR SYNOVITIS (TENOSINOVIAL GIANT CELL TUMOR) OF THE KNEE JOINT

Панченко Леся Михайлівна

*Кандидат медичних наук, завідуюча відділом імунології
Державна установа «Інститут травматології та ортопедії
Національної академії медичних наук України»*

Соколовська Ольга Ростиславівна

*Науковий співробітник відділу імунології
Державна установа «Інститут травматології та ортопедії
Національної академії медичних наук України»*

Костогриз Юрій Олегович

*Молодший науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих
Державна установа «Інститут травматології та ортопедії*

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ПІГМЕНТНИЙ ВІЛЛОНODУЛЯРНИЙ СИНОВІТ (ТЕНОСИНОВІАЛЬНУ ГІГАНТОКЛІТИННУ ПУХЛИНУ) КОЛІННОГО СУГЛОБА

Summary. Cellular and humoral immunity in the blood and synovial fluid were studied in all patients with knee synovitis. The analysis of the obtained data on indicators of humoral immunity in the blood serum of the patients with pigmented villonodular synovitis (PVNS) of the knee examined by us, allowed to establish the presence of a probable difference of parameters with $p < 0,05$ indicator of the concentration of immunoglobulin A in patients with relapse of the disease relative to the total number of patients with PVNS.

Резюме. Проведено дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету в крові і гуморальної ланки в сироватці крові та синовіальній рідині у всіх досліджуваних пацієнтів з синовітом колінного суглоба. Проведені дослідження встановили наявність статистично значущої відмінності лише окремих показників імунологічної реактивності у групах до оперативного втручання, після оперативного втручання та з ознаками рециду ДПВНС КС. Аналіз отриманих даних щодо показників гуморального імунітету у сироватці крові обстежених нами хворих на пігментний віллонодулярний синовіт (ПВНС) колінного суглоба, дозволив встановити наявність вірогідної різниці параметрів з $p < 0,05$ показника концентрації імуноглобуліна А у пацієнтів з рецидивом захворювання відносно загальної кількості хворих на ПВНС.

Keywords: *pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, rheumatoid arthritis, cellular immunity, humoral immunity link.*

Ключові слова: *пігментний віллонодулярний синовіт, теносиновіальна гігантоклітинна пухлина, ревматоїдний артрит, клітинна ланка імунітету, гуморальна ланка імунітету.*

Постановка проблеми. Пігментний віллонодулярний синовіт (ПВНС) – це досить рідкісне ідіопатичне псевдопухлини захворювання, яке характеризується розростанням синовіального шару суглобової капсули, з хронічним перебігом і переважною локалізацією у колінному суглобі, яке не має патогномонічних симптомів. При цьому в порожнині суглоба часто спостерігаються характерні, класичні прояви синовіту – ексудація та проліферація. В літературі дане захворювання часто зустрічається також як теносиновіальна гігантоклітинна пухлина (ТСГКП). В даній статті розглядаються особливості та роль значення імунологічних показників в діагностиці, диференційній діагностиці та післяопераційному перебігу даного захворювання.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Пігментний віллонодулярний синовіт (ПВНС) є досить рідкісним представником сімейства ексудативно-проліферативних, псевдопухлини та запальних захворювань [1]. Він є доброкісним захворюванням з, як правило, моноартрикулярним ураженням, що виникає і вражає синовіальний шар капсули суглоба, синовіальні бурси та сухожилкові піхви. ПВНС зустрічається в двох формах: локальна (у вигляді поодиноких вузловатих утворень) та дифузна (з поєднанням ворсинчастих та вузловатих утворень) [2]. Клінічний перебіг його може бути як сприятливим, так і місцево агресивним [3-6]. Протягом століття так і не вдалось з'ясувати патогенез ПВНС, який, на сьогодні, лишається недостатньо вивченим. Було проаналізовано численні гіпотези, включаючи неопластичні, запальні, травматичні, метаболічні та вірусні шляхи, але жодна з них так і не змогла бути

підтверджена, як причинний механізм [7]. ПВНС вражає переважно дорослих осіб віком від 20 до 50 років, при відносно рівному гендерному співвідношенні [1, 5]. Діагностика ПВНС колінного суглоба (КС) може бути важкою через різноманітність клінічних симптомів, віку та анамнестичних даних пацієнтів. А це означає, що встановлення остаточного діагнозу часто затягується [3, 4]. Дане захворювання може імітувати безліч інших моноартрикулярних патологій через неспецифічний характер його симптомів. Так локальна форма ПВНС (ЛПВНС) може дати відчуття періодичного блокування та/чи заклацування в колінному суглобі [4, 7], тоді як при дифузній формі ПВНС (ДПВНС) перебіг захворювання може бути, як відносно безболісним, так і викликати значний біль, дискомфорт, набряк [3, 4]. Також пацієнти можуть відчувати скутість та обмеження обсягу рухів, можлива поява геморагічного характеру ексудату [8]. На момент первинного звернення та діагностики в профільних установах з'ясовувалось, що дані скарги часто були присутні протягом тривалого часу, іноді навіть протягом років [3, 4]. Скарги пацієнтів можуть посилюватися, коли хвороба прогресує і стає агресивною, що негативно впливає на повсякденне життя та життєдіяльність; однак, важко оцінити достеменно вплив захворювання на суглоб, оскільки на цю тему існує дуже мало досліджень [6, 9, 10].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Своєчасно не діагностований пігментний віллонодулярний синовіт колінного суглоба в подальшому має здатність до прогресування, поширення процесу з синовіальної

оболонки за межі капсули. Невірна та несвоєчасна діагностика призводить до неправильної тактики щодо вибору консервативного чи оперативного лікування. Це спричиняє в подальшому виникнення контрактури суглоба та деструкції всіх структур, що його утворюють. Як наслідок – втрата функції суглоба, розвиток вторинного остеоартриту та інвалідизація. Навіть після успішного хірургічного лікування ПВНС дане захворювання має здатність до рецидивування. Вивчення імунологічних показників та їх особливостей в крові та синовіальній рідині пацієнтів з ПВНС колінного суглоба залишається ще остаточно невизначенням.

Мета дослідження. Вивчити та проаналізувати особливості імунологічних показників у пацієнтів з синовітом колінного суглоба, який виник на ґрунті ПВНС, для покращення діагностики, доопераційного планування та післяопераційного лікування з можливістю прогнозування ймовірності виникнення/не виникнення рециду в майбутньому.

Викладення основного матеріалу. Матеріали і методи. Робота виконана в атестованій імунологічній лабораторії за сертифікованими і стандартизованими методиками (Свідоцтво про атестацію № ПТ-368/18 видане ДП Укрметртестстандарт 12.10.2018 р.).

Нами обстежено та проліковано 52 пацієнта з діагнозом пігментний віллонодулярний синовіт колінного суглоба, які знаходилися на лікуванні у відділі захворювань суглобів у дорослих ДУ «ITO НАМН України» з 2010 по 2019 роки. Діагноз «ПВНС КС» у всіх випадках був патогістологічно верифікований. Серед цих пацієнтів у 31 було діагностовано ДПВНС, а у 21-го – ЛПВНС. Оскільки більш агресивною вважається саме дифузна форма захворювання, яка досить часто рецидує, то нами прийнято рішення провести дослідження саме серед пацієнтів з цією формою.

Імунологічні обстеження були виконані 34 хворим на ПВНС КС – група 1. 13-м пацієнтам на ДПВНС обстеження виконані до синовектомії та через 3 місяці після оперативного втручання – група 2. Серед обстежених нами пацієнтів у двох випадках стався рецидив захворювання – група 3. Крім цього, щоб оцінити і порівняти отримані нами дані у вищезгаданих групах не тільки з референтними значеннями, ми взяли в обробку результати наших попередніх досліджень по визначенню показників імунологічної реактивності у пацієнтів з наслідками травми (з ушкодженням менісків та передніх схрещених зв'язок тощо) – контрольна група – група 4 (51 хворий), та у хворих на ревматоїдний артрит з синовітом колінного суглоба – група 5 (49 хворих). Створення даних груп цікаве також з позиції диференційної діагностики ПВНС, РА та пацієнтів з синовітами, що винikли в наслідок травми КС. Розподіл пацієнтів по групах саме таким чином цікавий також з позиції диференційної діагностики ПВНС,

РА та пацієнтів з синовітами, що винikли в наслідок травми КС.

У всіх обстежених нами пацієнтів досліджено показники імунологічної реактивності.

Матеріалом для імунологічного дослідження була периферична кров, яку брали натщесерце, та синовіальна рідина, яку брали під час операції шляхом пункциї суглоба й в післяопераційному періоді, за умов наявності ексудату в порожнині прооперованого колінного суглоба.

Визначали такі імунологічні показники, як:

1) рівні експресії поверхневих клітинних антигенів (фенотипування) головних популяцій лімфоцитів (Лф) за допомогою проточної лазерної цитометрії (проточний цитометр «FACScan» фірми «Becton Dikenson», США) з використанням моноклональних антитіл («Caltag laboratories», США). Визначали вміст у периферичній крові клітин, що мають мембрани фенотипи:

CD3+19– (пан-Т-клітини),
CD3–16+56+ (NK-клітини),
CD3–19+ (В-клітини), [13];
CD3+4+ (T-хелпери/індуктори),
CD3+8+ (T-супресори/цитотоксичні клітини),
CD3+16+56+ (NKT-клітини),

2) концентрації імуноглобулінів (Ig) класів A, M, G у сироватці крові та синовіальній рідині досліджували з використанням методу радіальної імунодифузії за Manchini [11];

3) рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за реакцією преципітації полістиленгліколем [12].

Показники гуморального імунітету досліджували у сироватці крові та у синовіальній рідині.

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення STATISTACA 8.0. Середні величини представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. Результати проведених досліджень порівнювали методом однофакторного дисперсійного аналізу. Відмінності між групами вважали статистично значущими при ймовірності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Дослідження показників клітинної ланки імунітету, на перший погляд, майже не виявило їх відмінностей між групами 1, 2 та 3 (до операції, після операції та з рецидивом захворювання). Під час статистичної обробки матеріалу достовірність відмінностей за Стьюdentом при $p < 0,05$ встановлена у групах 1 та 2 за абсолютною кількістю лімфоцитів, за відносною та абсолютною кількістю T-клітин загальних (CD3+19–) і абсолютною кількістю T-хелперів (CD3+4+). Також, вірогідна відмінність з $p < 0,05$ виявлена у групі з рецидивом захворювання (група 3) відносно групи до операції (група 1) за абсолютною кількістю лімфоцитів, абсолютною кількостями В-клітин (CD3–19+), T-клітин загальних (CD3+19–) і T-хелперів (CD3+4+), відносними кількостями NKT-клітин (CD3+16+56+)

і NK-клітини ($CD3^-16^+56^+$). Дані відображені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у крові хворих на ДПВНС КС за групами спостережень

Досліджувані показники		Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС після операції (група 2)	Група з рецидивом ДПВНС (група 3)	Референтні значення показників
Лімфоцити		2,47 ± 0,14	1,81±0,23*	1,54±0,03**	1,0-2,8
Лімфоцити (SSlowCD-45bright)	%	31,82 ± 4,32	26,6±2,02	21,0±0,1	28 - 36
	абс. (10^9 /л)	2,13 ± 0,28	1,64±0,23	1,35±0,15	1,36-2,81
В-клітини загальні($CD3^-19^+$)	%	12,55± 0,95	12,96±1,43	10,3±2,3	7-17
	абс. (10^9 /л)	0,31 ± 0,01	0,24±0,05	0,16±0,04**	0,11-0,38
T-клітини загальні ($CD3^+19^-$)		74,23± 1,50	65,84±3,0*	68,8±0,7	61-85
	абс. (10^9 /л)	1,84 ± 0,13	1,21±0,21*	1,06±0,01**	0,95-2,08
T-хелпери ($CD3^+4^+$)	%	44,77± 3,54	4,72±1,29	26,0±1,1	35-55
	абс. (10^9 /л)	1,01 ± 0,09	0,08±0,02*	0,4±0,01**	0,58-1,34
T-цитотоксичні ($CD3^+8^+$)	%	28,13± 3,64	36,2±4,37	26,0±1,10	19-35
	абс. (10^9 /л)	0,71 ± 0,11	0,69±0,17	0,4±0,01	0,37-0,97
NKT-клітини ($CD3^+16^+56^+$)	%	4,8± 0,64	4,72±1,29	8,15±0,05**	0,5 - 6
	абс. (10^9 /л)	0,12 ±0,02	0,08±0,02	0,13±0,01	0,01-0,17
NK-клітини ($CD3^-16^+56^+$)	%	9,48 ± 0,44	17,08±4,12	16,85±2,15**	8-17
	абс. (10^9 /л)	0,24 ±0,02	0,27±0,05	0,26±0,03	0,12-0,37
Розрахункові показники					
Показник		Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС після операції (група 2)	Група з рецидивом ДПВНС (група 3)	Референтний інтервал
Імунорегуляторний індекс (Tx/Tc)		1,77 ± 0,31	1,50±0,24	1,49±0,04	1,5-2,6
Контрольна сума (Bк+Tк+NK-к)		96,27±0,55	95,88±0,40	95,95±0,55	(100±5)%

* вірогідна різниця між групами до та після операції з $p<0,05$;

** вірогідна різниця відносно групи до операції з $p<0,05$;

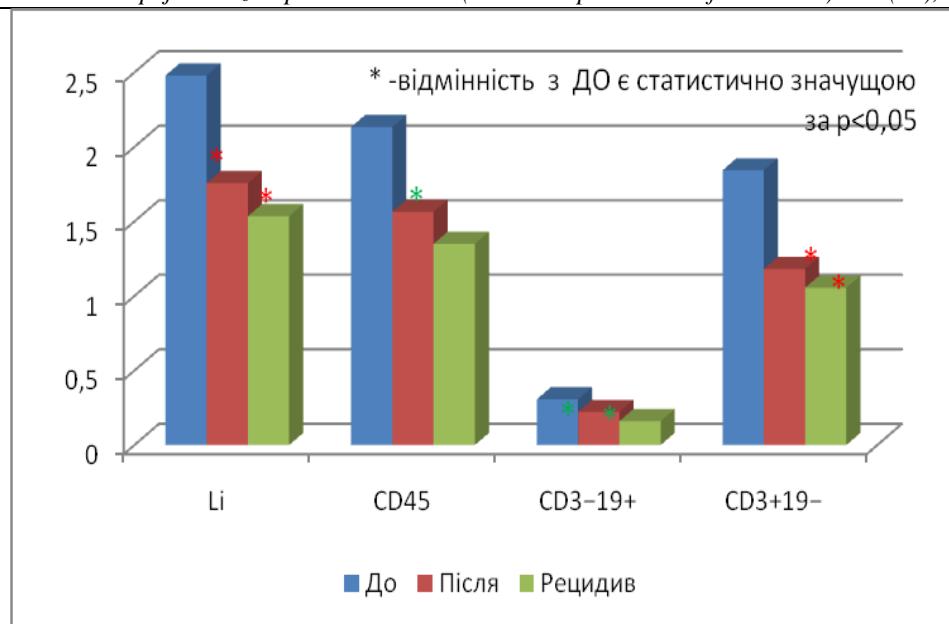


Рис. 1. Діаграма. Співставлення абсолютних параметрів показників клітинної ланки імунітету пацієнтів 1, 2 та 3 груп.

Як видно з діаграми, за абсолютною кількістю лімфоцитів та Т-лімфоцитів (CD 3+19-) є вірогідна відмінність з $p<0,05$ у групі 2 (після операції) та групі 3 (рецидив ДПВНС) в порівнянні з групою 1 (до операції). За іншими показниками (CD 45 і CD3-19+) є відмінність на рівні тенденції з $p<0,1$ (Рис. 1).

Проаналізувавши дані відносних параметрів показників клітинної ланки імунітету (Рис.2), встановлено наявність вірогідної різниці у відносній кількості Т-лімфоцитів (CD3+19-) у групах після операції (група 2) та рецидивом ПВНС (група 3) відносно групи до операції (група 1) і NK-клітин у групі 2 в порівнянні з групою 1 (див. Рис. 2).

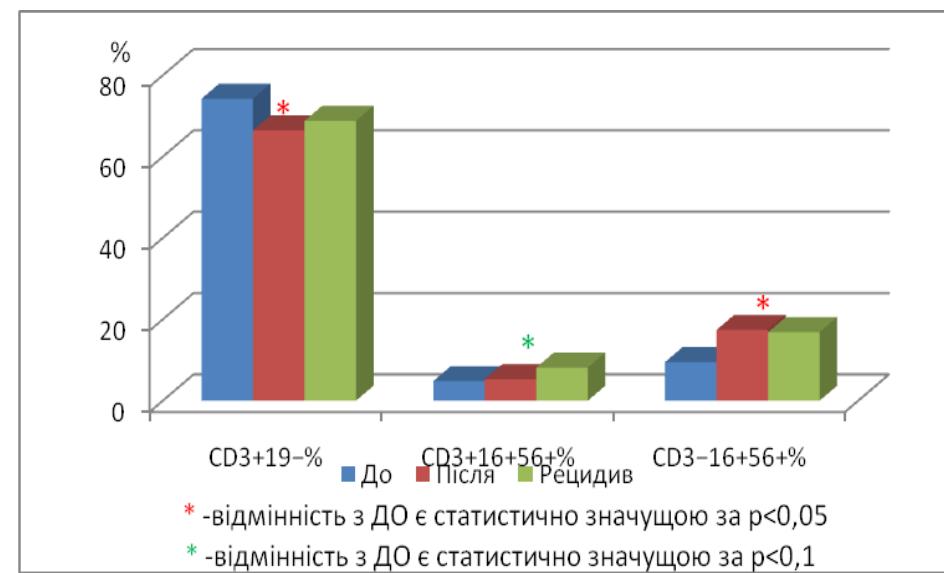


Рис. 2. Діаграма. Співставлення відносних параметрів показників клітинної ланки імунітету пацієнтів 1, 2 та 3 груп.

Провівши аналіз отриманих даних щодо показників гуморального імунітету у сироватці крові обстежених нами хворих 1-ої, 2-ої та 3-ої груп, встановлено, що є вірогідна різниця

параметрів з $p<0,05$ показника концентрації імуно глобуліна А у пацієнтів 3-ої групи відносно 1-ої групи хворих (див. Табл. 2).

Показники гуморальної ланки імунітету у сироватці крові хворих на ДПВНС за групами спостережень

Досліджувані показники	Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС після операції (група 2)	Група з рецидивом ДПВНС (група 3)
ЦІК (умов. од)	112,1±7,82	106,9±7,61	147,5±22,5
Ig A(г/л)	1,58 ± 0,11	1,57±0,22	1,97±0,08**
Ig M(г/л)	1,15 ± 0,05	1,31±0,07	1,42±0,11
Ig G(г/л)	9,60 ± 0,60	9,66±0,63	11,03±0,26

* вірогідна різниця між групами до та після операції з $p<0,05$;

** вірогідна різниця відносно групи до операції з $p<0,05$;

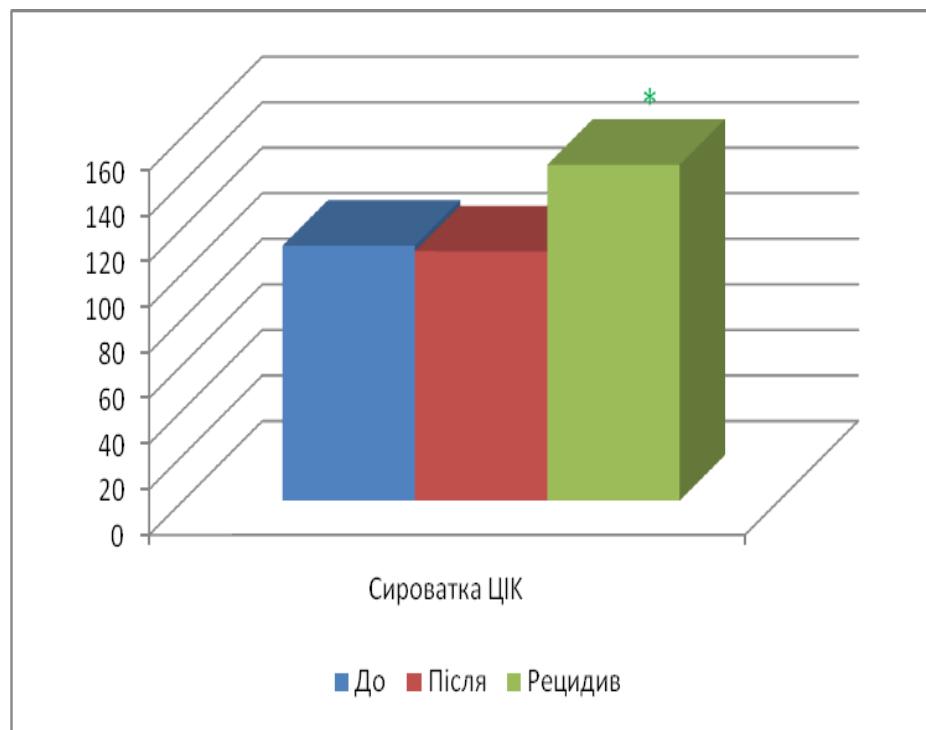
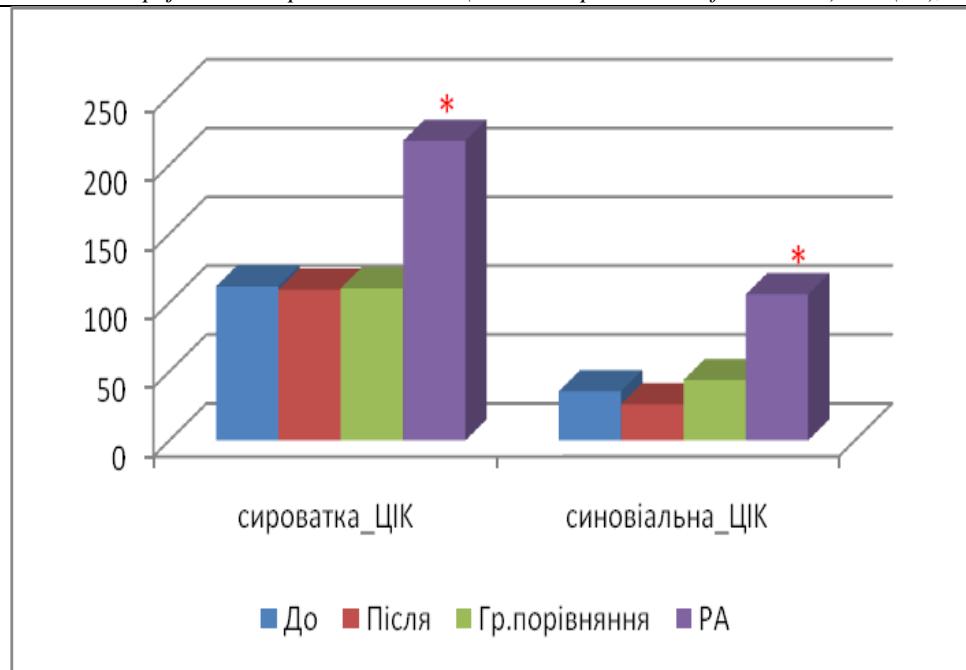


Рис. 3. Діаграма. Співставлення параметрів показника рівня ЦІК у сироватці крові пацієнтів 1, 2 та 3 груп.

Як бачимо на діаграмі (Рис.3), статистично значущої відмінності (з $p<0,05$) рівня циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові пацієнтів до оперативного втручання, пацієнтів після оперативного втручання та в пацієнтів з рецидивом ДПВНС не виявлено.

Методи оцінки місцевого імунітету [13] мають велике значення в діагностиці та визначенні ефективності терапії при багатьох захворюваннях [14].

Оскільки синовіт може бути проявом багатьох патологій, то для порівняння та диференційної діагностики були залучені результати наших попередніх досліджень щодо визначення гуморальних показників у сироватці крові і синовіальній рідині пацієнтів з синовітом КС в наслідок травми (група 4 – група порівняння), і хворих на ревматоїдний артрит (група 5), які також лікувались в нашій установі.



* відмінність статистично значуща між групами до, після операції, групи порівняння і групи хворих на РА з $p<0,05$;

Рис. 4. Діаграма. Співставлення параметрів показника рівня ЦК у сироватці крові пацієнтів 1, 2, 4 та 5 груп.

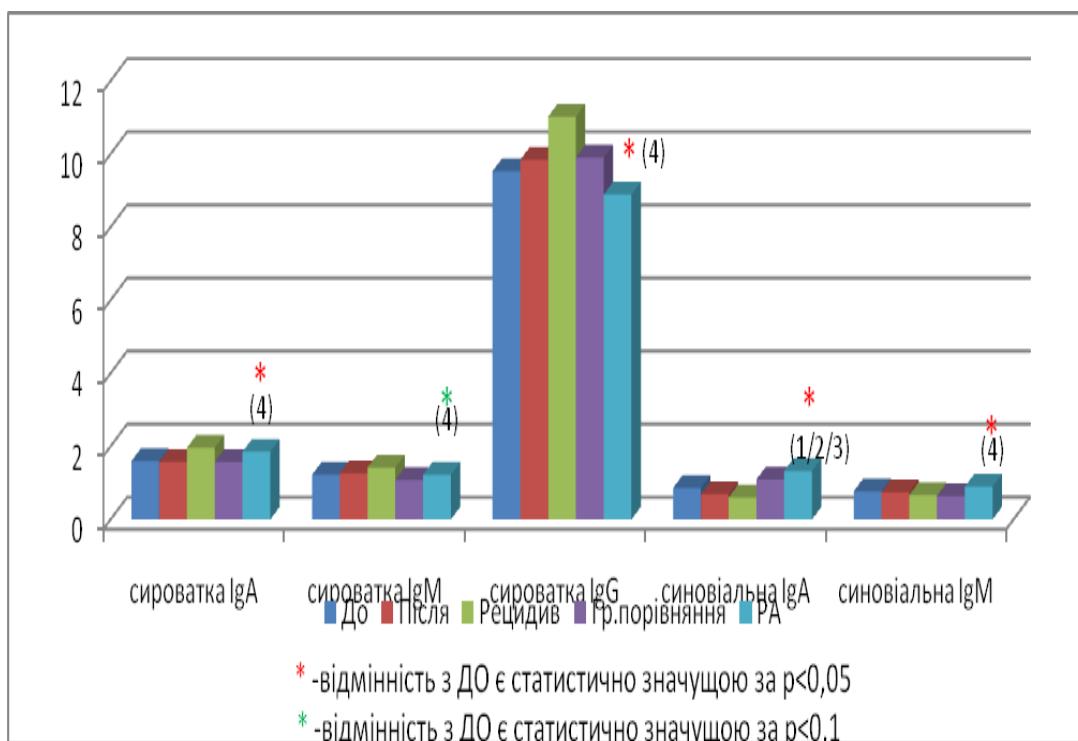


Рис. 5. Діаграма. Співставлення параметрів показників концентрації імуноглобулінів класів A, M, G у сироватці крові та синовіальній рідині пацієнтів всіх груп дослідження

За рівнем ЦК з поміж усіх груп різко виділяється група 5 (хворі на РА), яка статистично достовірно відрізняється від груп 1, 2 та 4, як за даними показників у сироватці крові, так і у синовіальній рідині (див. Рис. 4).

Як видно з діаграми (Рис. 5), статистично вірогідно відрізняється група 5 за концентрацією Ig класів A, M, G у сироватці крові і за концентрацією

Ig M у синовіальній рідині відносно пацієнтів 4 групи. Щодо концентрації IgA у синовіальній рідині, то вірогідна відмінність виявлена у групі 5 в порівнянні з групами 1, 2 та 3 (з $p<0,05$).

Висновки:

1. Отже, як показали проведені дослідження, є статистично значуща відмінність лише окремих показників імунологічної реактивності у групах до

оперативного втручання, після оперативного втручання та з ознаками рецидиву ДПВНС КС.

2. Є вірогідна різниця з $p < 0,05$ за абсолютною кількістю лімфоцитів та Т-лімфоцитів (CD 3+19-) у пацієнтів 1-ої, 2-ої та 3-ої груп. Є статистично достовірна відмінність у відносній кількості Т-лімфоцитів (CD3+19-) у групах після оперативного втручання та з рецидивом ДПВНС відносно групи 1 і NK-клітин у групі 2 в порівнянні з хворими групи 1.

3. Не виявлено статистично значущої відмінності (з $p < 0,05$) рівня циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові пацієнтів до, після оперативного втручання та з рецидивом ДПВНС. За рівнем ЦК група 5 статистично достовірно відрізняється від груп 1, 2, 4, як у сироватці крові, так і у синовіальній рідині. Статистично вірогідно відрізняється також група хворих на РА за концентрацією Ig класів A, M, G у сироватці крові і за концентрацією Ig M у синовіальній рідині відносно групи порівняння (наслідки травми).

4. Низька (невисока) інформативність досліджуваних показників імунологічної реактивності для діагностики пігментного вілонодулярного синовіту колінного суглоба та прогнозування ймовірності виникнення рецидиву даного захворювання після операції, свідчать про необхідність продовження пошуку критеріїв оцінки його перебігу і прогнозування результатів хірургічного лікування. На нашу думку, слід продовжити вивчення інших інформативних критеріїв у крові та синовіальній рідині, таких як, VEGF – васкулярний ендотеліальний фактор росту судин та цитокінів про- та протизапального профілю, що дозволить в майбутньому охарактеризувати особливості імунного статусу хворих на ПВНС КС з метою покращення доопераційного планування та післяопераційного лікування пацієнтів з можливістю прогнозування ймовірності виникнення/не виникнення рецидиву у відаленому періоді.

Список літератури:

1. de saint Aubain Somerhausen N., van de Rijn M. Tenosynovial giant cell tumor, localized type/diffuse type / N. de saint Aubain Somerhausen // In: WHO classification of tumors of soft tissue and bone (Eds. C D Fletcher, J.A. Bridge, P.C. Hogendoorn, F. Mertens). Lyon: IARC Press 2013:100-3.
2. Jaffe H.L., Lichtenstein L., Sutro C.J. Pigmented villonodular synovitis, bursitis and tenosynovitis / H.L.Jaffe // Arch. Pathol. – 1941. Vol. 31. – P. 731-732.
3. Byers P.D., Cotton R.E., Deacon O.W., et al. The diagnosis and treatment of pigmented villonodular synovitis / P.D. Byers // The Journal of bone and joint surgery. – 1968.;British volume. 50 (2). – P. 290-305.
4. Myers B.W., Masi A.T. Pigmented villonodular synovitis and tenosynovitis: A clinical epidemiologic study of 166 cases and literature review / B.W. Myers // Medicine. – 1980. 59 (3). – P. 223-38.
5. Rao A.S., Vigorita V.J. Pigmented villonodular synovitis (giant-cell tumor of the tendon sheath and synovial membrane). A review of eighty-one cases / A.S. Rao // Journal of Bone and Joint Surgery. – 1984. - Series A; 66 (1). – P. 76-94.
6. Burton T.M., Ye X., Parker E.D., Bancroft T., Healey J. Burden of Illness Associated with Tenosynovial Giant Cell Tumors / T.M. Burton // Clin. Ther. – 2018. Vol. 40. – P. 593-602.
7. Granowitz S.P., D'Antonio J., Mankin H.L. The pathogenesis and long term end result of pigmented villonodular synovitis / S.P.Granowitz // Clin. Orthop. – 1976. №114. – P. 335-351.
8. De Visser E., Veth R.P.H., Pruszczynski M., Wobbes T., Van De Putte L.B.A. Diffuse and localized pigmented villonodular synovitis: Evaluation of treatment of 38 patients / E. De Visser // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 1999.II9 (7-8):401-4.
9. van der Heijden L., Mastboom M.J., Dijkstra P.D., van de Sande M.A. Functional outcome and quality of life after the surgical treatment for diffuse-type giant-cell tumour around the knee: a retrospective analysis of 30 patients / L. van der Heijden // Bone Joint J. – 2014;96-B:1111-8.
10. Mastboom M.J., Planje R., van de Sande M.A. The Patient Perspective on the Impact of Tenosynovial Giant Cell Tumors on Daily Living: Crowdsourcing Study on Physical Function and Quality of Life / M.J. Mastboom // Interact J Med Res. – 2018;7:e4.
11. Manchini G. Immunological quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Manchini// Immunochemistry. – 1965. – № 2. – P. 235 – 239.
12. Haskova V. Novy spusob stanoveni cirkulyjicich immunokomplexes v lidskych serech / V. Haskova // Z Cas. Lek. Ceb. – 1977. – № 14 (116). – C. 437 – 438.
13. Тотолян А.А. Патогенетический подход к лабораторной диагностики иммунопатологических состояний / А.А. Тотолян // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук/-СПб. – 1997. – с. 34.
14. Соловьев С.К., Иванова Е.Л., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний / С.К. Соловьев // М.: "МИК". – 2001. – с. 40.

CHARACTERISTICS OF THE CONDITION OF CENTRAL RETINA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Abstract. Objective. To Investigate the characteristics of the condition of central retina in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and proliferative diabetic retinopathy (PDR). The study involved 62 patients with DM2. All patients were diagnosed with non-proliferative (31 patients, 31 eyes) and proliferative diabetic retinopathy (31 patients, 31 eyes) on the basis of results of clinical and instrumental examination and according to the ETDRS classification. The ophthalmological examination included measurements of visual acuity with optimal optical correction, tonometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography. The thickness and volume of the central retina in patients with proliferative DR were $309.0 \pm 130.0 \mu\text{m}$ and $7.6 \pm 2.7 \text{ mm}^3$, respectively, in subcompensated DM, whereas these indicators were $287.0 \pm 40.0 \mu\text{m}$ and $7.80 \pm 0.57 \text{ mm}^3$ ($p > 0.05$), respectively, in decompensated DM. A statistically significant decrease in corrected visual acuity ($p = 0.012$) and an increase in the volume of the central retina (by 6.9%; $p = 0.034$) were detected under the conditions of diabetic retinopathy (DR) progression. More expressed demonstrative changes in the retina ($p < 0.05$) were found in patients with proliferative DR complicated by macular edema. Patients with PDR had no differences in eye condition in subcompensation and decompensation of DM2. As a result of progression of DR from non-proliferative to proliferative stage, the corrected visual acuity decreased and the thickness and volume of central macular retina increased. This may be associated with the development of edema due to the progression of the pathological process.

Key words: proliferative diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus; central retina, macula edema, retinal volume.

INTRODUCTION. So far, there is an increase in the number of patients with diabetes mellitus (DM) in the world. Mainly, these are patients suffering from type 2 DM [1]. The disease is an important medical, social and economic problem as it leads to early disability and premature mortality due to vascular complications. In particular, diabetic retinal lesion (proliferative retinopathy and diffuse macular edema) is a leading cause of blindness in persons of working age [2]. It is believed that the most significant factor predicting the development of diabetic retinopathy (DR) is the duration of DM. It is established that if the period of diabetes is in the range of 5 to 10 years, the risk of DR is 27%. If it is from 10 to 20 years, that the risk increases to 71-90%, and from 20 to 30 years – to 95% [3]. Glycemic level may be a significant risk factor affecting the development of DR [4]. A number of studies had confirmed the dependence of progression rates of microvascular complications on the compensation of DM [5]. In this regard, the achievement of compensation for carbohydrate metabolism disorders is considered an important link in the set of measures aimed at preventing the development and progression of late complications of DM [6]. However, one point is still unclear: Does the condition of the central retina differ in patients with DR at different stages?

Traditional ophthalmological examination for DR include assessment of visual acuity, measurement of intraocular pressure, biomicroscopy, ophthalmoscopy, photographic recording of the fundus, fluorescein angiography, etc. [7]. Optical coherence tomography (OCT) is considered to be one of the most informative non-invasive methods for visualization of the retina and diffuse macular edema. This method allows to

accurately assess the thickness and structure of the retinal layers [8]. Despite a rather intensive study of DR, there is little information on morphometric retinal gradations with the progression of DR in literature. Thus, the characteristics of the structural and functional condition of the retina in the process of development of DR from zero stage (without changes in the fundus) to proliferative stage, i.e. absolute values and factors dynamics, remain ambiguous and incomplete. It is therefore relevant to clarify the influence of DM2 on the progression of DR and quantitative parameters of visual functions.

The objective of the study was to determine the dependence of the condition of the central retina in patients with proliferative diabetic retinopathy on the duration of DM2 and the glycemic level.

MATERIALS AND METHODS. The study involved 62 patients with type 2 DM. All patients were diagnosed with non-proliferative (31 patients, 31 eyes) and proliferative DM (31 patients, 31 eyes) on the basis of results of clinical and instrumental examination and according to the ETDRS classification. All patients involved in the study were examined by endocrinologist and nephrologist. The ophthalmological examination included visiometry with a computerized phoropter (Refractor RT-5100, Nidek, Japan) and chart projector (CP-770, Nidek, Japan), pneumotonometry (NT-530, Nidek, Japan), kerato-refractometry (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), anterior segment biomicroscopy (HaagStreit BQ 900 slit lamp, Switzerland), Super Pupil XL wide-angle biomicroscopy (Volk Optical, USA), optical coherence tomography (Optovue RTVue, Optovue, USA).

The analysis was performed using statistical package Medcalc. A point estimation of the values to be analyzed was performed by calculating the arithmetic mean (M) and the corresponding standard error (m). The analysis of intergroup differences in the case of two groups was performed using the Student's t-test (in case of normal law of distribution and quantitative characteristics), the Wilcoxon rank sum test (in case of non-normal law of distribution and quantitative characteristics). In all cases, the difference was considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$.

RESULTS. The average age of patients with proliferative DR (main group) was 61.2 ± 2.4 years; the largest number of patients, 10 (32.2%), were in the age range of 60–65 years. The main group included 8 (25.8%) men with an average age of 61.0 ± 2.6 years (95% confidence interval (CI) 54.8–67.2 years) and 23 (74.2%) women 60.9 ± 1.7 years old in average (95% CI 57.3–64.4 years); the gender differences in age was not statistically significant ($p = 0.968$).

The age categories of 50–55, 60–65 and 65–70 years included the same number of men, while the highest number of women, 8 (88.8%), was in the category of 60–65 years. The glycemic level in patients with proliferative DR reached 9.15 ± 0.51 mmol/L and the level of glycated hemoglobin (HbA1c) was $7.55 \pm 0.15\%$. Macular edema was detected in 19 (61.3%) patients of the main group, where 5 (26.3%) patients were male and 14 (73.7%) patients were female.

This poses the question: Does the condition of the eye differ in patients with proliferative DR depending on the duration of type 2 DM? The results of the study were divided and analyzed in 3 groups depending on the duration of DM: from 1 to 10 years – 11 (35.5%) patients, from 11 to 15 years – 12 (38.7%), from 15 to 20 years – 8 (25.8%) patients.

Analysis of clinical laboratory data (Table 1) showed that the maximum glycemic level was observed in patients with 11–15 years duration of DM. This indicator exceeded the value in patients with disease duration of 1–10 years by 46.7

Table 1

Results of clinical and laboratory study of patients with proliferative diabetic retinopathy depending on the duration of type 2 DM

Indicators	Duration of DM 1–10 years (n = 11)	Duration of DM 11–15 years (n = 12)	Duration of DM 15–20 years (n = 8)
Fasting blood glucose level, mmol/L	7.50 ± 0.69 (CI 6.1–8.3)	11.0 ± 1.1 (CI 9.1–13.0) $p_{1-10} = 0.001$ $p_{15-20} = 0.001$	7.55 ± 0.97 (CI 6.7–10.7)
Best corrected visual acuity	0.20 ± 0.13 (CI 0.1–0.5)	0.10 ± 0.08 (CI 0.05–0.5)	0.30 ± 0.15 (CI 0.15–0.8)
Intraocular pressure, mm Hg	16.0 ± 0.9 (CI 15.0–19.0)	18.0 ± 1.5 (CI 14.0–22.0)	18.0 ± 2.2 (CI 15.0–20.0)
Central retinal thickness, μm	363.0 ± 79.7 (CI 272–480)	397.0 ± 72.1 (CI 252–461)	245.5 ± 23.8 (CI 212–309) $p_{1-10} = 0.030$ $p_{11-15} = 0.027$
Macular retinal volume, mm^3	8.29 ± 1.64 (CI 7.63–9.87)	7.95 ± 1.03 (CI 6.83–10.77)	7.03 ± 0.53 (CI 6.40–7.48) $p_{1-10} = 0.005$

% ($p = 0.001$).

This fact is due to the different number of patients with decompensated DM: there were 8 (72.7%) such patients in the age group 1–10 years and 12 (100%) in the age group 11–15 years. The paradoxical results of the OCT eye examination in patients with a DM duration of 15–20 years are attributed to the absence of macular edema in the majority of the examined patients

– 7 (87.5%) patients. If to compare the results of examination of patients with macular edema with patients with a DM duration of 1–10 and 11–15 years (there were 9 such patients in each group), no statistically significant difference in the central retinal thickness and central retinal volume are detected (Fig. 1).

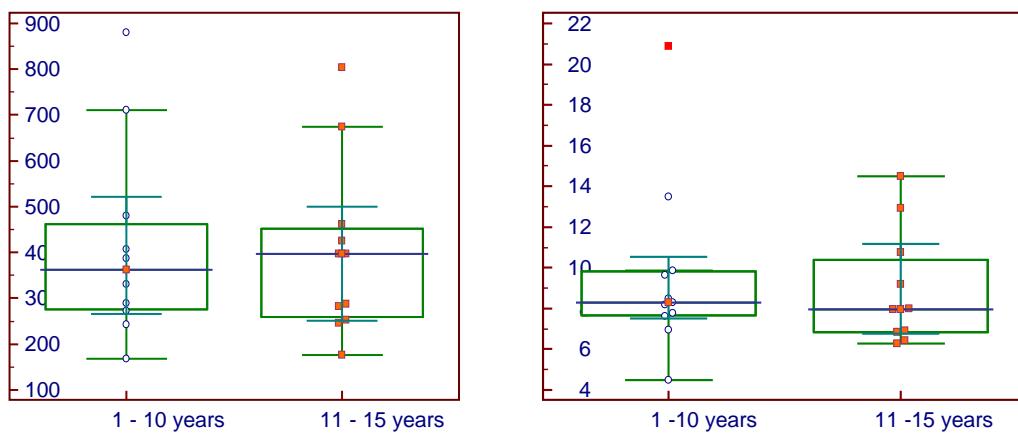


Figure 1. Characteristics of the condition of the retina in patients with proliferative DR under conditions of type 2 DM of different duration. X-axis – patient groups; y-axis: a – retinal thickness (μm); b – macular retinal volume (mm^3)

The next question is: Does the condition of the eye differ in patients with proliferative DR in different compensation stages of type 2 DM?

Our sample included 7 (22.6%) patients with subcompensated and 24 (77.4%) patients with decompensated DM. Correctness of the above distribution of patients in the main group was confirmed by the glycemic level. The glycemic level in patients with subcompensated DM was 6.1 ± 0.36 mmol/L (95% CI 5.0–6.8 mmol/L), in patients with

decompensated DM – 10.0 ± 0.6 mmol/L (95% CI 8.0–11.0 mmol/L), i.e. 63.9% ($p < 0.001$) higher. The average duration of DM at stage of subcompensation and decompensation was not statistically significantly different ($p = 0.506$) and was 19.0 ± 3.2 years (95% CI 5–20 years) and 13.0 ± 2.0 (95% CI 10–15 years), respectively. The analysis did not reveal any statistically significant difference in the main indicators (Table 2).

Results of clinical and laboratory study of patients with proliferative diabetic retinopathy under conditions of subcompensation and decompensation of type 2 DM

Indicator	Median value	I quartile	III quartile	Median error	Left eye (95% CI)	Right eye (95% CI)
DM subcompensation state (n = 7)						
Best corrected visual acuity	0.15	0.05	0.3	0.08	0.04	0.5
Intraocular pressure, mm Hg	18	15	20	2.4	15	29
Central retinal thickness, μm	309	212	710	130	149	880
Macular retinal volume, mm^3	7.6	6.4	13.5	2.73	3.96	20.88
DM decompensation state (n = 24)						
Best corrected visual acuity	0.3	0.1	0.5	0.08	0.1	0.5
Intraocular pressure, mm Hg	17	14	19	0.8	15	19
Central retinal thickness, μm	287	246	407	40	252	397
Macular retinal volume, mm^3	7.8	6.91	9.2	0.57	6.94	8.48

If to compare the subgroups of patients with macular edema, the results of the OCT eye examination do not change significantly (Fig. 2).

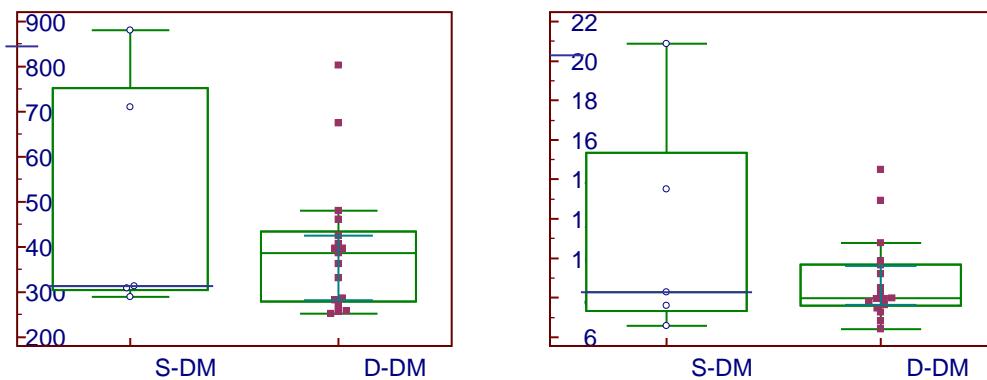


Figure 2. Characteristics of the condition of the retina in patients with proliferative diabetic retinopathy in various compensation conditions of type 2 DM . X-axis – groups of patients with subcompensated (S-DM) and decompensated (D-DM) conditions of DM; y-axis: a –retinal thickness (μm); b – macular retinal volume (mm^3)

The subgroup with subcompensated DM included 5 (71.4%) patients with macular edema and 2 (28.6%) patients without it. The subgroup with decompensated DM consisted of 17 (70.8%) patients with macular edema and 7 (29.2%) patients without it. In particular, the macular retinal thickness and volume in subcompensated DM were $313.0 \pm 154.6 \mu\text{m}$ and $7.94 \pm 3.13 \text{ mm}^3$, respectively, whereas these indicators in decompensated DM were $387.0 \pm 45.6 \mu\text{m}$ and $7.98 \pm 0.65 \text{ mm}^3$ ($p > 0.05$), respectively. According to the severity classification of diffuse macular edema [9], the majority of the examined patients had pronounced macular edema.

Therefore, patients with proliferative DR did not show a statistically significant difference in the morphofunctional condition of the eye in subcompensated and decompensated conditions of type 2 DM. Given the limited number of studies, further investigation of this problem is needed.

Another interesting question is: Does the glycemic level influence the condition of the retina during the progression of DR from the non-proliferative to the proliferative stage?

In this context, we compared the data of 24 patients with proliferative and 22 patients with non-proliferative DR in conditions of decompensation of type 2 DM. The glycemic level in patients in both groups did not differ and was $10.0 \pm 0.65 \text{ mmol/L}$ and $9.0 \pm 0.5 \text{ mmol/L}$, respectively. The average duration of DM in proliferative DR was longer than in non-proliferative DR and was 13.0 ± 2.0 years and 8.0 ± 1.5 years ($p = 0.021$), respectively. The analysis showed a statistically significant decrease in the corrected visual acuity ($p = 0.012$) and an increase in the macular retinal volume (by 6.9%; $p = 0.034$) under the conditions of DR progression (Table 3).

Table 3

Results of clinical and laboratory study of patients with proliferative and non-proliferative diabetic retinopathy under conditions of DM decompensation

Indicator	Median value	I quartile	III quartile	Median error	Left eye (95% CI)	Right eye (95% CI)
Proliferative stage of diabetic retinopathy (n = 24)						
Best corrected visual acuity	0.3 $P_{NPDR} = 0.012$	0.1	0.5	0.08	0.1	0.5
Intraocular pressure, mm Hg	17	14	19	0.8	15	19
Central retinal thickness, μm	298	249	402	38	257	397
Macular retinal volume, mm^3	7.7 $P_{NPDR} = 0.034$	6.87	8.84	0.55	6.94	8.2
Non-proliferative stage of diabetic retinopathy (n = 22)						
Best corrected visual acuity	0.7	0.4	0.9	0.08573	0.4	0.9
Intraocular pressure, mm Hg	16.5	14	18	0.8	14	18
Central retinal thickness, μm	283	243	357	18	250	352
Macular retinal volume, mm^3	7.2	6.5	7.47	0.55	6.94	8.2

More expressed demonstrative changes in the retina were found in patients with macular edema.

There were 17 (70.8%) such patients with proliferative DR and 15 (68.2%) patients with non-proliferative DR.

The results of the study showed (Fig. 3) that, under the conditions of DR progression, macular edema was characterized by an increase in thickness (by 35.9%; p =

= 0.026) and a volume of central macular retina (by 12.3%; p = 0.005).

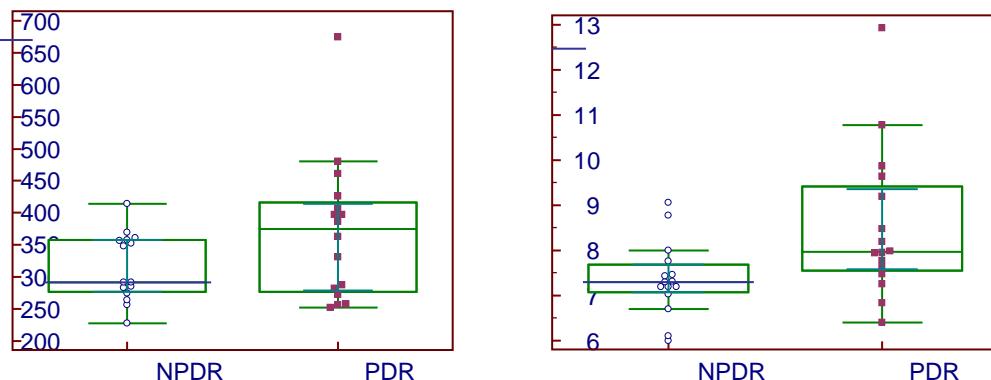


Figure 3. Characteristics of the retina in patients with non-proliferative (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) in the presence of macular edema. X-axis – patient groups; y-axis: a – retinal thickness (μm); b - central retinal volume (mm^3)

DISCUSSION. Macular edema was revealed in the majority (61.3%) of patients in the main group. The provided frequency of macular edema is slightly lower than that presented in the literature. A particular focus in the literature is put on 70% of cases of this pathology in the proliferative stage of DR [10]. Therefore, diagnostics of DR should be aimed at the early detection of vascular complications of DM, including macular edema.

We have not found any evidence of dependence of central retinal thickness and volume in proliferative DR on the type 2 DM duration of 20 years. According to the existing paradigm in the literature, retinal deterioration before initiating insulin therapy is more common among patients with severe DR and less common in the absence of changes in the fundus or with minimal signs of retinopathy [11]. Thus, the detected inconsistency in the obtained results may be explained by the condition of the retina prior to the initiation of antipyretic therapy, the duration of treatment of the detected DM and / or the ineffectiveness of such therapy. The initial condition of the retina is considered to be the most significant risk factor for the progression of DR after the start of insulin therapy [12].

The significance of the increase in retinal thickness in macular edema is of interest in the context of decreased optical density of macular pigment, which causes visual discomfort, eliminates photostress and adaptation to glares from bright light. In this regard, a correlation was found between the quantitative indices of the optical density of macular pigment and the retinal edema area, as well as the decreased light sensitivity in the central retinal area in diabetic macular edema [13]. A similar point of view is expressed by other authors [14] who have found a decrease in the retinal sensitivity threshold in diffuse macular edema areas. Consequently, a high intensity of light stimulus is required to reach the threshold.

As relating to the critical analysis of the DR progression, it should be noted that retinal deterioration

after initiation of insulin therapy is more common among patients with severe DR and less common in the absence of changes in the fundus or with minimal signs of retinopathy [15]. This is probably associated with the better condition of the retina at the time of starting insulin therapy and decreased risk of frequent hypoglycaemia in subcompensated DM.

CONCLUSIONS. Patients with proliferative DR had no differences in eye condition in subcompensated and decompensated DM2. However, taking into account the systemic factors that may influence the results obtained, we consider it necessary to continue the studies.

As a result of progression of DR from non-proliferative to proliferative stage, the best corrected visual acuity decreases and the thickness and volume of central macular retina increases. This may be associated with the development of edema and progression of the pathological process.

REFERENCES

1. Kaminskiy OV. Official criteria for diagnostics of diabetes mellitus, normoglycemia and glycemic self-control. Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13(3):184-190. Doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104117. (in Ukrainian).
2. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vis (Lond). 2015;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2.
3. Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. Lancet Glob Health. 2013;1(6):e339-49. doi: 10.1016/S2214109X(13)70113-X.
4. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care.

- 2012;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909.
5. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(3):457-66. doi: 10.1007/s00125-012-2796-6.
6. Mottl AK, Pajewski N, Fonseca V, et al. The degree of retinopathy is equally predictive for renal and macrovascular outcomes in the ACCORD Trial. *J Diabetes Complications*. 2014;28(6):874-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.001.
7. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1):64-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304017.
8. Azrak C, Baeza-Díaz MV, Palazón-Bru A, et al. Validity of Optical Coherence Tomography as a Diagnostic Method for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1579. doi: 10.1097/MD.0000000000001579.
9. Gozlan J, Ingrand P, Lichtwitz O, et al. Retinal microvascular alterations related to diabetes assessed by optical coherence tomographyangiography: A cross-sectional analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6427. doi:10.1097/MD.0000000000006427.
10. Bertelsen G, Peto T, Lindekleiv H, et al. Tromso eye study: prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*.
- 2013;91(8):716-21. doi: 10.1111/j.17553768.2012.02542.x.
11. Raman R, Gupta A, Krishna S, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27)*. *J Diabetes Complications*. 2012;26(2):123-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.02.001.
12. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, et al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Acta Diabetol*. 2014;51(3):413-20. doi: 10.1007/s00592-013-0527-1.
13. Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, et al. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the diabetic retinopathy screening service for wales: retrospective analysis. *BMJ*. 2012;344:e874. doi: 10.1136/bmj.e874.
14. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, Bachmann MO. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care*. 2012;35(3):592-6. doi: 10.2337/dc11-0943.
15. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):346-54. doi: 10.1007/s11892-012-0283-6.

UDC 616.728.2-089.2-001.6-084

Maslenikov S.O., Ass.¹, Golovaha M.L., MD, Prof¹, Gricenko O.O., Dr.²

¹Department of Traumatology and Orthopaedics, Zaporizhia State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

²Department of Orthopaedics, MC "Garvis"

CLINICAL EXPERIENCE USING THE POLYPROPYLENE MESH FOR THE PREVENTION OF HIP ARTHROPLASTY DISLOCATION

Abstract. Formulation of the problem Dislocation of the femoral component of the endoprosthesis is one of the most frequent complication of total hip replacement. One of the method preventing this complication is a proper restoration of soft tissue and capsule structures. In this paper, we propose a method for restoring and strengthening the posterior structures of the capsule of the hip joint using polypropylene mesh. The purpose of this study is to improve patient outcomes by strengthening the hip joint capsule and closing it with the polypropylene mesh and to study the expectation of THA dislocation in such cases.

Results The results showed that HHS total points were better in the study group than control one after 12 months as well as after 24 months post-OP. The static-dynamic function of the operated limb in patients whose capsule defect was closed with PM was higher than the corresponding parameters of the control group, which corresponded to 42.86 ± 3.01 points after one year after surgery. According to the findings, the risk of hip arthroplasty dislocation in patients undergoing posterior strengthening of the capsule joint with the PM was significantly less than in the control group. The proportion of patients in whom this complication may not develop in the main group was 82.4%, which is better than in the control group - 64.9% by 17.5%.

Conclusions Strengthening of the hip joint soft tissue structures using PM leads to better prognostic results of primary and revision surgery and reduces the risk of dislocation after arthroplasty

Keywords: endoprosthesis, hip joint, dislocation, polypropylene, total hip arthroplasty

Background

Among all complications of total hip arthroplasty (THA), dislocations is on the second place, by

frequency of causes the revision surgery, after aseptic loosening of components. Therefore, the treatment of patients with this complication is an urgent and

complex problem of modern traumatology, which requires a systematic and thorough study.

According to numerous data, the incidence of dislocation after primary THA varies from 0.5 to 2% [1]. Relapses after primary dislocation and closed management occur in 16-59% of patients [2]. It should be noted that after revision surgeries, the number of recurrent dislocations has increased by almost ten times compared to primary arthroplasty [3]. According Gaiko et al., dislocations of the hip arthroplasty after revision surgery in the postoperative period are observed in 4% of cases, mainly in the period up to 3 months [4].

Currently, to improve surgical technique, a lot of research work performs and some authors reporting success in reducing the incidence of dislocation (by 10%) in case of primary arthroplasty, but the percentage of dislocation after revision is still high, up to 28% [5].

It should be noted that the etiology of dislocation are often multifactorial, but there is always exist one, leading reason that led to the development of this complication. The global community of orthopedists divides the etiologic factors of the THA dislocation into three groups, which include: patient-relative factors, factors related to surgical technique, implant- relative factors [6].

Surgical technique is a rather debatable issue in the development of post-OP dislocation. However, since 75-90% of dislocations occur in the posterior direction [7], surgical approach that compromises the posterior soft tissue structures theoretically contributes to instability. Many authors argue that the careful restoration of the hip joint soft tissue structures or their preservation through modified approaches significantly reduces the frequency of dislocation. It has been estimated that posterior approach without soft tissue restoration has 8.21 times greater risk of dislocation than with the same approach, but with the restoration of capsule structures [8].

Many authors confirm the need of careful restoration of the posterior capsule structures to the maximum extent possible, both during primary and revision surgery, to maximize the stability of all endoprosthesis components. The direct correlation of the stability of the hip endoprosthesis with the thickness of the capsule is proved. For the thinnest capsule – 1mm, peak dislocation resistance reaches only 53% of the capsule having a thickness of 3.5mm and only 31% of the maximum capsule thickness of 6mm [9] (Fig. 1).

Fig.1. Resisting moment developed during hip flexion versus capsule thickness. Insert curves are reported from the data of Dihlmann et al [9]

It should be noted that a single strengthening and restoration of the posterior capsule structures is not enough to prevent the dislocation, a prerequisite is the correct placement of the endoprosthesis components, as well as a doctor's strategy of the patient management.

Capsule insertion defects, along either the acetabular or the femoral attachments, involved decreases in dislocation energy dissipation of more than 50% relative to intact-capsule levels. Repairs of

such defects returned peak resisting moment values to within 10-20% of baseline levels. [8].

In order to strengthen the hip joint capsular structures, we have proposed a method of a polypropylene mesh implantation closing capsule defect, with its subsequent sewing to the surrounding soft tissues [10, 11].

The aim of this study was to improve patient outcomes by strengthening the hip joint capsule and closing it with the polypropylene mesh (PM) and to study the expectation of THA dislocation in such cases.

Methods

Study design and patients. A retrospective study of case histories, radiographs and laboratory findings of 47 patients requiring recovery or strengthening the hip joint capsule was performed; primary THA was performed in 26 patients (55.3%), revision surgery in 21 cases (44.7%). Table 1 presents the characteristics of the patients

Table 1

All 26 patients who underwent primary THA had a limb shortening of 2 to 8 cm, requiring capsulotomy and capsulectomy when mobilizing the hip joint during surgery.

The patients were divided into 2 groups: the study group ($n = 24$), in which during the arthroplasty was used the proposed method of strengthening the capsule-ligament apparatus taking into account the state of the capsule and surrounding joints soft tissues and the control group ($n = 23$), in which, after the installation of all components of the endoprosthesis, the classic layer-by-layer suturing of the capsule and soft tissues was performed in a stretched way in order to close the elements of the endoprosthesis and restore the soft tissue structures. The proposed method is center around the polypropylene mesh placed on top of the sutured capsule while the edges of the mesh go 30mm in both directions from the place of fixation of the capsule to the tendons in case of absence of a capsule defect. External rotators, ligaments and tendon are fixed to the mesh in free order, with the mesh being fixed around the perimeter, through the entire thickness of the capsule and tendon. In the case of a significant capsule defect - after the installation of all components of the endoprosthesis, in the projection of the capsule defect on the fibrous surface impose a polypropylene mesh, with one edge sewn to the free edge of the capsule, and the other one to the tendons and soft tissues remaining on the femur bone so that the capsule comes over the edge of the mesh at least 20mm, with the mesh fixed around the perimeter, through the entire thickness of the capsule

Data collection. For the purpose of examination and further evaluation of treatment results, we used clinical examination, objective and subjective evaluation of joint function, questioning of patients on cases of dislocation in postoperative period. Evaluation of treatment results was performed in both groups in dynamics: after 12 and 24 months post-OP. For the objective evaluation of hip joint function, the Harris Hip Score was used, in which the main criteria are pain, function, limb resistance, deformity and range of

motions. The results considered unsatisfactory if the total score ≤ 70 points; 71-80 is satisfactory, 81-90 is well and 91-100 is excellent. Statistical processing of the obtained quantitative and qualitative indicators was carried out with the help of the software package Statistica 13.0. In order to predict the probability of dislocation a Kaplan-Meier survival analysis was performed.

Results and Discussion

In both groups in 12 and 24 months after surgery, excellent treatment results prevailed. It should be noted that in the study group one year after THA, the number of patients with excellent results was higher than the control group by 1.25 times, a similar trend was observed after 24 months and was 1.12 times better (Fig. 2)

Fig.2 The allocation of patients in both groups by the total Harris Hip Score

The number of patients who entered the categories of satisfactory and well results significantly differed in both groups during all study terms. The most significant differences between the groups were observed after 12 months, so in the study group 34.7% of patients received well and satisfactory results, in the control group the number of patients of these categories was higher by 13.1% and amounted to 47.8%. In 2 years after THA, the number of patients who had satisfactory and well results of treatment by HHS decreased significantly and arrive at 8.7% in study group and 19% in control group, which is higher in 2.2 times. During the research work, no one of the patient received an unsatisfactory result by HHS.

The results showed that HHS total points were better in the study group than control one after 12 months as well as after 24 months post-OP, however, they were out of statistical control due to the small number of observations. The static-dynamic function of the operated limb in patients whose capsule defect was closed with PM was higher than the corresponding parameters of the control group, which corresponded to 42.86 ± 3.01 points in one year after surgery. After 2 years of the postoperative period, the static-dynamic function of the limb did not differ significantly in both groups. Among the criteria in which patients lost more points were: during the first year post-OP patients of study and control group complain of the ambulation with support – 45.8% and 46.8%, respectively, in addition, patients reported difficulty using the stairs (had to use banister), 29.2% and 30.4%, respectively. Lameness and limitation of walking distance were also limiting factors in both groups. 2 years after surgery, there were isolated cases of functionality limitation, mainly due to the need to use support for long walks and to use the banister. The obtained results can be interpreted as satisfactory, especially given the fact that, in certain cases, the recurrence of dislocation was diagnosed during the first year of the postoperative period, which required either conservative or re-operative treatment.

Thus, the difference in the dynamics of hip joint function recovery after THA is especially noticeable in the first year after surgery, which, in turn, come to the

fore importance for improving the quality of life and minimizing the consequences of surgical treatment, providing a more favorable functional result.

Table 2 shows that in each period, the data indicating the severity of pain was higher in the control group than in the study group. Thus, in a survey of patients from the control group, it was found that one year after surgery, 9 (42.8%) cases showed mild, occasional pain, which did not affect activity, and in 5 (23.8) cases, the pain became moderate in physical activity requiring medical treatment, in study group these indicators were higher and amounted to 12 (52.2%) and 5 (21.7%) respectively.

Table 2

The severity of pain in patients of the study group during the first year after surgery may be associated with the chronicity of the inflammatory process around the mesh implant and the possible mechanical effects on nerve fibers. In a more distant period, mild pain was maintained in 9 (39.1%) cases of the main group and 7 (33.3%) cases of the control group. Take into account that the indication for apply PM was a change in length of the limb (elongation of more than 2 cm) pain is associated to tension of the anterior muscle group, fascia of the thigh and *m.iliopsoas*. In addition, because of the long-term hip joint pathology that has congenital or acquired character, adaptive stereotype of movements is formed, both in the joint and in the elements of the musculoskeletal system, involved in the process of walking and sitting, in addition to changes in the functional nature, post anatomical changes (muscle retraction, scoliosis deformity, lumbar lordosis, pelvic distortion, rotational deformity of the lower limb, etc.) are formed, which, after THA appear in conditions requiring reverse development.

The dislocation cases of both group's patients were analyzed with the possibility of further prediction of the probability of its development during the whole period of the study from the moment of surgery (Kaplan-Meier survival analysis).

Fig.3 Graph of the cumulative proportion of patients by Kaplan-Meier survival analysis

As we can see from the Kaplan-Meier survival graph (Fig. 3), there is a significant difference between the groups. According to the findings, it can be argued that the risk of hip arthroplasty dislocation in patients undergoing posterior strengthening of the capsule joint with the PM was significantly less than in the control group. At the same time, the proportion of patients in whom this complication may not develop in the main group was 82.4%, which is better than in the control group - 64.9% by 17.5%. It should be noted that the critical period for the development of dislocation was the first year after surgical treatment, during which almost half of all cases of this complication were observed in both groups, it was especially important in the control group of patients who had THA with posterior-lateral approach and suturing of the joint capsule structures in the strained way by classical method, that is not inconsistent with literary sources. However, the cumulative proportion of patients without dislocation in the study group at the end of the first year

after surgery was 9.5% higher than in the control group and was 96% vs 86.5%, respectively. Among the factors that led to the development of dislocation in patients of both groups, 7 cases, the first place took the violations of the orthopedic regime and exceeding the allowable range of motions of the operated limb - 4 cases, traumatic genesis 3 cases, due to falling on operated limb. In 5 (71.4%) cases, patients required surgical treatment in the form of revision prosthesis with component reorientation and capsule reconstruction. Thus, it can be argued about the positive results of the PM use for the treatment and prevention of hip endoprosthesis dislocation.

Conclusions

1. Strengthening the soft tissue structures of the hip joint capsule with a mesh implant based on polypropylene reduces the risk of dislocation after arthroplasty by 9.5% during the first year after surgery and by 17.5% after 3 years, provided that the components of the endoprosthesis are correctly positioned and patient implements conditions of the orthopedic regimen.

2. The use of PM for strengthening the posterior capsule-soft tissue structures of the hip joint leads to increased functionality of the operated limb and improves treatment outcomes by 1.25 times after 12 months and 1.12 times after two years post-OP according to the Harris Hip Score.

3. Strengthening of the hip joint soft tissue structures using PM leads to better prognostic results of primary and revision surgery.

References

- Bozic K.J. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States / K.J. Bozic // J. Bone. Joint. Surg. Am. 2009.
- Garellick G. Swedish Hip Arthroplasty Register: Annual Report 2013 / G. Garellick, J. Karrholm, H. Lindahl, H. Malchau, Rogmark, C., & Rolfson, O. // Gothenburg: Swedish Hip Arthroplasty Register. Retrieved from <https://shpr.registercentrum.se/>
- Meek, R. M. Epidemiology of dislocation after total hip arthroplasty / Meek, R. M., Allan, D. B., McPhillips, G., Kerr, L., & Howie, C. R. // Clinical Orthopaedics and Related Research, 447, 9-18. doi:10.1097/01.blo.0000218754.12311.4a
- Gaiko G.V. Pomylky ta uskladnennya reviziinogo protezuvannya u hvorih z aseptychnoyu nestabilnistyu acetabulyarnogo komponenta endoproteza kulshovogo sugloba / G.V. Gaiko et al. // Trauma. — 2014. — Is. 15, № 1. — P. 74-77.
- Kanzyuba A.I. Vyvishi bedra posle totalnogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava / A. I. Kanzyuba // Trauma. — 2016. Is 17, №1. — P.106-110.
- Dorr L.D. Classification and Treatment of Dislocations of Total Hip Arthroplasty / L.D. Dorr, A.W. Wolf, R. Chandler, J.P. Conaty // Clinical Orthopaedics and Related Research, (173), 151-158. doi:10.1097/00003086 198303000-00019
- Ahmet Yilmaz Efficacy of Different Posterior Capsulotomies on Dislocations in Hip Hemiarthroplasty: T-Shaped Capsulotomy versus Longitudinal Capsulotomy / Ahmet Yilmaz // Indian J Orthop. 2019 May-Jun; 53(3): 402–406.doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_255_18
- Kim YS, Kwon SY, Sun DH, Han SK, Maloney WJ. Modified posterior approach to total hip arthroplasty to enhance joint stability. ClinOrthopRelatRes 2008.
- Elkins, Jacob Matthias. "Biomechanics of failure modalities in total hip arthroplasty." PhD (Doctor of Philosophy) thesis, University of Iowa, 2013. <http://ir.uiowa.edu/etd/2487>.
- References to the patent № 117564 Ukraine
- References to the patent № 117582 Ukraine,

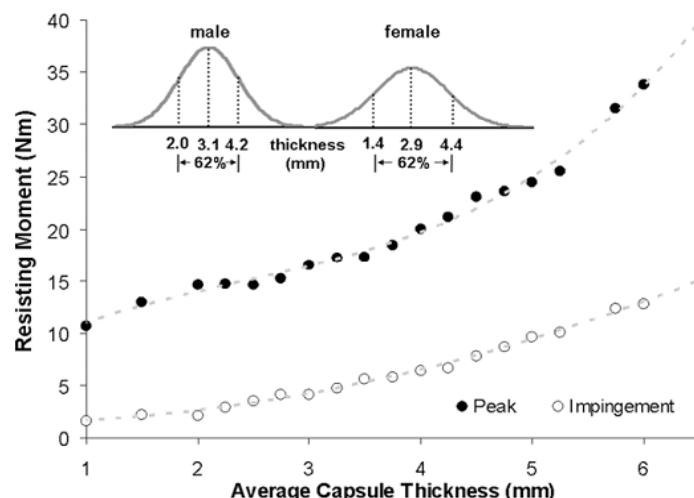


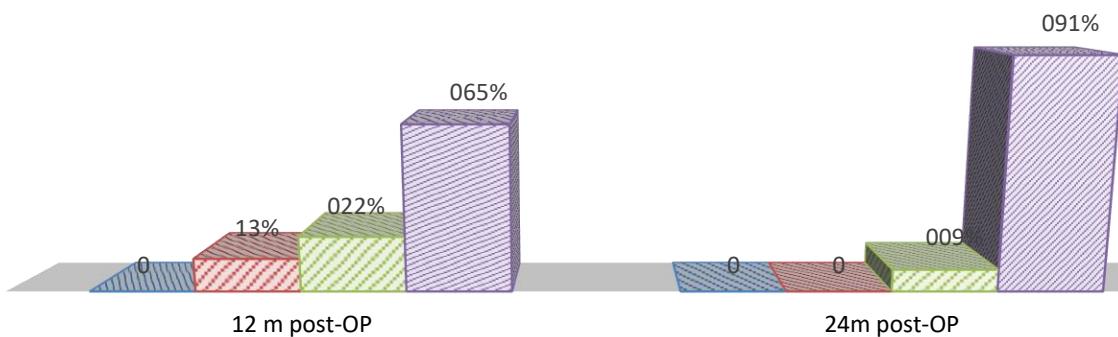
Fig.1. Resisting moment developed during hip flexion versus capsule thickness. Insert curves are repotted from the data of Dihlmann et al [9]

Table 1

Number of patients	47
Gender (%)	male 27 (57,4), female 20 (42,6)
Age, years (range)	57
The nosological forms for which the hip replacement was performed:	
Primary coxarthrosis, n (%)	18 (38,3)
Patients with femoral neck or acetabulum fractures, n (%)	13 (27,6)
Dysplastic coxarthrosis, n (%)	6 (12,8)
Idiopathic aseptic necrosis of the femoral head, n (%)	10 (21,3)
Surgical treatment:	
Primary THA, n (%)	26 (55,3)
Revision surgery, n (%)	21 (44,7)
Risk factors for dislocation after arthroplasty:	
Disturbance of orthopedic regimen in the postoperative period, n (%)	8 (17,02)
BMI >30, n (%)	30 (63,83)
Age of patient (>60 years), n (%)	20 (42,55)
Hip injuries and previous surgery on the joint, n (%)	20 (42,55)
Posterior approach, n (%)	47 (100)
Repeated closed reduction (2 times or more), n (%)	7 (14,89)
Instability of endoprosthesis components, n (%)	10 (21,27)
Malposition of components, n (%)	2 (4,26)

STUDY GROUP

■ unsatisfactory result ■ satisfactory result ■ well result ■ excellent result



CONTROL GROUP

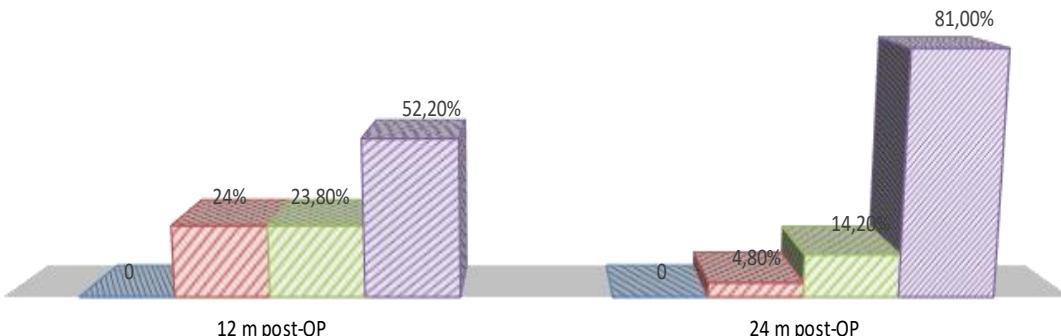


Fig.2 The allocation of patients in both groups by the total Harris Hip Score

Table 2

Harris Hip Score (HHS) evaluation after 12 and 24 m post-OP ($M \pm m$, points)

	Study group, n=24		Control group, n=23	
	12m	24m	12m	24m
HHS (total)	90,6±4,67	96,47±2,8	89,38±5,97	95,09±3,22
HHS (pain)	39,13±4,58	42,43±1,99	38,95±5,42	42±2,34
HHS (static-dynamic function of the operated limb)	42,86±3,01	44,69±2,97	41,52±4,13	44,28±3,71

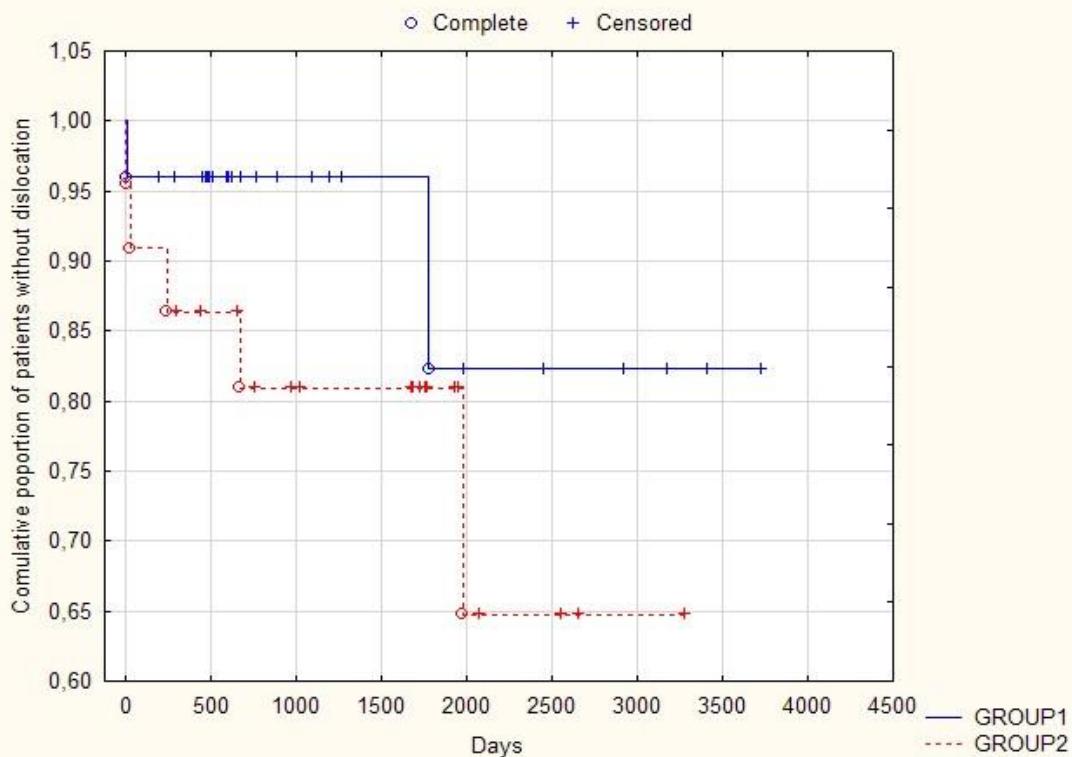


Fig.3 Graph of the cumulative proportion of patients by Kaplan-Meier survival analysis

Zakharevych G.Ye.

Assistant of the Department of Ophthalmology
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

INFLUENCE OF VEGFA GENE POLYMORPHISMS RS2010963 AND RS699947 ON CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN DIABETIC RETINOPATHY AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abstract. A key factor in the development of neoangiogenesis in diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) is Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). The important role of VEGFA gene polymorphisms is highlighted by numerous studies and meta-analyses showing their association with DR, particularly with its proliferative form (PDR), which varies in different populations.

Objective. To investigate the relationship between polymorphic genotypes rs2010963 and rs699947 of the VEGFA gene and clinical signs and laboratory parameters of DR in patients with DM2 in the Ukrainian population.

The study involved 302 patients with DM2 and DR. The diagnosis was determined according to the International Clinical Classification adopted by the American Academy of Ophthalmology (2003). The control group included 98 people without DM2, DR or other ophthalmic diseases. All patients underwent cataract surgery. The level of VEGFA in intraocular fluid (IOF) collected during the surgery was measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Analysis of polymorphic DNA loci of the VEGFA gene – rs2010963 and rs699947 – was performed by real-time polymerase chain reaction using unified TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific test systems (USA).

Analysis of the results of the study showed that the rs2010963 polymorphism influenced the level of VEGFA in IOF (maximum – in the C/C risk genotype). This polymorphism was associated with gender (C/C genotype was more common in males than females – 3:1), presence of PDR (most comm. only determined in the presence of C/C genotype – 45.4%) and neovascularization of the optic disc (most commonly determined in the presence

of G/C heterozygotes – 21.4%). The rs699947 polymorphism had an influence on visual acuity (minimum acuity – in C/C genotype), retinal thickness (maximum value – in C/C genotype), level of VEGFA in IOF (maximum level - in C/C genotype), as well as the presence of PDR and hemophthalmia (most commonly determined in the presence of C/C genotype – 44.7% and 27.7%, respectively).

The pathogenic influence of C/C risk genotype of rs2010963 polymorphism was more commonly detected in males, was realized due to the high level of VEGFA in IOF and was manifested by the maximum frequency of PDR. The pathogenic influence of C/C risk genotype of rs699947 polymorphism was also realized due to the high level of VEGFA in IOF, caused decreased visual acuity, retinal thickening and was manifested by the maximum frequency of PDR and vitreous hemorrhage.

Key words: diabetic retinopathy, VEGFA gene polymorphisms; rs2010963; rs699947

INTRODUCTION. In Ukraine, as elsewhere in the world, the number of patients with diabetes mellitus (DM) is increasing every year [1, 2]. Every year, screening tests for DM identify 3–4 patients with DM diagnosed for the first time for every previously identified patient with DM [2, 3]. The main complications of DM include retinopathy, lesions of renal vessels and lower extremities [4, 5].

As there is currently an epidemic of DM, the problem of diabetic retinopathy (DR) is one of the priorities in ophthalmology [4, 6–8]. During the first ten years of DM, the incidence of DR increased from 20 to almost 50% [2]. The risk factors for the development of DR include hyperglycemia, hypertension, hyperlipidemia [5–7].

Recent studies have shown that the development of DR depends not only on the level and duration of hyperglycemia, but also on genetic factors, since even with severe glycemic control, retinal lesions are observed in a certain proportion of patients with type 2 DM [9, 11, 12]. A key factor in the development of neoangiogenesis in patients with DR is Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). The importance of VEGFA and the defining role of genetic polymorphisms affecting its gene expression have been highlighted by numerous studies, meta-analyses [11–14] and advanced overview by P. Priscakova et al. [15]. A meta-analysis undertaken by Lu Yan et al. indicates the presence of the association of two VEGFA gene polymorphisms, rs2010963 and rs699947, varying in different populations [16].

The objective of this study was to investigate the influence of polymorphic genotypes rs2010963 and rs699947 of the VEGFA gene on clinical and laboratory parameters of DR in patients with DM2.

MATERIALS AND METHODS. The study was conducted at the Department of Ophthalmology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. All studies were conducted in compliance with the principal provisions of the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (1964, as subsequently amended, including 2000 version) and the Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine No. 690 as of September 23, 2009.

A total of 302 people were involved in this study. The diagnosis was determined according to the International Clinical Classification adopted by the American Academy of Ophthalmology (2003). The

control group included 98 people without DM2, DR or other ophthalmic diseases. All patients underwent cataract surgery.

The ophthalmological examination included visometry, Goldmann tonometry, static perimetry with the Humphrey Field, Carl Zeiss (Germany), biomicroscopy with Haag-Streit BQ 900 slit lamp (Switzerland), gonioscopy, ophthalmoscopy with contact and noncontact lenses (Volk Optical, USA), seven-field fundus photography according to ETDRS protocols, and fluorescence angiography with the Topcon TRC NW7 SF RTVue (Optovue, USA). The best corrected visual acuity (BCVA, units) and intraocular pressure (IOP, mm Hg) were determined. Beside, the optical coherence tomography (OCT) was used to measure the central retinal thickness (CRT, μm) and central retinal volume (CRV, mm^3). fundus camera (Japan), spectral domain optical coherence tomography with Optovue A sample of intraocular fluid (IOF) was collected by anterior chamber paracentesis before phacoemulsification cataract surgery by aspiration of 0.05–0.1 ml of fluid with a 1.0 ml disposable syringe (Hemoplast, Etalon+, Ukraine). The level of VEGFA in IOF was measured by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) technique using commercial eBioscience Thermo Fisher Sci (USA) test systems. All samples were two-fold diluted and the results were expressed in pg/ml.

Analysis of polymorphic DNA loci of the VEGFA gene - rs2010963 and rs699947 - was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR) using unified TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific test systems (USA).

The clinical results were statistically processed with the SPSS 11.0, MedStat (Yu.Ye. Liakh, V.H. Guryanov, 20042012), MedCalc (MedCalc SoftWare bvba, 1993–2013) software package. In all cases, the significance level was set at 0.05.

The influence of polymorphic genotypes rs2010963 and rs699947 of the VEGFA gene, taking into account the nonnormal data distribution, was assessed using the ANOVA on ranks test (Kruskal – Wallis ANOVA by ranks). This method tests the null hypothesis for equality of median values across the comparable groups using ranks of original scores. Cross-tabulation tables and the Pearson Chi-square criterion with Yates correction were used for similar evaluation of qualitative variables. The influence of each of the polymorphisms on the quantitative and qualitative variables of patients with DR was analyzed separately.

RESULTS. As evidenced by data in Table 1, the age of patients did not differ between the group of different genotypes of the VEGFA gene polymorphism rs2010963 ($p = 0.83$). The duration of DM in minor homozygote C/C carriers was longer than that of ancestral homozygote G/G and heterozygote G/C carriers (5 and 4 years, respectively), but this trend was not statistically significant ($p = 0.14$). The blood glucose level in C/C risk genotype carriers was statistically

significantly higher ($p = 0.04$) 1.8 times than in G/G genotype carriers and 1.6 times than in G/C genotype carriers. The level of glycated hemoglobin (HbA1c) in C/C risk genotype carriers was also higher, but this discrepancy was not statistically significant ($p = 0.19$). Considering the indicators of the best corrected visual acuity, IOP, CRT and CRV, no statistically significant differences between carriers of different genotypes were detected ($p > 0.05$ for all indicators).

Table 1

Influence of polymorphic genotypes rs2010963 of the VEGFA gene on quantitative indicators

Indicators	Me (Q1-QIII)			H	P
	G/G, n = 92	G/C, n = 89	C/C, n = 22		
Age, years	66.0 (62.0-73.0)	66.0 (60.0-72.0)	65.0 (61.0-75.0)	0.38	0.83
Duration of diabetes, years	6.0 (4.0-11.0)	7.0 (3.0-12.0)	11.0 (6.0-14.0)	3.87	0.14
Blood glucose, mmol / L	7.9 (6.7-9.7)	8.1 (6.5-10.0)	9.6 (8.1-10.5)	6.40	0.04
HbA1c, %	7.7 (6.9-8.90)	7.8 (7.1-9.1)	8.3 (7.7-9.0)	3.33	0.19
BCVA, units	0.6 (0.3-0.8)	0.7 (0.2-0.9)	0.7 (0.1-0.9)	0.84	0.66
IOP, mm Hg	18.0 (16.0-19.0)	16.0 (15.0-19.0)	16.0 (14.0-19.0)	5.79	0.06
CRT, µm	275.0 (230.0-352.0)	265.0 (245.0-350.0)	256.5 (222.0-317.0)	1.85	0.39
CRV, mm ³	7.1 (5.9-7.7)	6.9 (6.3-7.9)	6.8 (5.9-8.0)	0.41	0.81
VEGFA, pg/ml	643.5 (545.5-824.0)	1003.0 (825.0-1432.0)	1712.0 (1520.0-1950.0)	102.9	< 0.001

Remarks: n – number of observations; Me – median value; QI and QIII – 1st and 3rd quartiles of data samples, respectively; H – Kruskal - Wallis test ANOVA by ranks; p – statistical significance of differences compared to the null hypothesis (accepted at $p < 0.05$).

The level of VEGFA in IOF ($\chi^2 = 102.9$; $p < 0.001$) had the highest degree of genotype dependence and was highest in C/C risk genotype carriers. It was 2.7 times higher than in ancestral G/G genotype carriers and 1.6 times higher than in heterozygous G/C genotype carriers.

Table 2 presents the analysis of the influence of VEGFA gene polymorphism rs2010963 on qualitative parameters. It was found that the ancestral G/G genotype and the heterozygous G/C genotype were

more frequent among females (76.1 and 68.5%, respectively) than males (23.9 and 31.5%, respectively), while the homozygous C/C genotype was more frequent among males (72.7%) than females (27.3%). These differences were highly significant ($\chi^2 = 19.4$; $p = 6.2e-05$). Therefore, it has been established that C/C risk genotype was predominantly common to males.

This study has not revealed any dependence of macular edema development on VEGFA gene polymorphism rs2010963 ($p = 0.26$).

Table 2

Influence of polymorphic genotypes rs2010963 of the VEGFA gene on qualitative indicators

Indicators	n (f, %)			X2	P	
	G/G, n = 92	G/C, n = 89	C/C, n = 22			
Sex	M	22 (23.9)	28 (31.5)	16 (72.7)	19.36	6.2e-05
	F	70 (76.1)	61 (68.5)	6 (27.3)		
Macular edema	No (0)	42 (45.6)	40 (44.9)	14 (63.6)	2.65	0.26
	Yes (1)	50 (54.3)	49 (55.1)	8 (36.4)		
Presence of PDR	No (0)	73 (79.3)	54 (60.7)	12 (54.5)	9.52	0.01
	Yes (1)	19 (20.6)	35 (39.3)	10 (45.4)		
Optic disc neovascularization	No (0)	84 (91.3)	63 (70.8)	20 (90.9)	14.32	7.8e-04
	Yes (1)	8 (8.7)	26 (29.2)	2 (9.1)		
Neovascularization elsewhere	No (0)	75 (81.5)	64 (71.9)	14 (63.6)	4.08	0.13
	Yes (1)	17 (18.5)	25 (28.1)	8 (36.4)		
Vitreous hemorrhage	No (0)	84 (91.3)	70 (78.6)	16 (72.7)	7.52	0.02

	Yes (1)	8 (8.7)	19 (21.4)	6 (27.3)		
Vitreous neovascularization	No (0)	88 (95.6)	79 (88.8)	18 (81.8)	5.30	0.07
	Yes (1)	4 (4.4)	10 (11.2)	4 (18.2)		

Remarks: n – number of observations; f – frequency in% corresponding to n; x² – Pearson Chi-square criterion with Yates correction; p – statistical significance of differences (accepted at p <0.05).

The proliferative diabetic retinopathy (PDR) was more common in C/C risk genotype carriers (45.4%) as compared to G/G genotype carriers (20.6%) and G/C genotype carriers (39.3%), which had statistical significance ($x^2 = 9.52$; $p = 0.01$). The optic disc neovascularization (ODN) hardly differed between homozygous genotypes and was more common in heterozygous genotype carriers - 29.2%, versus 8.7 and 9.1% for G/G and C/C genotypes, respectively ($x^2 = 14.32$; $p = 7.8e-04$). Vitreous hemorrhage was more common in G/C (21.4%) and C/C (27.3%) genotypes as compared to G/G genotype (8.7%), which was statistically significant ($x^2 = 7.52$; $p = 0.02$). Neovascularization elsewhere and vitreous neovascularization did not depend significantly on the presence of one or the other genotype ($p = 0.13$ and $p = 0.07$, respectively).

Thus, polymorphic genotype rs2010963 of the VEGFA gene influenced the glycemic level and the VEGFA level in IOF, which were maximal in the presence of C/C risk genotype. In addition, this genotype was more common in males and caused the development of PDR and vitreous hemorrhage. The heterozygous G/C genotype occurred more often in the presence of optic disc neovascularization. As shown in Table 3, the age of patients and duration of DM in the presence of different polymorphic genotypes rs699947

of the VEGFA gene did not differ ($p = 0.31$ and $p = 0.07$, respectively).

It is important to point out that duration of DM in minor homozygote A/A carriers was the shortest – up to one year in both cases. Indirectly, this could confirm the presence of a protective effect in this genotype, which was revealed earlier.

Indicators of carbohydrate metabolism, blood glucose and HbA1c level, did not differ significantly between the carriers of different polymorphic genotypes rs699947 of the VEGFA gene ($p = 0.54$ and $p = 0.33$, respectively). When considering the ophthalmic indicators, the BCVA was higher in carriers of the projective A/A genotype ($x^2 = 6.27$; $p = 0.04$), whereas the CRV was lower than in other genotypes ($x^2 = 5.83$; $p = 0.005$). It has to be taken into account that there were only two such patients, and the CRV did not differ significantly in the C/C and C/A genotypes: 6.9 mm³ (QI-QIII - 6.4-8.2) and 7.0 mm³ (QI-QIII — 6.1-7.8), respectively.

The strongest influence of VEGFA gene polymorphism rs699947 was observed in the level of VEGFA in IOF ($x^2 = 33.0$; $p = 3.5E-13$), which was highest in ancestral C/C risk genotype carriers. It was 3.4 times higher than in minor A/A genotype carriers and 1.8 times higher than in heterozygous C/A genotype carriers.

Table 3

Influence of polymorphic genotypes rs699947 of the VEGFA gene on quantitative indicators

Indicators	Me (Q1—QIII)			H	p
	C/C, n = 47	C/A, n = 154	A/A, n = 2		
Age, years	65.0 (60.0-69.0)	66.0 (61.0-74.0)	68.5 (68.0-69.0)	2.34	0.31
Duration of DM, years	8.0 (3.0-13.0)	7.0 (4.0-11.0)	1.0 (1.0-1.0)	5.33	0.07
Blood glucose, mmol / L	8.1 (7.0-9.6)	8.2 (6.5-10.2)	6.8 (6.7-6.8)	1.21	0.54
HbA1c, %	8.3 (7.4-9.0)	7.7 (6.8-8.8)	8.9 (8.9-9.0)	2.15	0.33
BCVA, units	0.5 (0.1-0.8)	0.6 (0.3-0.9)	0.9 (0.9-0.9)	6.27	0.04
IOP, mm Hg	17.0 (15.0-19.0)	17.0 (15.0-19.0)	17.0 (16.0-18.0)	0.37	0.83
CRT, µm	275.0 (249.0-363.0)	267.5 (234.0-350.0)	223.0 (221.0-225.0)	2.97	0.22
CRV, mm ³	6.9 (6.4-8.2)	7.0 (6.1-7.8)	5.2 (5.1-5.2)	5.83	0.05
VEGFA, pg/ml	1524.0 (820.0-1809.0)	824.5 (627.0-984.0)	445.5 (440.0-451.0)	32.98	3.5E-13

Remarks: n – number of observations; Me – median value; Qt and QUI – 1st and 3rd quartiles of data samples, respectively; H – Kruskal - Wallis test ANOVA by ranks; p – statistical significance of differences compared to the null hypothesis (accepted at p <0.05).

Table 4 presents the analysis of the influence of VEGFA gene polymorphism rs699947 on qualitative parameters. It was found that genotype had no significant influence on sex, macular edema and PDR ($p = 0.16$, $p = 0.26$ and $p = 0.06$, respectively).

When considering ophthalmic indicators, significant differences in disposition of patients were

detected only in respect to vitreous hemorrhage, which was more often detected in the presence of ancestral C/C risk genotype (27.7%) than in the presence of heterozygous C/A genotype (13.0%; $x^2 = 6.07$; $p = 0.04$). As to the other neovascularization indicators, no significant difference in genotype distribution was found ($p > 0.05$).

Table 4

Influence of polymorphic genotypes rs699947 of the VEGFA gene on qualitative indicators

Indicators		n (f, %)			X ²	p
		C/C, n = 47	C/A, n = 154	A/A, n = 2		
Sex	M	20 (42.5)	46 (29.9)	0 (0.0)	3.61	0.16
	F	27 (57.5)	108 (71.1)	2 (100.0)		
Macular edema	No (0)	20 (42.6)	74 (48.0)	2 (100.0)	2.69	0.26
	Yes (1)	27 (57.4)	80 (52.0)	0 (0.0)		
Presence of PDR	No (0)	26 (55.3)	111 (72.1)	2 (100.0)	5.61	0.06
	Yes (1)	21 (44.7)	43 (27.9)	0 (0.0)		
Optic disc neovascularization	No (0)	35 (74.5)	130 (84.4)	2 (100.0)	2.88	0.24
	Yes (1)	12 (25.5)	24 (15.6)	0 (0.0)		
Neovascularization elsewhere	No (0)	34 (72.3)	117 (76.0)	2 (100.0)	0.92	0.63
	Yes (1)	13 (27.7)	37 (24.0)	0 (0.0)		
Vitreous hemorrhage	No (0)	34 (72.3)	134 (87.0)	2 (100.0)	6.07	0.04
	Yes (1)	13 (27.7)	20 (13.0)	0 (0.0)		
Vitreous neovascularization	No (0)	43 (91.5)	140 (90.9)	2 (100.0)	0.21	0.90
	Yes (1)	4 (8.5)	14 (9.1)	0 (0.0)		

Remarks: n – number of observations; f – frequency in % corresponding to n; x² — Pearson Chi-square criterion with Yates correction; p – statistical significance of differences (accepted at p <0.05).

In order to increase the reliability of the assessment of influence of genotypes rs2010963 and rs699947 of VEGFA gene on quantitative and qualitative indicators of patients with DR in conditions of ubnormal data distribution, regression models belonging to the class of generalized linear models were applied.

The analysis based on their use is less critical to the parameters of the normality and homogeneity of

variance in variation series. Qualitative and quantitative data of patients with DR were used as dependent variables in the analysis. The corresponding indicator values of VEGFA genotypes after over-parameter transformations were used as independent variables. The results of this analysis are presented in Table 5.

Table 5

Influence of the polymorphic genotypes rs2010963 and rs699947 of the VEGFA gene on quantitative and qualitative indicators (based on the results of regression analysis)

Indicators	rs2010963		rs699947	
	W	p	W	p
Age, years	0.40	0.84	1.32	0.25
Duration of diabetes, years	3.76	0.15	0.33	0.57
Blood glucose, mmol / L	1.14	0.56	0.19	0.66
HbAlc, %	1.17	0.56	1.59	0.21
BCVA, units	0.44	0.80	6.01	0.01
IOP, mm Hg	2.63	0.27	0.37	0.54
CRT, μm	1.73	0.42	7.39	0.01
CRV, mm ³	1.61	0.45	1.38	0.74
VEGFA, pg/ml	216.04	< 0.001	73.24	1,1E-16
Gender	21.01	2.3E-05	3.42	0.06
Macular edema	1.88	0.39	1.02	0.31
Presence of PDR	7.61	0.02	6.04	0.01
Optic disc neovascularization	8.39	0.01	3.08	0.08
Neovascularization elsewhere	3.96	0.14	0.47	0.49
Vitreous hemorrhage	4.97	0.08	6.52	0.04
Vitreous neovascularization	3.91	0.14	2.5E-05	0.99

Remarks: W – Wald criterion; p – statistical significance of differences compared to the null hypothesis (accepted at p <0.05).

Discussion. The results obtained correspond to those found by F.B. Vailati et al. demonstrating the increased incidence of ophthalmic and retinal diseases

and increased VEGFA gene expression in genotype containing the C-allele (C/C or G/C) of polymorphism rs2010963 in patients who did not have DM [17]. That

is, these genotypes caused the increased VEGFA gene expression, whereas, in our studies, they caused increased levels of VEGFA in IOF. Research by C.F. Chen et al. revealed a higher frequency of G/C and C/C risk genotypes of polymorphism rs2010963 in patients with DR as compared to patients with DM2 without retinopathy ($p = 0.0205$). In addition, it revealed 1.6-2 times higher VEGFA gene expression and probably higher VEGFA level in the presence of the C-allele [18].

The regression analysis showed statistically significant influence of VEGFA gene polymorphism rs2010963 on the level of VEGFA in IOF ($x_2 = 216.0$; $p < 0.001$), sex ($x_2 = 21.0$; $p = 2.3E-05$), PDR ($x_2 = 7.6$; $p = 0.02$) and optic disc neovascularization ($x_2 = 8.39$; $p = 0.01$). The remaining indicators had no significant influence that is fundamentally in line with the results presented in Table 1 and 2. The exceptions are indicators of blood glucose level and genotype distribution of patients with vitreous hemorrhage; the regression analysis did not confirm the association of these indicators with polymorphic genotypes rs2010963 of the VEGFA gene.

With regard to polymorphism rs699947, the regression analysis showed a statistically significant influence on the following indicators: BCVA ($x_2 = 33.0$; $p = 3.5E-13$), CRT ($x_2 = 7.4$; $p = 0.01$), VEGFA level in IOF ($x_2 = 73.2$; $p = 1.1E-16$), as well as the presence of PDR ($x_2 = 6.0$; $p = 0.01$) and vitreous hemorrhage ($x_2 = 6.5$; $p = 0.04$). At the same time, the figures given in Table 3 show that differences in CRT values among genotypes were not statistically significant ($p = 0.22$), while the results of regression analysis confirmed the genotype influence on this indicator. The data presented in Table 4 also did not confirm the statistical significance of differences in the number of patients with PDR ($p = 0.06$) among genotypes, while the regression analysis showed the influence of genotypes on this indicator.

Similar results were achieved by researchers [19] who found an increased level of VEGFA in blood serum of patients with DR as compared to the control group and it was more expressed in carriers of C/C genotype of rs2010963.

The strongest influence of VEGFA gene polymorphism rs699947 was observed in the level of VEGFA in IOF ($x_2 = 33.0$; $p = 3.5E-13$), which was highest in ancestral C/C risk genotype carriers. It was 3.4 times higher than in minor A/A genotype carriers and 1.8 times higher than in heterozygous C/A genotype carriers.

Similar results were obtained in a study by X. Fan et al. (2014) that showed an increase in serum VEGFA level in patients with DR, which was more expressed in carriers of C/C genotype than in carriers of C/A genotype of polymorphism rs699947 [19].

CONCLUSIONS. The study has proven the influence of rs2010963 polymorphism on the level of VEGFA in IOF (C/C risk genotype had the maximum level) and its association with gender (C/C risk was more common in males than females - 3: 1), presence of PDR (most frequently determined with the presence

of the C/C risk genotype: 45.4%) and optic disc neovascularization (most frequently determined in the presence of the G/C risk genotype: 21.4%). Thus, the pathogenic influence of C/C risk genotype of this polymorphism was more commonly detected in males, was realized due to the high level of VEGFA in IOF and was manifested by the maximum frequency of PDR.

With regard to polymorphism rs699947, the study has proven the influence of genotype on the BCVA (minimum visual acuity was in C/C genotype), CRT (maximum value was in C/C genotype), level of VEGFA in IOF (maximum level was in C/C genotype), as well as the presence of PDR and (most frequently vitreous hemorrhage determined in the presence of C/C genotype – 44.7% and 27.7%, respectively). Thus, the pathogenic influence of C/C risk genotype of this polymorphism was also realized due to the high level of VEGFA in IOF, caused decreased visual acuity, retinal thickening and was manifested by the maximum frequency of PDR and vitreous hemorrhage.

REFERENCES

1. Komisarenko YuI. Correction by vitamin D3 of disturbed metabolism in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. The Ukrainian Biochemical Journal. 2014;86(1):111-116. (in Ukrainian).
2. Tron'ko MD, Chernobrov AD. Epidemiology of diabetes mellitus in Ukraine. Zdorov'ja Ukrayiny. 2005;18(127):15. (in Ukrainian).
3. Vlasenko MV. Diabetes mellitus: diagnostics and monitoring. Liky Ukrayiny. 2013;9-10:17-18. (in Ukrainian).
4. Dedov II, Smirnova OM. Diabetic retinopathy; current problems. Sakharnyjdiabet. 2008;3:4-7. (in Russian).
5. Pankiv VI. Diabetes mellitus: diagnostic criteria, etiology and pathogenesis. Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2013;8:53-64. (in Ukrainian).
6. Balashevich LI, Brzheskii VV, Izmailov AC, authors. Bal- ashevich LI, editor. Glaznye proiavleniya diabeta [Eye displays of diabetes mellitus]. Saint-Petersburg: SPMAPE; 2004. 382 p. (in Russian).
7. Wu CM, Wu AM, Young BK, Wu DJ, Margo CF, Green- berg PB. An appraisal of clinical practice guidelines for diabetic retinopathy. Am J Med Qual. 2016 Jul;31(4):370-5. doi: 10.1177/1062860615574863.
8. Agarwal A, Soliman MK, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Diabetic retinopathy: variations in patient therapeutic outcomes and pharmacogenomics. Pharmacogenomics Pers Med. 2014;7:399- 409. doi: 10.2147/PGPM.S52821.
9. Schulkin AV, Kolesnikov AV, Barenina OI, Nikiforov AA. Genetic markers of diabetic retinopathy. Fundamental research. 2014;4(2):411-414 (in Russian).
10. Grassi MA, Tikhomirov A, Ramalingam S, Below JE, Cox NJ, Nicolae DL. Genome-wide meta-analysis for severe diabetic retinopathy. Hum Mol

- Genet. 2011 Jun 15;20(12):2472-81. doi: 10.1093/hmg/ddr121.
11. Han L, Zhang L, Xing W, et al. The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies. J Diabetes Res. 2014;2014:805801. doi: 10.1155/2014/805801.
 12. Chun MY, Hwang HS, Cho HY, et al. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul;95(7):3547-51. doi: 10.1210/jc.2009-2719.
 13. Qiu M, Xiong W, LiaoH, LiF. VEGF-634G>C polymorphism and diabetic retinopathy risk: a meta-analysis. Gene. 2013 Apr 15;518(2):310-5. doi: 10.1016/j.gene.2013.01.018.
 14. Xie XJ, Yang YM, Jiang JK, Lu YQ. Association between the vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and diabetic retinopathy risk: a meta-analysis. J Diabetes. 2017 Aug;9(8):738-753. doi: 10.1111/1753-0407.12480.
 15. Priscakova P, Minarik G, Repiska V. Candidate gene studies of diabetic retinopathy in human. Mol Biol Rep. 2016 Dec;43(12):1327-1345. doi: 10.1007/s11033-016-4075-y.
 16. Lu Y, Ge Y, Shi Y, Yin J, Huang Z. Two polymorphisms (rs699947, rs2010963) in the VEGFA gene and diabetic retinopathy: an updated meta-analysis. BMC Ophthalmol. 2013 Oct 16;13:56. doi: 10.1186/1471-2415-13-56.
 17. Vailati FB, Crispim D, Sortica DA, Souza BM, Brondani LA, Canani LH. The C allele of -634G/C polymorphism in the VEGFA gene is associated with increased VEGFA gene expression in human retinal tissue. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Sep 21;53(10):6411-5. doi: 10.1167/iovs.12-9727.
 18. Chen CF, Liou SW, Wu HH, et al. Regulatory SNPs alter the gene expression of diabetic retinopathy associated secretory factors. Int J Med Sci. 2016 Sep 12;13(9):717-23. doi: 10.7150/ijms.16345.
 19. Fan X, Wu Q, Li Y, et al. Association of polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and its serum levels with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. Chin Med J (Engl). 2014;127(4):651-7. PMID: 24534217.

Bahtiyar .N. Aliyev

Scientific-Research Cardiology Institute named after J.Abdullayev
Main Clinical Hospital of the Armed Forces of Azerbaijan Republic

THE RELATIONSHIP BETWEEN THYROID GLAND FUNCTION AND THE RESULTS OF CORONARY ANGIOGRAPHY

Abstract. The aim of this study was the investigation of the relationship between functional changes of heart undergoing coronary angiography and functional condition of thyroid gland in patients with ischemic heart disease. 101 patients with ischemic heart disease were undergone coronary angiography. The plasma levels of low density lipoproteins, triglycerids and thyroid stimulating hormone and alternations in echocardiography were included to the trial. In addition, all patients were divided into two subgroups dependent on sex and TSH level, in which LDL and TG levels were compared. According to the results of coronary angiography the levels TSH, LDL and TG were different and its relationship with constricted coronary arteries were established.

Keywords: thyroid gland function, hypotireosis, hypertireosis, coronary angiography, thyroid stimulating hormone, low density lipoproteins, triglycerids.

Thyroidal gland diseases is the second most commonly endocrine disease in the world after diabetes mellitus[1]. Hormones secreted by the gland are considered to be important modifiers of metabolism. Thyroid hormones have the ability to affect the synthesis, mobilization and fragmentation of lipids, and the effects of the fragmentation are far superior to the synthesis effects [2]. As a result, thyroid dysfunction, in particular hypothyroidism, is associated with dyslipidemia, which increases the risk of endothelial dysfunction, arterial hypertension, and cardiovascular disease. Thyroidal hormones have numerous effects on the cardiovascular system, including effects on the ability of heart contraction, electrophysiological functions and cardiac structure [3, 4, 5]. In addition, vascular tone, lipid levels and oxygen administration are also dependent on thyroid status. Due to heart contraction, thyroid hormones stimulate the systolic contraction frequency and strength and the frequency of diastolic emptying [5].

Electrophysiological effects can be demonstrated by increased tachycardia in hyperthyroid patients and the occurrence of tachycardia in calmness. Continuous activation of elevated thyroid hormones also accelerates heart protein synthesis and leads to the development of concentric hypertrophy [6, 7]. When the hyperthyroid status passes to the euthyroid status, the heart's hypertrophy also reverts to normal heart configuration. Increased thyroid hormone activity also leads to decreased tone of the muscle tissue in arterial vessels and, ultimately, a reduction in heart afterload [8]. Thyroid hormones are also not ineffective in the lipid spectrum. Hypothyroidism leads to an increase in cholesterol levels, as the LDLP (**Low-density lipoprotein**)is due to a decrease in its excretion and increased levels [9, 10].

Taking into consideration all these statements, the evaluation of the thyroid status in patients with ischemic cardio disease is of great importance. Given that Azerbaijan is an endemic zone for iodine

deficiency, it should be noted that dysfunction of the thyroid gland is one of the most pressing problems facing healthcare. Dyslipidemia observed in dysfunction of the thyroid gland, as the cause of the atherosclerotic process in the veins, can be attributed to the presence of certain dependence on the coronary artery injury. From this point of view, comparison of thyroidal gland hormones withcoronarography data is very purposeful, as coronarography data reflects the seriousness of atherosclerotic changes in the coronary artery [16].

The aim of the present study is to evaluate the impact on lipid spectrum of the thyroid status and the counting of the vasoconstrictionin patients suffering from ischemic cardio disease and exposed to coronary angiography, and to determine the interaction between them.

Material and Methods: 101 patients agedbetween 34-90 years (mean age 61, 69, 86)suffering from ischemic cardio-disease and with vasoconstriction of one or more coronary arteries of heart andwho were exposed to invasive operation of coronary angiography with by one or more narrow-neck coronary arteries were involved in the study. Anamnestic data were collected and examined by laboratory and instrumental methods after the patient was admitted to the hospital. The survey questionnaire included age, gender, nutritional properties, cigarette smoking, alcohol intake, presence of arterial hypertension and diabetes, family history of cardiovascular disease, and so on information. The objective examination included measurement of arterial pressure on both arms, anthropometric indicators (height and weight measurement).

Laboratory analyzes revealed blood levels of low density lipoproteins (LDLP), triglyceride levels (TG) and level of thyroid stimulating hormone (TSH) during blood test. Normally, TSH levels in blood serum range from 0.3 to 4, OuU/ml, LDLP<2.6 mmol/l, TG<1,7 mmol/l. Instrumental examinations like echocardiographicexaminationwas performed and signs of global and local hypokinesis and akinesis in heart, signs of hypertrophy of the left and right ventricles, cardiac ejection fraction and other indicators were recorded.

The results obtained after the invasive intervention of coronary angiography were compared with the results obtained from laboratory analyzes. Statistical processing of results has been carried out through the Microsoft Office Excel program. Mean performance indicators and standard deviation indicators, minimum and maximum indicators were calculated using the program and the correlation analysis was performed. The accuracy of the differences between the mean values of the results was calculated by the Student's t-criterion. The difference was statistically significant when $p < 0.05$.

Results and Discussion: 101 patients were exposed to coronary angiography intervention between 34-90 years (mean figure 61.48: l: 9.79). 68 of them are men (67.33%) and 33 women (32.67%). Patients have been tested for the amount of thyroid stimulating hormone (TSH), low density lipoproteins (LDLP) and triglycerides (TG) in blood plasma. The table below summarizes the results obtained in the general group of patients, men and women (see Table 1).

Table 1

Comparison of results of laboratory analyses in patient group separated for gender				
Patient group	Age	TSH	LDLP	TG
General (n=101)	61.48±9.79	5.3±11.79	8.27±2.07	6.63±1.13
Male (n=68)	60.62±9.67	4.99±13.35	8.53±4.11	8.15±6.63
Female (n=33)	64.59±9.55	5.61±6.93	7.72±6.63	5.87±4.58
Norm		0.3-4.0 uU/ml	<2.6 mmol/l	<1.7 mmol/l
		p>0.05	p>0.05	p>0.05

As can be seen from the table, LDLP and TG indicators in patient groups were higher than normal. These indicators suggest that patients have high risk of cardiovascular disease.

The mean TSH in the male group was lower than that of the female group, but was higher in both groups than normal. LDLP and TG indicators were higher in male group.

Based on this, men have a higher risk of cardiovascular disease compared to women.

Based on the results of echocardiographic examination of the patients, 65 patients (64.36%) of 101 patients had left ventricular hypertrophy, global and local hypokinesis and low ejection fraction. Only 18 patients (17.82%) had global and local hypokinesis, and only 4 patients (3.96%) had left ventricular

hypertrophy, and only 7 patients (6.93%) had no disorder.

In the control of TSH among 101 patients, 53 patients (52.47%) had euthyroid (normal functionality of the thyroid gland - TSH 0.3-4uU/ml), 19 patients (18.81%) had hyperthyroidism and 29 patients (28.71%) had hypothyroidism. Euthyroid patients were predominant in the study, and the number of hypothyroid patients were more frequently monitored than those with hypothyroidism. Only 21 of the patients with hyperthyroidism and hypothyroidism are treated for dysfunction of thyroidal gland. The following table presents TSH, LDLP and TG indicators in the blood serum of the patients with euthyroid, hyperthyroidism and hypothyroidism (see Table 2):

Table 2

Comparison of results of laboratory analyses in patient group separated for TSH amount

Group	Age	TSH	LDLP	TG
Euthyroid (n=53)	59.43±7.15	1.92±11.09	5.16±1.31	2.37±0.08
Hyperthyroid (n=19)	61.32±7.18	0.15±0.12	3.76±1.03	2.16±1.29
Hypothyroid (n=29)	65.77±14.14	14.83±18.98	5.56±1.53	2.33±0.69
Norm		0.3-4.0 uU/ml	<2.6 mmol/l	<1.7 mmol/l

The findings show that TSH indices in euthyroid, hyperthyroid and hypothyroid groups were normal, below normal and above normal, respectively and LDLP indices were lower in the hyperthyroid group compared to other groups and no significant difference was observed in TG levels. LDLP and TG levels were high in all three groups. Correlation coefficient between LDLP and TG among common patients was $r = 0.3$, correlation coefficient between TSH and LDLP was $r = 0.32$, i.e. there was a low correlation level.

The correlation between the rest indicators was not monitored. A weak correlation dependence ($r = 0.23$) between TSH and TG in euthyroid patients, moderate correlation dependence between TSH and LDLP in the

hypothyroid patient group ($r = 0.36$), moderate correlation dependence between LDLP and TG ($r = 0.4$) were observed.

In 8 patients (7.92%) from 101 patients with invasive intervention of coronary angiography 1 vasoconstriction, in 12 patients (11.88%), 3 vasoconstriction, in 29 (28.7%) 4 vasoconstriction, in 47 patients (46.5%) 5 vasoconstriction, in 4 patients (3.96%) 6 vasoconstriction and only in 1 patient (0.99%) 7 vasoconstriction cases were observed. The following table shows the frequency of occurrence of vasoconstriction found in coronary angiography in euthyroid, hyperthyroid and hypothyroid groups (see Table 3):

Table 3

Level of vasoconstriction in patient groups separated for TSH amount

Groups	Euthyroid	Hyperthyroid	Hypothyroid
1 vasoconstriction	3.75%	10.53%	13.70%
3 vasoconstriction	5.66%	21.05%	6.89%
4 vasoconstriction	28.3%	47.37%	12.74%
5 vasoconstriction	52.8%	21.05%	51.72%
6 vasoconstriction	1.89%	-	10.34%
7 vasoconstriction	1.89%	-	-

The correlation relationship between the frequency of occurrence of vasoconstriction in different groups was not statistically significant ($p < 0.05$). 5 vasoconstriction in the euthyroid and hypothyroid groups and 4 vasoconstriction in the hyperthyroid group were more common.

Patients are divided into groups according to the number of vasoconstriction. The following table presents mean values of *Thyroid simulating hormones* (TSH), *Low-density lipoprotein* (LDLP) and *triglyceride* (TG) and standard deviation indicators in patients with 1, 3, 4, 5, 6, 7 vascular contractions:

Table 4

Laboratory analyses comparison in patients with various number of vasoconstriction

Groups	TSH	LDLP	TG
1 vasoconstriction	5.47±7.89	4.62±2.18	2.09±0.78
3 vasoconstriction	9.69±28.48	4.5±1.15	2.08±0.46
4 vasoconstriction	2.92 ±4.35	4.7±1.15	2.25±0.88
5 vasoconstriction	5.16±8.26	4.7±1.31	2.43±1.0
6 and 7 vasoconstriction	9.6±9.65	5.71±1.3	2.6.5±0.64
Norm	0.3-0.4 U/ml	<2.6 mmol/ml	<1.76 mmol/ml

Based on the findings, it can be noted that the group of patients divided by the number of narrowing vessels differed only by *thyroid simulating hormones* (TSH) indicators. LDLP (low-density lipoprotein) and TG (triglyceride) indicators have been highly monitored in patient groups, but no significant differences observed.

LDLP (low-density lipoprotein) and TG (triglyceride) indicators were significantly higher in patients with vasoconstriction 5, 6, and 7. It can be estimated that there is a certain degree of dependence between the level of dyslipidemia and level of

atherosclerotic process observed in the coronary vessels in the heart.

The subject of lipid profile in patients with thyroid gland dysfunction had been reported based on results of various studies [11, 12, 13, 14, 15], however, there are some distinct conclusions and interpretations in this regard. There is lipid synthesis in hypothyroidism and reduction in fragmentation, resulting in lipid overgrowth and accumulation, as the reduction in fragmentation is in the foreground. The result of decreased lipid fragmentation may be due to decreased lipolytic activity of postheparin.

Based on our findings, the degree of dyslipidemia in the euthyroid hyper-and hypothyroid patients has not been significantly different. In all three groups, patients had high cardiovascular risk.

Thus, in patients with **ischemic cardio disease (ICD)** and subjected to coronary angiography, there is

a wide variety of disorders of the thyroid gland in the various forms. Continuation of the study is appropriate in determining the effect of thyroid dysfunction treatment on the degree of dyslipidemia in patients with ischemic cardio disease.

Беліков Олександр Борисович

Доктор медичних наук, професор,

Буковинський державний медичний університет

Белікова Наталія Іванівна

Кандидат медичних наук, асистент

Буковинський державний медичний університет

Левандовський Роман Адамович

Доктор медичних наук, доцент

Буковинський державний медичний університет

ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРІХ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ БЕЗЗУБОЇ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ З ПРИВОДУ ВИДАЛЕННЯ ЗЛОЯКІСНОЇ ПУХЛИНИ

Belikov Alexander Borisovich

Doctor of medical Sciences, Professor,

Bukovinian State Medical University

Belikova Natalia Ivanovna

Candidate of medical Sciences, Assistant

Bukovinian State Medical University

Lewandowski Roman Adamovich

Doctor of medical Sciences, Associate Professor

Bukovinian State Medical University

PRINCIPLES OF FUNCTIONAL REHABILITATION OF PATIENTS AFTER RESECTION OF AN EZABE LOWER JAW AS A RESULT OF REMOVAL OF A MALIGNANT TUMOR

Topicality. The duration and complexity of treating patients after surgery for removal of a malignant tumor of the maxillofacial region is that complex functional and cosmetic disorders occur against the background of a severe mental state. Postoperative defects of bone and soft tissues are eliminated by the methods of reconstructive plastic surgery, however, functional disorders of chewing, swallowing, and speech are more persistent and therefore need to perform a set of rehabilitation measures with targeted, progressive, consistent treatment and constant monitoring. The degree of restoration of morphological and functional disorders largely depends on the design features of the resection prosthesis, namely, the method of their fixation taking into account all possible areas of retention, staging, correct determination of central occlusion and the condition of antagonist teeth. Particularly difficult cases are when, after resection of the lower jaw, no teeth remain on the fragments, and the upper jaw is toothless. **The objective** of the study was to develop the principles of functional rehabilitation in patients after resection of the lower jaw, when both jaws are toothless. **Materials and methods.** The object of the study was patients undergoing treatment in an oncology clinic and who, according to indications, were planning to remove the lower jaw. In total, we observed 6 patients: 4 men and 2 women aged 55-62 years. After a clinical examination, together with an oncologist surgeon, a plan of surgical intervention, orthopedic treatment was outlined, mucosal compliance was determined, diagnostic models were studied, parallelogrammetry, and speech therapy correction were performed. **Results.** All patients underwent a three-stage prosthetics procedure. At the first stage, a direct lower jaw prosthesis was made, a functional impression was taken, the central ratio of the jaws was determined, and the formation of the forming prosthesis was determined. At the second stage, a replacement denture is made. At the third stage, correction of occlusal contacts and phonetic correction of language movements were carried out together with a speech therapist. As a result of orthopedic treatment, the contours of the face and the shape of the oral gap were restored, the retention of the tongue in the oral cavity was ensured, the salivation stopped. Thus, the results of the study indicate the feasibility of manufacturing immediate prostheses. The percentage of errors will be significantly less if you take impressions and determine the central ratio in the preoperative period. The manufacture of immediate prostheses will significantly accelerate the normalization of impaired chewing, swallowing and speech functions even in severe disorders in the maxillofacial region. In the absence of conditions for fixation, it is especially necessary to draw up a zone of muscular equilibrium with modeling individual optimal thickness of the base and bed for the tongue. This sequence of orthopedic treatment has a positive effect on the mental state of the patient.

Conclusions. The results of the study indicate the feasibility of manufacturing immediate prostheses, the manufacture of which will significantly accelerate the normalization of impaired functions of chewing, swallowing and speech, even in severe disorders in the maxillofacial region, normalizes the psyche of patients. After resection of the lower jaw and the absence of teeth on both jaws, in order to maintain the shape of the face before plastic surgery, we recommend making a prosthesis with modeling of the hyoid protrusion with raising the bottom of the oral cavity.

Актуальність. Тривалість і складність лікування хворих після оперативних втручань з приводу видалення злойкісної пухлини щелепно-лицевої ділянки полягає в тому, що виникають складні функціональні і косметичні порушення на тлі важкого психічного стану. Післяопераційні дефекти кісткових і м'яких тканин усувають методами відновної пластичної хірургії, проте функціональні порушення жування, ковтання, мовлення більш стійкі і тому потребують виконання комплексу заходів реабілітації з цілеспрямованим, поступальним, послідовним лікуванням і постійним спостереженням. Ступінь відновлення морфологічних і функціональних порушень в значній мірі залежить від конструктивних особливостей резекційну протеза, а саме, способу їх фіксації з урахуванням всіх можливих зон ретенції, постановки зубів, правильності визначення центральної оклюзії і стану зубів-антагоністів. Особливо складними є випадки, коли після резекції нижньої щелепи на фрагментах не залишається зубів, а верхня щелепа беззуба. **Метою** дослідження було розробити принципи функціональної реабілітації у хворих після резекції нижньої щелепи, коли обидві щелепи беззубі. **Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження були хворі, які перебувають на лікуванні в онкологічному диспансері і яким за показаннями планувалося видалення нижньої щелепи. Всього під нашим наглядом було 6 хворих: 4 чоловіків і 2 жінки у віці 55-62 роки. Після клінічного обстеження спільно з хірургом-онкологом був намічений план оперативного втручання, ортопедичного лікування, визначена податливість слизової оболонки, вивчені діагностичні моделі, проведена паралелометрія, логопедична корекція. **Результати.** Всім хворим була проведена трьохетапна методика протезування. На першому етапі був виготовлений безпосередній протез нижньої щелепи, знятий функціональний відбиток, визначено центральне співвідношення щелеп, виготовлений формуючий протез. На другому етапі - виготовлений протез, що заміщує. На третьому етапі була проведена корекція оклюзійних контактів і фонетична корекція рухів язика разом логопедом. В результаті ортопедичного лікування були відновлені контури обличчя і форма ротової щілини, забезпечені утримання язика в порожнині рота, припинилася слинотеча. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про доцільність виготовлення безпосередніх протезів. Відсоток помилок буде значно менший, якщо знімати відбитки і визначати центральне співвідношення в передопераційному періоді. Виготовлення безпосередніх протезів значно прискорить нормалізацію порушених функцій жування, ковтання і мовлення навіть при важких розладах в щелепно-лицевій ділянці. При відсутності умов для фіксації особливо ретельно необхідно оформляти зону м'язової рівноваги із моделюванням індивідуальної оптимальної товщини базису і ложа для язика. Така послідовність ортопедичного лікування позитивно впливає на психічний стан пацієнта. **Висновки.** Результати проведеного дослідження свідчать про доцільність виготовлення безпосередніх протезів, виготовлення яких значно прискорить нормалізацію порушених функцій жування, ковтання і мовлення навіть при важких розладах в щелепно-лицевій ділянці, нормалізує психіку пацієнтів. Після резекції нижньої щелепи і відсутності зубів на обох щелепах для збереження конфігурації обличчя перед проведеним пластичної операції рекомендуємо виготовляти формуючий протез із моделюванням під'язикової виступу з підняттям дна ротової порожнини.

Key words: malignant tumors, resection of the lower jaw, toothless jaws, functional rehabilitation.

Ключові слова: злойкісні пухлини, резекція нижньої щелепи, беззубі щелепи, функціональна реабілітація.

Актуальність. Тривалість і складність лікування хворих після оперативних втручань з приводу видалення злойкісної пухлини щелепно-лицевої ділянки призводить до виникнення складних функціональних та косметичних порушень на тлі важкого психічного стану [1, 3, 5, 6, 9]. Післяопераційні дефекти кісткових і м'яких тканин усувають методами відновної пластичної хірургії, проте функціональні порушення жування, ковтання, мовлення більш стійкі і тому потребують виконання комплексу заходів реабілітації з цілеспрямованим, поступальним, послідовним лікуванням та постійним спостереженням [10, 11]. Ступінь відновлення морфологічних і функціональних порушень в значній мірі залежить від конструктивних особливостей резекційного

протеза, а саме, способу їх фіксації з урахуванням всіх можливих зон ретенції, постановки зубів, правильності визначення центральної оклюзії та стану зубів-антагоністів [4, 7, 8]. Особливо складними є випадки, коли після резекції нижньої щелепи (НЩ) на фрагментах не залишається зубів, а верхня щелепа (ВЩ) беззуба [2,4].

Мета. Розробити принципи функціональної реабілітації у хворих після резекції нижньої щелепи, коли обидві щелепи беззубі.

Матеріали та методи. Результатом дослідження були хворі, які перебували на лікуванні в онкологічному диспансері і яким за показаннями планувалося видалення НЩ. Всього під нашим спостереженням було 6 хворих: 4 чоловіки і 2 жінки у віці 55-62 роки. Після

клінічного обстеження спільно з хірургом-онкологом був намічений план оперативного втручання, план ортопедичного лікування, визначена піддатливість слизової оболонки, вивчені діагностичні моделі, проведена паралелометрія, логопедична корекція.

Результати. Всім хворим згідно з планом оперативного втручання була проведена фантомна

резекція на моделі і виготовлений безпосередній протез (БП) нижньої щелепи. Як результат протезування наводимо на прикладі хворого С-кова В.К., карта обстеження № 54. Однак, в результаті післяопераційного набряку язика і нижньої губи (рис.1) БП не був накладений на операційному столі.



Рис. 1. Зовнішній вигляд хворого С-кова В.К., карта обстеження № 54 після односторонньої резекції нижньої щелепи.

При об'ективному обстеженні різке порушення конфігурації обличчя, набряк язика і зміна його розташування із характерним висуненням і накладенням на нижню губу, слинотеча, нечіткість при вимові звуків, порушення діяльності м'язів жувального апарату. Нижня губа набрякла,

гіперемована. Безперервність НЩ порушена внаслідок її резекції, фрагмент зліва що залишився, розміром 2x3 см, зміщений в бік язика, рубці в під'язикової ділянці. Повна відсутність зубів (рис. 2).



Рис. 2. Зміщення фрагмента нижньої щелепи після операції в бік язика:
А - при опущеному язиці; Б - при притіднятому язиці.

Хворому був поставлений діагноз: Стан після резекції половини НЩ справа, частини язика та дна порожнини рота. Беззуба ВЩ, 2 тип атрофії за Шредером. Втрата жувальної ефективності за Агаповим 100%. Після зменшення набряку був складений план ортопедичного лікування, який передбачав, в першу чергу, виготовлення формуючого протеза. Для цього було знято орієнтовні анатомічні відбитки з ВЩ і післяопераційного поля НЩ еластичною відбитковою масою "Cromoran", модель НЩ вивчена в паралелометрі для визначення можливих зон ретенції щодо внутрішньої косої лінії, а виготовлений до операції БП застосовували як індивідуальну ложку. При визначені центрального співвідношення щелеп звертали увагу на

відсутність міжальвеолярної простору і нестійке положення фрагмента НЩ в бічній ділянці, тому просторове розміщення щелеп визначали декілька разів. У наступне відвідування перевіряли конструкцію верхнього повного знімного протеза.

Після накладення готового протеза на ВЩ і формуючого - на НЩ, проводили корекцію оклюзійних контактів, здійснювали щоденне спостереження, своєчасне і ретельне усунення травмуючих чинників. У результаті набрякості м'яких тканин в ділянках щільного прилягання протеза утворилися пролежні. Після зменшення набрякості було порушене крайове прилягання протеза, особливо в передній ділянці. Проведено лабораторне перебазування із заміною відбиткового матеріалу на безбарвну пластмасу,

однак спроби досягти достатньої фіксації протеза залишилися нереалізованими (рис.3).



*Рис 3. Формуючий протез після перебазування лабораторним методом безбарвною пластмасою:
А - конструкція протеза; Б - протез в порожнині рота пацієнта.*

Другий етап ортопедичного лікування передбачав виготовлення протеза, що заміщує. Тому визначення центрального співвідношення щелеп у порівнянні з попереднім було значно простіше, тому що пацієнт протягом місяця користувався формуючим протезом. Після об'ємного моделювання протеза в ретроальвеолярному і під'язиковому просторі

відбитковим матеріалом "Stomaflex" провели лабораторне перебазування безколльоровою пластмасою. Складність постановки нижніх фронтальних зубів була пов'язана із відсутністю анатомічних орієнтирів. У бічних ділянках в зв'язку з малим міжальвеолярним простором і відсутністю місця для зубів на поверхні базису були зроблені відбитки оклюзійної поверхні верхніх зубів (рис. 4).



Рис. 4. Постійні протези пацієнта.

Принцип наближення рівня оклюзійної площини до НІЦ, де умови фіксації протеза були значно гірше, не можна було відтворити в конкретній ситуації, тому що таке розміщення зубів не могло утримати язик в порожнині рота. Щоб не

перешкоджати рухам НІЦ в бічних ділянках протеза ВІЦ провели постановку премолярів і молярів з невеликими горбами і пологими схилами, а у фронтальній ділянці без різцевого перекриття (рис.5).



Рис. 5. Результати протезування хворого:

А - розміщення резекційного протеза на нижній щелепі; Б - обидва протези в порожнині рота в оклюзії.

З огляду на те, що близько 90% звукових артикуляційних контактів язика здійснюється в передній ділянці твердого піднебіння, особливу увагу при моделюванні базису протеза ВЩ було приділено оформленню контуру ясеного краю фронтальних зубів і поперечних піднебінних складок. Застосовували функціональні проби на вимову звуків: "з-п, ф-в, д-т, г-к". Після протезування, враховуючи обмежену рухомість язика, мовлення хворого було нечітке, не зовсім зрозуміле, проте в ході тренувань поступово нормалізувалося.

Для досягнення чіткості мовлення логопедом був призначений комплекс заходів: в першу чергу приступали до вправ, які активізують мімічну мускулатуру і рухи губ, потім освоювали вправи для НЩ (рухи вниз, вперед, назад, вліво і вправо), потім вправи для нижньої губи і язика. При цьому враховували, що порушення анатомії язика відбулося в період, коли мовлення вже сформувалося, отже, мали місце правильні координаційні установки, що використовували для розробки активних рухів збережених м'язів.

В результаті ортопедичного лікування були відновлені контури обличчя і форма ротової щіlinи, забезпечено утримання язика в порожнині рота, припинилася слинотеча. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про доцільність виготовлення БП. Відсоток помилок буде значно менше, якщо знімати відбитки і визначати центральне співвідношення в передопераційному періоді. Саме виготовлення БП значно прискорить нормалізацію порушених функцій жування, ковтання і мовлення навіть при важких щелепно-лицевих розладах. При відсутності умов для фіксації особливо ретельно необхідно оформляти зону м'язової рівноваги із моделюванням індивідуальної оптимальної товщини базису і ложа для язика. Така послідовність ортопедичного лікування позитивно впливає на психічний стан пацієнта.

Висновки. Результати проведеного дослідження свідчать про доцільність виготовлення безпосередніх протезів, які значно прискорюють нормалізацію порушених функцій жування, ковтання і мовлення навіть при важких розладах в щелепно-лицевій ділянці, знижує психічні розлади

пацієнтів. Після резекції нижньої щелепи і відсутності зубів на обох щелепах для збереження конфігурації обличчя перед проведенням пластичної операції рекомендуємо виготовляти формуючий протез із моделюванням під'язикового виступу з підняттям дна ротової порожнини.

Список літератури.

1. Асташіна Н.Б. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с приобретёнными дефектами челюстей: автореф. доктора мед. наук, спец.14.00.21 – "Стоматология,, / Н.Б. Асташіна. - Пермь, 2009.- 38с.
2. Беліков О.Б., Тесленко О.І. Особливості функціональної реабілітації хворих після резекції нижньої щелепи / О.Б. Беліков, О.І. Тесленко //Український стоматологічний альманах. - 2006. - №1. - Том1. - С.18-21
3. Грачев И.Ф., Грачев Д.И., Арутюнов Д.С., Даллакян В.Ф., Харазян А.Э., Санодзе Д.О. Социологические аспекты организации ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами в современных условиях // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №1. - С.68-70.
4. Єрис Л.Б. Застосування програмного продукту Delcam для виготовлення резекційного імплантата при однобічній резекції нижньої щелепи / Л.Б. Єрис // Український стоматологічний альманах. - 2014. - №4. - С.32-35.
5. Карасева В.В. Реабілітація онкологических больных после резекции половины нижней челюсти с использованием технологий зубного протезирования / В.В. Карасева // Проблемы стоматологии. – 2012. - №1. –С.41-45
6. Конанихін В.І. Досвід лікування місцево-поширеного раку слизової порожнини рота / В.І. Конанихін, А.В. Курочкин, О.Є. Колпаков // УРЖ. Щоквартальне науково-практичне видання. - 2011. - №2. – С.186.
7. Кочурова Е.В., Лапіна Н.В., Гришечкін С.Д., Іжніна Е.В. Особенности стоматологической реабилитации пациентов пожилого возраста после онкологического лечения патологии челюстно-лицевой области Успехи геронтологии, 2019. - № 1-2. - С.227-233

8. Макаревич А.А. Качество жизни челюстно-лицевых онкологических больных после ортопедической стоматологической реабилитации: автореф. канд. мед. наук /А. А. Макаревич. - Москва, 2009.- 24с.
9. Медико-социальные аспекты оказания ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами / А.С. Артюнов, И.Ю. Лебеденко, И.С. Кицул, Д.О. Санодзе // Российский вестник дентальной имплантологии. - М. - 2010. - №1(21). – С.16-20.
10. Рослякова В.А. Система психотерапевтического сопровождения больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области / В.А. Рослякова // Медична психологія. - 2012. - № 2. – С.105-108.
11. Hundepool A.C, Dumans A.G, Hofer S.O, Fokkens N.J, Rayat S.S, van der Meij E.H, Schepman K.P Rehabilitation after mandibular reconstruction with fibula free-flap: clinical outcome and quality of life assessment // Int J Oral Maxillofac Surg. 2008. Nov - № 37(11). P. 1009-13. doi: 10.1016/j.ijom.2008.05.021.

Budchenko E. A.
*post-graduate student of the Department of Obstetrics,
 Gynecology and Fetal Medicine
 Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*

MODERN CONSERVATIVE METHODS OF TREATMENT OF GENITAL PROLAPSE

Будченко Євген Анатолійович
*асpirант кафедри акушерства, гінекології та медицини плода
 Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*

СУЧАСНІ КОНСЕРВАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ПРОЛАПСУ

Summary. The article describes genital prolapse as a pathology of female genital organs. The factors leading to the occurrence of genital prolapse in women of different age groups are presented. Clinical manifestations and mechanisms of their occurrence are substantiated. Considered variants of treatment of women with genital prolapse of various degrees of severity. Illumination of the data of our research of the method of prophylaxis of genital prolapse in the late postpartum period with the help of Corelax vaginal cones.

Анотація. В статті описаний генітальний пролапс як патологія жіночих статевих органів. Представлені фактори, що зумовлюють виникнення генітального пролапсу у жінок різних вікових категорій. Описані клінічні прояви та обґрунтовані механізми їх виникнення. Розглянуті варіанти лікування жінок з генітальним пролапсом різного ступеню тяжкості. Висвітлені данні проведеного нами дослідження методу профілактики генітального пролапсу в пізному післяпологовому періоді за допомогою вагінальних конусів Corelax.

Key words: *genital prolapse, rectocele, pelvic floor, connective tissue, vaginal cones.*

Ключові слова: *генітальний пролапс, ректоцеле, тазове дно, сполучна тканина, вагінальні конуси.*

Постановка проблеми. Актуальність проблеми генітального пролапсу обумовлена значною поширеністю і ранньою маніфестацією. У структурі гінекологічних захворювань дана патологія варіє від 11 до 38,9%, а її пік в 56,3% випадків припадає на вік старше 50 років [1, 7, 11, 17, 37]. Останнім часом відзначається тенденція до «омолодження» пролапсу, переважанню його важких форм, залученню до процес суміжних органів з порушенням їх функцій. Жінки у віці від 30 до 45 років становлять 30-37,5% хворих з генітальним пролапсом, а до 30 років - 10,1-12,3% [3, 13, 26].

Доведено, що генітальний пролапс виникає внаслідок недостатності підтримуючої функції тазового дна [4, 7, 12]. Як відомо, вибір методу і доступу оперативної терапії ґрунтуються на знаннях анатомії, оскільки відновлення анатомічних змін у ділянці тазового дна сприяє нормалізації його функції. Слід зазначити, що структури діафрагми таза постійно перебувають під дією динамічного навантаження, внаслідок чого легко виникають

розриви зв'язок. Проте сьогодні відомо, що не лише механічне пошкодження є причиною опущення тазових органів. У декількох дослідженнях доведено, що у жінок із пролапсом знижена концентрація колагену. Виходячи з цього, можна припустити, що генітальний пролапс – це набута патологія екстрацелюлярної матриці [1, 3, 5, 10].

Одну із ключових позицій у патогенезі розвитку рецидиву генітального пролапсу посідає дисплазія сполучної тканини [2, 4, 11, 12]. Її ознаки на тлі станів, що викликають підвищення внутрішньочеревного тиску, слід враховувати як фактор високого ризику формування рецидиву в пацієнток, яким планується первинне оперативне втручання з приводу генітального пролапсу [6, 14]. Тому, консервативне лікування пролапсу тазових органів здатне усунути симптоми даного захворювання і суттєво поліпшити якість життя пацієнта. Консервативне лікування є безпечним, ефективним і економічно вигідним [2, 5, 7, 9, 13].

Необхідно також пам'ятати, що пролапс тазових органів є також складною медико-

соціальною проблемою, яка посилюється як небажанням жінки обговорювати дану ситуацію навіть з лікарем, так і неувагою до I і II стадіями захворювання з боку акушерів-гінекологів першенної ланки.

У нашій країні поширеність генітального пролапсу оцінюється в 25-45% [2, 4, 8, 27, 30, 35]. Пролапс виявляється у 40 з 100 жінок у віці від 30 до 45 років, а у кожної 2-й з них, старше 50 років, у 10-20% випадках - досягаючи вираженою стадії, що вимагає оперативного лікування [3, 13, 23, 25, 30]. Також відомо, що у 30-50 % жінок, які народжували, виникає пролапс тазових органів. I хоча загрози для життя ця патологія зазвичай не несе, вона значно ускладнює нормальну життєдіяльність жінки. Доведено, що генітальний пролапс (ГП) виникає внаслідок недостатності підтримуючої функції тазового дна [12, 23].

Як відомо, вибір методу і доступу оперативної терапії ґрунтуються на знаннях анатомії, оскільки відновлення анатомічних змін у ділянці тазового дна сприяє нормалізації його функції. Слід зазначити, що структури діафрагми таза постійно перебувають під дією динамічного навантаження, внаслідок чого легко виникають розриви зв'язок. Проте сьогодні відомо, що не лише механічне пошкодження є причиною опущення тазових органів. У декількох дослідженнях доведено, що у жінок із пролапсом знижена концентрація колагену. Виходячи з цього, можна припустити, що ГП – це набута патологія екстрацелюлярної матриці.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Генітальний пролапс залишається доволі пошириною гінекологічною патологією, що поєднує третє місце у структурі захворювань пацієнток літнього віку, в яких не завжди вчасно та правильно вирішується питання хірургічної реабілітації [1, 3, 5, 7, 9]. Розвиток дистрофічних порушень фасціально – лігаментарного апарату статевих органів має поліетіологічний характер: триває або надмірне підвищення внутрішньочеревного тиску і дистрофічні зміни у фасціально – лігаментарному апараті статевих органів. Одну із ключових позицій у патогенезі розвитку рецидуву генітального пролапсу поєднує дисплазія сполучної тканини [2, 4, 33]. Її ознаки на тлі станів, що викликають підвищення внутрішньочеревного тиску, слід враховувати як фактор високого ризику формування рецидуву в пацієнток, яким планується первинне оперативне втручання з приводу генітального пролапсу [6, 15, 24, 29].

Тому, консервативне лікування пролапсу тазових органів здатне усунути симптоми даного захворювання і суттєво поліпшити якість життя пацієнта. Консервативне лікування є безпечним, ефективним і економічно вигідним [5, 10, 15, 17, 27, 35].

Необхідно також пам'ятати, що пролапс тазових органів – є також складною медико-соціальною проблемою, яка посилюється як небажанням жінки обговорювати дану ситуацію

навіть з лікарем, так і неувагою до I і II стадіями захворювання з боку акушерів-гінекологів першенної ланки.

На сьогодні існують декілька консервативних методів корекції даної патології. Одним з найстаріших способів лікування даної патології є тренування м'язів тазового дна (МТД). За час розвитку гінекології було запропоновано чимало способів тренування МТД. найбільш відомий спосіб запропонував в 1952 році американський акушер-гінеколог Арнольд Кегель [14]. На сьогоднішній день тренування МТД міцно увійшла не тільки в міжнародні протоколи лікування ПТО I-II стадії [6] і реабілітації в післяпологовому періоді, а й з успіхом застосовуватися під час вагітності [4].

На жаль, незважаючи на простоту, ефективність, економічну доцільність і безпеку, як показують проведені дослідження, навіть у розвинених країнах дана методика використовується не так часто, як слід було б [3]. У 2016 році було опубліковано дослідження про вплив на якість життя (ЯЖ) терапії ПТО з використанням тренувань МТД та зміною способу життя, в порівнянні з ізольованим зміною способу життя (група контролю) у пацієнток з опущенням тазових органів. При порівнянні двох груп, ефективність від комплексної терапії (з тренуванням МТД) булавищою на 15%, ніж в контрольній групі [9].

В опублікованому в 2015 році мета-аналізі про ефективність тренування МТД при ПТО, що включає в себе 13 досліджень (2 340 пацієнтів), було продемонстровано значне поліпшення ЯЖ і показників м'язової роботи при застосуванні тренувань МТД. У той же час, впливу на необхідність подальшого лікування виявлено не було. Однак, питання про результативність подальшого хірургічного лікування у пацієнтів з тренуванням МТД та без залишився без відповіді і вимагає подальших наукових пошуків [10].

В даний час достатньо активно в лікуванні стали обговорювати ще один метод консервативного лікування ГП – а саме застосування пессаріїв.

Результативність застосування пессаріїв для корекції ПТО є безперечним фактом [17, 18, 19, 21, 25, 30] і з успіхом застосовується багатьма поколіннями практикуючих гінекологів у всьому світі [8, 26]. Хоча пессарії не здатні до радикального лікування ПТО, вони дозволяють усунути симптоми пролапсу, що позитивно впливає на ЯЖ жінок [18]. Так, в 2006 в Канаді завершилося багатоцентрове дослідження, метою якого була в тому числі і оцінка ефективності застосування пессаріїв у жінок з ПТО. У наведеному дослідженні, яке включало 1216 жінок, ефективність пессаріїв спільно з замісної гормональної терапією (системної або місцевої) була успішна в 83% випадків [15]. Такими показниками володіють далеко не всі способи хірургічної реконструкції тазового дна.

У 2015 році експертами FIGO було продемонстровано, що в разі апикального ПТО ефективність песаріїв порівнянна за результатами і ефективності з сакроліпповагінопексієй [17] - «золотим стандартом» в хірургічному лікуванні даної патології, на думку експертів FDA [16].

Отже, дані світових досліджень свідчать про необхідність подальшого пошуку лікування генітального пролапсу.

Мета дослідження: удосконалити профілактику та лікування генітального пролапсу у жінок в пізньому післяпологовому періоді за допомогою вагінальних конусів Corelax.

Матеріали та методи дослідження. Запропонований нами метод профілактики та лікування генітального пролапсу полягає в використанні вагінальних конусів Corelax, жінками в пізньому післяпологовому періоді, шляхом утримання вагінального конуса в піхві м'язами тазового dna протягом 10-15 хвилин в положенні стоячи та при русі мінімум два рази на добу, поступово збільшуючи вагу вагінального конуса.

Механізм дії. Набір вагінальних конусів призначений для самостійного тренування м'язів тазового dna. Конус вводиться в піхву на глибину 4 - 5 см.

Форма і вага конуса сприяють експульсії («вислизанню») останнього з піхви. При цьому виникає рефлекторне скорочення м'язів тазового dna. Повторні довільні скорочення даної групи м'язів призводять до їх зміщенню, поліпшенню кровопостачання і трофіки органів малого таза.

При подібному регулярному тренінгу, волокна м'язів тазового dna буквально через кілька тижнів стає товщі. Клінічні дослідження доводять, що тренінг м'язів тазу сприяє їх зміщенню. Так через 2-3 тижні тренувань з ваговими вагінальними конусами, жінка вже зможе самостійно управляти м'язами тазового dna.

На клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО ім. П.Л.Шупика протягом 2017-2019 років було проведено дослідження у якому прийняло участь 97 жінок після пологів. Дослідна група - 55 жінки в пізньому післяпологовому періоді, які використовували вагінальні конуси для відновлення м'язів промежини та тазового dna та контрольна група 42 жінок після пологів, які не використовували засобів для відновлення тонусу м'язів промежини та тазового dna. Групи жінок, які були включені в дослідження, були репрезентативні по віку, паритету та соматичній захворюваності.

Результати. В дослідній групі ГП через 5 місяців після початку тренувань був виявлений у 2 жінок, що ми пов'язуємо з порушенням режиму тренувань. У контрольній групі - у 13 жінок був виявлений генітальний пролапс, а у 1 жінки - опущення статевих органів першого ступеню.

Таким чином, застосування песаріїв при ПТО демонструє відмінну ефективність при мінімальних ризиках для пацієнта.

Висновки. Отримані результати свідчать про високу ефективність запропонованого методу профілактики та лікування генітально пролапсу у жінок після пологів.

Використаний нами метод дає можливість знизити такі ускладнення після пологів як: нетримання сечі, неповне спорожнення сечового міхура, як наслідок - інфекції сечовивідніх шляхів; опущення та випадіння жіночих статевих органів, що призводить до дискомфорту та відчуття стороннього тіла в піхві.

Продовження дослідження дозволить підвищити ефективність профілактики та лікування генітального пролапсу у жінок в пізньому післяпологовому періоді та дозволить знизити кількість реконструктивно-пластичних операцій на жіночих статевих органах, що приведе до покращення якості життя жіночого населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. / Опыт применения лазерных технологий в эстетической гинекологии // XXIX международный конгресс «НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» Москва 2016 г.Дикке Г. Б. Опущение и выпадение (пролапс) внутренних половых органов. Методы консервативного лечения (обзор литературы) / Г.
2. Балан, В. Е. Урогенитальные расстройства в климактерии, особенности лечения / В. Е. Балан, Л. А. Ковалева // Гинекология. 2014. Т. 16, № 1. С. 14.
3. Безменко А.А. Этиология и патогенез генитального пролапса / А.А. Безменко, И.В. Берлев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – № 1. – С. 129–138.
4. Б. Дикке // З турботою про жінку. — 2013. — № 2. — С. 35-39.
5. Мирович Е. Современные аспекты проблемы генитального пролапса / Е. Мирович // З турботою про жінку. — 2012. — № 8. — С. 39-43.
6. Мороз, Н. В. УЗИ в оценке тазового dna / Н. В. Мороз // Акушерство и гинекология. Вестник ВГМУ. Т. 14, № 2. С. 31–38.
7. Отягощенная родословная у женщин с опущением и выпадением органов малого таза / П. Н. Веропотвелян [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2014. — № 4. — С. 136-148.
8. Пушкарь Д. Ю. Тазовый пролапс / Д. Ю. Пушкарь, М. Ю. Гвоздев, В. А. Малхасян // Урология. — 2011. — № 1. — С. 59-63.
9. Результаты обследования женщин с пролапсом половых органов и стрессовым недержанием мочи с применением модифицированного комбинированного уродинамического исследования / Ю. П. Серняк [и др.] // Здоровье мужчины. — 2014. — № 2. — С. 83-85.
10. Ретроспективний аналіз досвіду лікування генітального пролапсу у жінок в умовах багатопрофільної університетської клініки / О. В.

- Лук'янчук [и др.] // Одеський медичний журнал. — 2013. — N 1. — С. 60-63. — Біблиогр.: с.62-63.
11. Тарабанова О.В. Ефективность реконструктивных операций на тазовом дне у гинекологических больных / О.В. Тарабанова, А.Н. Григорова, Е.В. Белохвостикова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. 60. — № 1. — С. 78–82.
12. Хирургическая коррекция пролапса гениталий / Ю. К. Памфамиров [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины.-2011.- № 2. — С. 74-76.
13. Betschart C. et all/Management of apical compartment prolapse (uterine and vault prolapse): A FIGO Working Group report./Neurourol Urodyn. 2015 Oct 20.
14. Culligan PJ / Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. // Obstet Gynecol. 2012 Apr;119(4):852-60.
15. Ding J, et all. / Changes in Prolapse and Urinary Symptoms After Successful Fitting of a Ring Pessary With Support in Women With Advanced Pelvic Organ Prolapse: A Prospective Study. // Urology. 2016 Jan; 87:70-5.
16. Due U et all / Lifestyle advice with or without pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse: a randomized controlled trial // Int Urogynecol J. 2016 Apr; 27(4):555-63.
17. Fabiola K. Alves et all / A pelvic floor muscle training program in postmenopausal women: A randomized controlled trial // MATURITAS the European Menopause Journal 2015 Jun. 81(2):300-305.
18. Griebling TL / Vaginal pessaries for treatment of pelvic organ prolapse in elderly women. // Curr Opin Urol. 2016 Mar; 26(2):201-6.
19. Hagen S et all / Individualised pelvic floor muscle training in women with pelvic organ prolapse (POPPY): a multicentre randomised controlled trial. // Lancet. 2014 Mar 1; 383 (9919): 796-806.
20. Heribson GP, Dean N. / Weighted vaginal cones for urinary incontinence. // Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 8; 7.
21. Kakos AB et all / Quality of information on pelvic organ prolapse on the Internet // Int Urogynecol J. 2015 Apr; 26(4):551-5.
22. Lamin E et all/ Pelvic Floor Muscle Training: Underutilization in the USA. // Curr Urol Rep. 2016 Feb; 17(2):10.
23. Lekskulchai O, Wanichsetakul P. / Factors Affecting Successfulness of Vaginal Pessary Use for the Treatment of Pelvic Organ Prolapse. // J Med Assoc Thai. 2015 Apr; 98 Suppl 3:S115-20.
24. Lee JB, Choi SY / Effects of Electric Stimulation and Biofeedback for Pelvic Floor Muscle Exercise in Women with Vaginal Rejuvenation Women // J Korean Acad Nurs. 2015 Oct;45(5):713-22.
25. Li C et all / The efficacy of pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis // Int Urogynecol J. 2015 Sep 25.
26. Manchana T / Ring pessary for all pelvic organ prolapse. // Arch Gynecol Obstet. 2011 Aug; 284(2):391-5.
27. Nemeth Z, Nagy S, Ott J. / The cube pessary: an underestimated treatment option for pelvic organ prolapse? Subjective 1-year outcomes // Int Urogynecol J. 2013 Oct; 24(10):1695-701.
28. Oliver R, Thakar R, Sultan AH. / The history and usage of the vaginal pessary: a review. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Jun; 156(2):125-30.
29. Robert M et all. / Technical update on pessary use // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2013 Jul; 35(7):664-74.
30. Sangsawang B et all / Is a 6-week supervised pelvic floor muscle exercise program effective in preventing stress urinary incontinence in late pregnancy in primigravid women?: a randomized controlled trial.// Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Feb;197:103-10.
31. Sun Z. et all. / Postpartum pelvic floor rehabilitation on prevention of female pelvic floor dysfunction: a multicenter prospective randomized controlled study // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2015 Jun;50(6):420-7.
32. Starr JA, Drobis EZ, Cornelius C. / Pelvic Floor Biofeedback via a Smart Phone App for Treatment Of Stress Urinary Incontinence. // Urol Nurs. 2016 Mar-Apr;36(2):88-91, 97.
33. Thiagamoorthy G et all / Management of prolapse in older women // Post Reprod Health. 2014 Mar 13;20(1):30-35.
34. Thubert T, Bakker E, Fritel X. / Pelvic floor muscle training and pelvic floor disorders in women // Gynecol Obstet Fertil. 2015 May;43(5):389-94.
35. Urogynecologic Surgical Mesh: Update on the Safety and Effectiveness of Transvaginal Placement for Pelvic Organ Prolapse / FDA July 2011.
36. Van Geelen JM, Dwyer PL. / Where to for pelvic organ prolapse treatment after the FDA pronouncements? A systematic review of the recent literature. // Int Urogynecol J. 2013 May; 24(5):707-18.
37. Yang JF et all / Clinical study on silicone pessary in the treatment of pelvic organ prolapse // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2012 Jul; 47(7):487-91.

Bushuyeva O.V.

Assistant of the Department of Family Medicine

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

NEW FACTORS OF DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

Abstract. The objective of the study was to investigate the possible role of the rs759853 and rs9640883 polymorphisms of the AKR1B1 gene by comparing the distribution of genotypes and alleles in the control group and in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy (DR). A total of 302 patients were involved in this study, where 98 patients were in the control group; Group 1 – 76 patients with type 2 diabetes mellitus showing no visible changes in the fundus; Group 2 – 64 patients with non-proliferative DR and Group 3 – 64 patients with proliferative DR. The analysis of polymorphic loci was performed using unified TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific test systems (USA). Statistical analysis of the results of studies was performed using SPSS 11.0, Medstat, MedCalc (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2013).

It was determined that there was a significant increase in the frequency of the G/A heterozygote of the rs759853 polymorphism in type 2 diabetes mellitus as compared to the control group, whereas the development of DR was associated with an increase in the frequency of the mutant A/A homozygote, especially in proliferative DR. In case of progressive DR, a significant decrease in the G allele frequency and an increase in the A allele frequency of the rs759853 polymorphism of the AKR1B1 gene were detected. In case of progressive DR, there were also found an increase in the G allele frequency and a decrease in the A allele frequency of the rs9640883 of the AKR1B1 gene. The homozygous genotype of the mutant A/A allele of the rs9640883 polymorphism was not detected in patients with DR at all, and this justified the idea of the protective effect of the minor A allele in the development of DR.

The study showed the role of the rs759853 and rs9640883 polymorphisms of the AKR1B1 gene. The main factors contributing to the progression of DR included the increased frequency of the A allele of rs759853 and G allele of rs9640883; the protective role was played by the A allele and A/A genotype of rs9640883.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, rs759853, rs9640883, AKR1B1.

INTRODUCTION. Genetic factors play a significant role in the development of diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) [1-4]. According to latest data, genetic factors account for up to 50% of the risk of developing the DR. These factors can be considered as essential factors leading to complications of DM, in particular, DR [5, 6]. A number of studies have shown the influence of heredity on the development of DR in various populations, regardless of the level of hyperglycemia and associated environmental risk factors [7, 8].

The pathogenesis of DR involves many factors and, first of all, metabolic disorders: carbohydrate, lipid, protein and electrolyte metabolism disorders. Chronic hyperglycemia activates the polyol pathway of glucose metabolism thereby stimulating the accumulation of sorbitol and fructose in cells. In the absence of hyperglycemia, the conversion of glucose to sorbitol does not exceed 1%, while this indicator increases to 7-8% in type 2 DM. A key enzyme of the polyol pathway is aldose reductase converting glucose to sorbitol. Activation of this enzyme causes disorders in intracellular homeostasis, since the end products of glucose metabolism via the sorbitol pathway (sorbitol and fructose) do not penetrate the cell membrane and accumulate in cells, causing swelling and leading to cell death through osmotic lysis [8, 9]. Thus, the research into the influence of genetic polymorphisms (rs759853 and rs9640883 of the AKR1B1 gene) affecting the aldose reductase activity is relevant and up-to-date.

Objective of the study: to investigate the possible role of the rs759853 and rs9640883 polymorphisms of the AKR1B1 gene by comparing the distribution of

genotypes and alleles in the control group and in patients with type 2 DM and DR.

MATERIAL AND METHODS. The study was conducted at the Department of Ophthalmology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The control group consisted of 98 patients having neither type 2 DM nor any other ophthalmic diseases. The first group included 76 patients with stage 1 DR (no visible changes in the fundus). The second group consisted of 64 patients diagnosed with non-proliferative DR (NPDR), and the third group included 64 patients diagnosed with proliferative DR (PDR). The ophthalmological examinations included general examination and biomicroscopy of the protective apparatus, anterior and posterior eye segments with a slit lamp (Haag-Streit BQ 900, Swiss) and biomicroscopy lense (Super Pupil XL, Volk Optical, USA).

Polymorphic DNA loci were analyzed using unified TaqMan Mutation Detection Assays Thermo Fisher Scientific test systems (USA). The rs759853 polymorphism of the AKR1B1 gene is located in Chr. 7:134143958 as per NCBI Build 37. This polymorphism is a G-to-A simple nucleotide substitution in an intron of the AKR1B1 gene (NM_001628.2: c.-144 C>T). Here G is an ancestral allele, A is a minor allele with minor allele frequency = 0.2768 according to MAF Source: 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org/>). The rs9640883 polymorphism of the AKR1B1 gene is located in Chr.7:134116633 as per NCBI Build 37. This polymorphism is a G-to-A simple nucleotide substitution in an intron of the AKR1B1 gene

(XR_928003.1: n.94+433 C>T). Here G is an ancestral allele, A is a minor allele with minor allele frequency = 0.2853 according to MAF Source: 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org/>). Statistical analysis of the results of studies was performed using SPSS 11.0, Medstat (Yu.Ye. Liakh. V.H. Guryanov), and MedCalc (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2013). A P value of <0.05 was considered statistically significant in all analyses.

RESULTS AND DISCUSSION. The G/G genotype of the rs759853 polymorphism prevailed in patients of the control group (47.6%) (Fig. 1). Its frequency decreased in the presence of type 2 DM (13.1% – Group 1; 28.1% – Group 2 and 21.9% – Group 3; pFet <0.05 in all cases). Therefore, one might have argued that in type 2 DM there was a redistribution of the frequency of the ancestral genotype toward a significant decrease, which was maximally expressed in Group 1 (3.6 times).

Fig. 1. Distribution of genotypes and alleles of the rs759853 polymorphism of the AKR1B1 gene by groups of patients (as a percentage of the number of people in this group)

*Remark: * – significance of frequency differences between groups determined by Fisher's exact test (pFet <0.05).*

The frequency of heterozygous G/A genotype was higher in patient of Group 1 as compared to the control group: 81.6% versus 42.1% (pFet <0.05). The frequency of G/A genotype distribution in patients of Group 2 and 3 did not differ as compared to the control group (37.5% in both groups versus 42.1% in the control group). That is, the level of heterozygosity in type 2 DM without signs of retinopathy significantly increased (1.9 times), whereas there was no difference as compared to the control group in the presence of DR.

The distribution analysis of the minor and, on the basis of genetic events, mutant A/A genotype showed the following results. The frequency of the mutant genotype was significantly higher in the DR groups as compared to the control group: 34.4% in Group 2 and 40.6% in Group 3 versus 10.3% in control group. This means that the frequency of the mutant A/A homozygote increases significantly in the presence of

DR (3.3 times in NPDR and, to a greater extent, 3.9 times in PDR).

Thus, the increased frequency of heterozygotes was associated with the development of type 2 DM without retinopathy, whereas the increased frequency of mutant homozygote was associated with the development of DR and, to a greater extent, with its proliferative type.

The frequency of the ancestral G allele of the rs759853 polymorphism in patients of the control group was 68.7% (see Fig. 1). This allele showed a tendency to decrease in patients of the examined groups: 53.9% – Group 1; 46.9% – Group 2; 40.2% – Group 3 (pFet <0.05 in all cases). Therefore, one might have argued that the progression of DR decreased the frequency of the ancestral G allele with a minimum value in patients with PDR (1.7 lower as compared to the control group). On the contrary, the frequency of the mutant A allele increased significantly as compared to the control group (31.3%) and reached: 46.1% – Group 1; 53.1% – Group 2 and 59.8% – Group 3 (pFet <0.05 in all cases). The maximum value was also found in patients with PDR (1.9 times higher as compared to the control group).

In view of this, patients with increasing severity of the pathological process and progression of DR showed a clear pattern – a decrease in the frequency of the ancestral G allele and an increase in the frequency of the mutant A allele of the rs759853 polymorphism of the AKR1B1 gene.

Figure 2 presents data on another rs9640883 polymorphism of the AKR1B1 gene. The ancestral G/G homozygote of the rs9640883 polymorphism was found in almost half of patients of the control group (45.8%). Patients from all groups showed the increased frequency of this genotype, which was statistically significant. For instance, its frequency in Group 1 was 63.1% (1.4 times increased as compared to the control group), in Group 2 – 75.0% (1.6 times increased), in Group 3 – 68.8% (1.5 times increased; pFet <0.05 in all cases). That is, the frequency of the ancestral G/G genotype was significantly increased in type 2 DM (1.4–1.6 times).

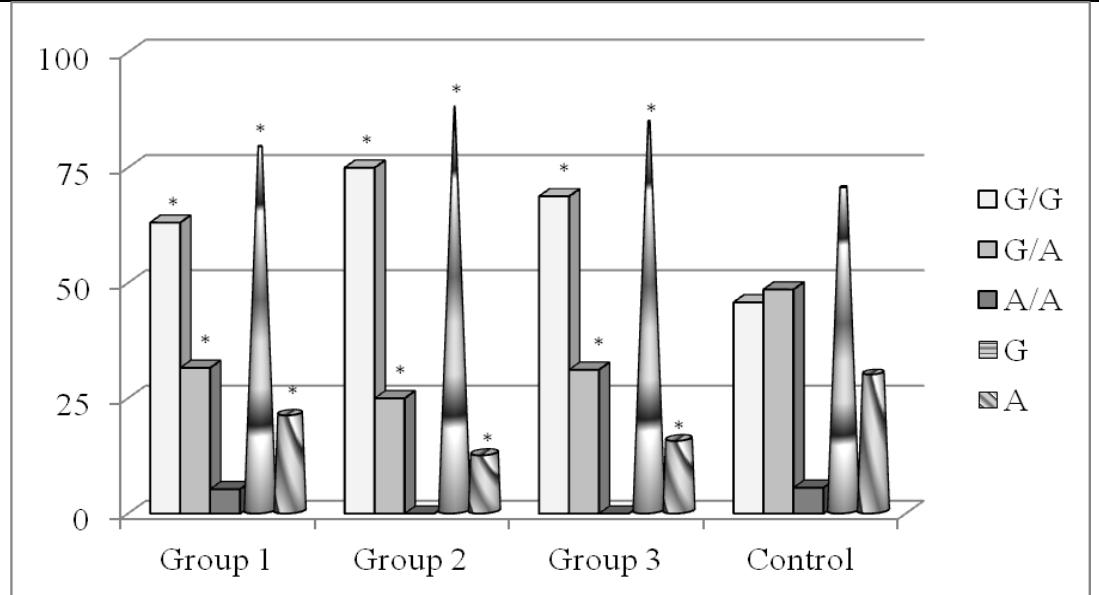


Fig. 2. Distribution of genotypes and alleles of the rs9640883 polymorphism of the AKR1B1 gene by groups of patients (as a percentage of the number of people in this group)

Remark: * – significance of frequency differences between groups determined by Fisher's exact test ($pFet < 0.05$)

The frequency of the heterozygous G/A genotype was statistically significantly lower in all patient groups as compared to the control group: 1.5–1.9 times ($pFet < 0.05$ in all cases). Therefore, the level of heterozygosity in type 2 DM was significantly decreased. The minor A/A genotype frequency of this polymorphism was quite low in the control group (5.6%); in Group 1, it was not statistically significantly different from those in the control group (5.6% and 5.3%, respectively), whereas no cases of homozygous genotype of minor allele were found in groups of patients with DR (n=128). That is, it can be assumed that there is a protective effect against the development of DR of A/A homozygous carrier state of this polymorphism.

The frequency of the ancestral G allele of the rs9640883 polymorphism was 70.1% in the control group. At the same time this allele showed a tendency

to increase in patients of the examined groups: 78.9% – Group 1; 87.5% – Group 2 and 84.4% – Group 3 ($pFet < 0.05$ in all cases). The mutant A allele frequency was statistically significantly decreased as compared to the control group (29.9%) and reached: 21.1% – Group 1; 12.5% – Group 2 and 15.6% – Group 3.

Thus, patients with increasing severity of the pathological process and progression of DR showed a clear pattern – an increase in the frequency of the ancestral G allele and a decrease in the frequency of the mutant A allele of the rs9640883 polymorphism of the AKR1B1 gene. Taking into account the fact that the homozygous genotype of the mutant A/A allele was not detected in patients with DR at all, one could justify the idea that the minor A allele has a protective effect in these cases.

Figure 3 presents the comparative analysis of the (A) minor alleles frequency for both polymorphisms.

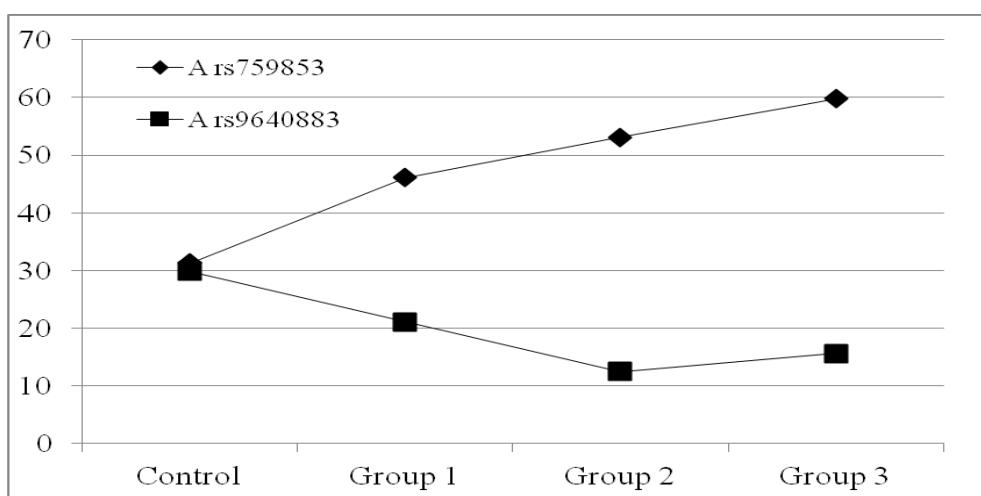


Fig. 3. Comparative dynamics of the (A) minor alleles frequency of the rs759853 and rs9640883 polymorphisms of the AKR1B1 gene

Remark: * – significance of frequency differences between the control group and the examined groups determined by Fisher's exact test ($pFet < 0.05$ for all observations)

Both alleles in the control group had approximately the same frequency: 31.3% for the rs759853 polymorphism and 29.9% for the rs9640883 polymorphism. With increasing severity of pathological processes in DM without retinopathy (o NPDR, o PDR), the frequency of the minor allele of the rs759853 polymorphism gradually increased (to a maximum of PDR-59.8%). This made it possible to consider it as a marker of the severity of the pathological process and, at the same time, highlighted its role as a causative factor in the development of eye lesions in type 2 DM.

The A allele frequency of the rs9640883 polymorphism, on the contrary, gradually decreased (to a minimum of 12.5% in NPDR and 15.6% in PDR). That means that this allele can be regarded as protective factor in the development of pathological processes. It is proved by the fact of absence of homozygotes of the minor A/A allele of the rs9640883 polymorphism in all patients with DR (in this study - 128 people).

CONCLUSIONS. The increased G/A heterozygote frequency of the rs759853 polymorphism was associated with the development of type 2 DM without retinopathy; the increased frequency of the mutant A/A homozygote was associated with the development of DR, and, to a greater extent, its proliferative type. In general, patients with increasing severity of the pathological process and progression of DR showed a clear pattern - a decrease in the frequency of the ancestral G allele and an increase in the frequency of the mutant A allele of the rs759853 polymorphism of the AKR1B1 gene, which could be considered a risk factor for the development of DR.

Patients with increasing severity of the pathological process and progression of DR showed a clear pattern - an increase in the frequency of the ancestral G allele and a decrease in the frequency of the mutant A allele of the rs9640883 polymorphism of the

AKR1B1 gene. The homozygous genotype of the mutant A/A allele was not detected in patients with DR at all, and this justified the idea of the protective effect of the minor A allele in the development of DR.

REFERENCES

- Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2009 Sep;58(9):213747.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007 Feb 22;445(7130):881-5.
- Hallman DM, Huber JC Jr, Gonzalez VH, et al. Familial aggregation of severity of diabetic retinopathy in Mexican Americans from Starr County, Texas. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1163-8.
- Liew G, Klein R, Wong TY. The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2009 Spring;49(2):35-52.
- Pankiv VI. Sympozium N162 "Tsukrovyyi diabet: diahnostichni kryterii, etiolohiia i patohenez [Symposium No 162 "Diabetes mellitus: diagnostic criteria, etiology and pathogenesis"]. Mizhnarodnyi Endokrynolohichnyi Zhurnal. 2013;8:53-64. [Ukrainian].
- Cho H, Sobrin L. Genetics of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2014 Aug;14(8):515.
- Hietala K, Forsblom C, Summanen P, et al. Heritability of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2008 Aug;57(8):2176-2180.
- Zhang X, Gao Y, Zhou Z, et al. Familial clustering of diabetic retinopathy in Chongqing, China, Type 2 Diabetic Patients. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(5):911918.
- Suzen S, Buyukbingol E. Recent studies of aldose reductase enzyme inhibition for diabetic complications. *Curr Med Chem*. 2003 Aug;10(15):1329-52.

Voitiv Ya. Yu.

*PhD, Associate Professor Department of Surgery and Transplantology,
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,*

Kyiv, Ukraine

Ali Dzhemiliev

*General surgery resident
Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology*

CONNECTIVE TISSUE PATHOLOGY AS A RISK FACTOR FOR INTESTINAL FISTULA DEVELOPMENT

Summary. Retro- and prospective trial was based on data about 30 patients, suffering intestinal fistulas, who were treated in the Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology during 2016-2019. There was revealed that the most informative phenotypical markers of undifferentiated dysplasia of the connective tissue (UDCT) in patients with intestinal fistulas are visceral (83,3%), vascular (70%), arrhythmic (70%) pathologies. It is established that a direct correlation between the level of biochemical markers of the collagen biodegradation and the UDCT degree may be applied for prognostication of development and course of complications in patients, suffering entero- coloutaneous fistulas. The presence of connective tissue dysplasia in patients with intestinal fistulas was proved to be the aggravating comorbidity factor, that is difficult to treat and is accompanied by high mortality rates.

Severe degree of UDCT in the patients, intestinal fistulas, constitutes unfavorable prognostic sign and enhances the mortality by 62.5%. The presence of UDCT in the patients with intestinal fistulas is an aggravating

comorbid factor that is difficult to be treated and accompanied by high rates of mortality, which must be taken into account, choosing the adequate surgical tactics and complex pathogenetically substantiated treatment.

Key words: undifferentiated dysplasia of connective tissue, intestinal fistula, phenotypic and biochemical markers, diagnostic criteria, comorbid factor.

Formulation of the problem. Despite the improvement of existing techniques and the development of new surgical technologies, intestinal fistulas are serious complications that are a real threat to the life of the patient. The lack of a single classification, a clear algorithm for surgical treatment and the diversity of the pathological process creates major problems for both the surgeon and the patient. So far, there is no single point of view in the surgical community regarding the causes of intestinal fistulas development and surgical tactics in the development of these complications.

Analysis of recent research and publications.

The incidence of the intestinal fistulas are 1-2% of all abdominal operations, but they create many problems both from the surgical point of view and treatment of the patient [1].

There is still no single generally accepted classification of intestinal fistulas. Practicing surgeons use classic classifications created by Oppel (1927), P.D. Kolchenogov (1957), T.P. Makarenko, A.V. Bogdanova (1986).

A simple and convenient classification based on anatomical, functional (flow rate in ml/day) and etiological characteristics of the intestinal fistulas [2,3] is often found in English sources.

Postoperative intestinal fistulas account for 75-85% of all intestinal fistulas. Postoperative complications in the form of fistulas often develop after oncological surgeries, surgeries for inflammatory bowel disease and acute intestinal obstruction [4].

According to the literature, small intestinal fistulas open into the free abdominal cavity in 29-32%, through the abscess cavity in 24.3% of cases, through the eventrated wound - 9.3% [5]. Mortality in the development of intestinal fistulas in the early postoperative period is 16.5-57.5%, in the acute period (unformed intestinal fistulas) - 20.0-80.0%, with high intestinal fistulas - 82-90% [6]. The main causes of death are progressive peritonitis, sepsis, intoxication, malnutrition, fluid and electrolyte abnormalities, hepatic and renal failure, intestinal insufficiency [7]. Despite improvements in nutritional and metabolic support, antimicrobial therapy, improved wound care, improved surgical techniques, the mortality rate remains extremely high [3,5].

Therefore, the main two pathogenetic directions can be distinguished in the mechanism of development and progression of intestinal fistulas: 1) peritonitis, sepsis, intoxication, which require maximum mobilization of organism resources; 2) the fistula itself, which causes not only rapid loss of energy and nutrients due to malnutrition, but also makes it impossible to adequately replenish them due to impaired enteral nutrition and development of intestinal insufficiency.

Highlighting previously unresolved parts of a common problem.

In domestic and foreign sources, there are a small number of publications about the role of the pathology of connective tissue metabolism in the development of intestinal fistulas.

The prevalence of UDCT is controversial, which is related to different classification and diagnostic approaches. Several authors note that the prevalence of connective tissue dysplasia correlates with the frequency of major socially significant non-infectious diseases and ranges from 20 to 80% according to various literature [8].

Objective. Improving the results of treatment of patients with intestinal fistulas by determining the role of undifferentiated dysplasia of the connective tissue in the development of these complications, assessing the prevalence and development of informative criteria for the diagnosis of dysplasia of the connective tissue.

Material and methods. A retro- and prospective trial was based on data about 30 patients, suffering intestinal fistulas, who were treated at the Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology during 2016-2019 and 20 practically healthy people (control group) who are comparable in age and gender with the subjects. 26 patients were referred from the surgical departments of other Ukrainian hospitals, in 4 patients fistulas appeared after operations performed in our clinic. Of the 30 patients in the experimental group, men were 18, women were 12. The age of patients was from 26 to 68 years, the average age was 49.3 ± 7.18 years. All patients underwent a comprehensive examination, including general clinical, special laboratory and instrumental methods of examination. Special laboratory studies included serum procalcitonin and C-reactive protein. Serum hydroxyproline content was measured for connective tissue metabolism evaluation. The study of hydroxyproline metabolism was performed after Bergman and Loxley (1969). The level of glycosaminoglycans in the urine was determined using the method of precipitation in terms of grams of creatinine (1991). Material sampling (blood, urine) in the study group was performed after the elimination of peritonitis, in the absence of evidence of a systemic inflammatory reaction, which was quantified by procalcitonin and C-reactive protein levels. The statistical analysis of the survey results was performed using Microsoft® Office Excel (2017) spreadsheets and the statistical processing program Statgraphics Professional 16.0.03. To test the hypothesis of equality of averages, the Student's t-test for normally distributed samples and the Wilcoxon-Mann-Whitney test were used for samples whose distribution was different from normal. Checking the law of sampling for normality was performed using the Shapiro-Wilk test. The statistical dependence between the values was checked using Spearman's rank correlation coefficient.

Presenting the main material. In the study group of patients with intestinal fistulas treated in our clinic, the vast majority of patients (86.6%) had operated in other medical institutions of Ukraine, who were admitted to the Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology to determine the tactics and further surgical treatment. After urgent surgeries for acute intestinal obstruction and generalized peritonitis, intestinal fistulas occurred in 15 patients. In 46% of cases (7 out of 15), fistulas developed due to the anastomotic failure and mechanical damage of the intestinal wall during viscerolysis. In other cases, no compelling reasons were identified. After planned operations on the hollow viscera, fistulas occurred in 8 cases, the main reason was the anastomotic failure. In 2 cases, fistulas occurred in patients with giant recurrent ventral hernias (strangulation of intestine in the hernial sac - 1 case, bowel fixation to the mesh graft - 1 case); 2 colonic fistulas in patients with destructive pancreatitis (pressure sores from drainage - 2 cases);

damage of the duodenum during right-sided nephrectomy - 1 case, perforation of the colonic diverticula - 2 cases.

Exclusion criteria from the study group were fistulas in patients with ulcerative colitis (4), Crohn's disease (3), and radiation-induced intestinal fistulas (3). Somatic status of patients and operative risk were assessed by ASA physical status classification system: 21 patients were classified as ASA III, and 9 patients were ASA IV. After additional examination and preoperative preparation, mostly reconstructive surgical interventions were performed in the gastrointestinal surgery department. At high fistulas, the possibilities of endoscopic techniques were actively used: stenting, clipping, EndoVac vacuum therapy.

In the examined patients with the anastomotic failure of the hollow viscera, signs of UDCT were found in 27 (90%) patients. The following phenotypic pathologies of UDCT were most commonly encountered (Figure 1).

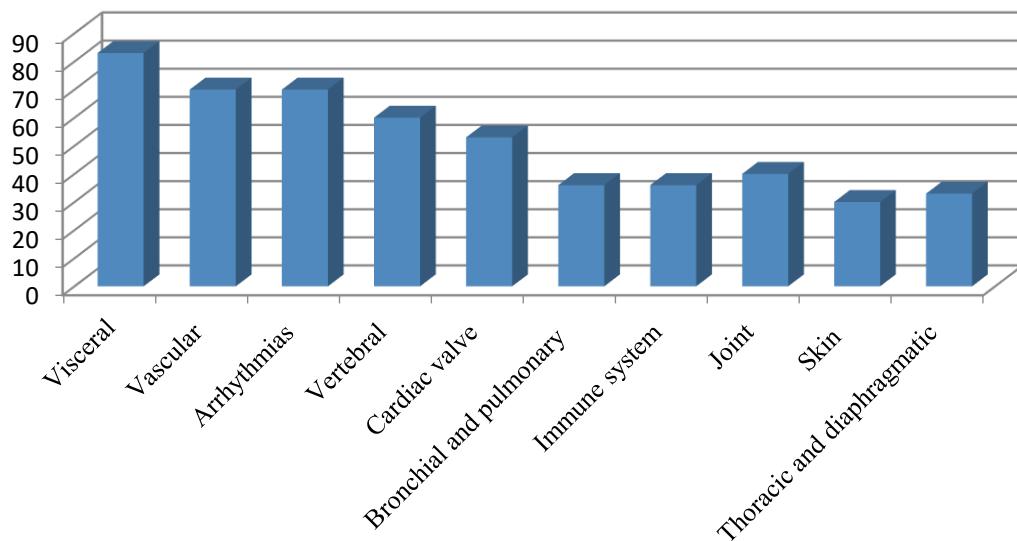


Diagram 1. Phenotypic pathologies of UDCT in patients with intestinal fistulas (%)

1. Visceral pathology (digestive and pelvic viscera ptosis, nephroptosis, dyskinesia of hollow viscera, gastroesophageal and duodenogastric reflux, sphincter insufficiency, esophageal diverticula, hiatal hernia, ventral hernia, rectal prolapse; ptosis, prolapse of reproductive organs in women) - 25 patients (83.3%);
2. Vascular pathology (damage of elastic, muscular and mixed types of arteries: aneurysms, pathological arterial tortuosity; venous damage: pathological tortuosity, varicose veins of upper and lower extremities, hemorrhoids, esophageal varices, varicocele; telangiectasias)- 21 patients (70%);
3. Arrhythmias (ventricular extrasystoles of different degrees; atrial extrasystoles; paroxysmal tachyarrhythmias; pacemaker migration; atrioventricular and ventricular block; long QT syndrome) - 21 patients (70%);
4. Vertebral pathology (vertebral osteochondrosis and instability, vertebral hernia, vertebrobasilar insufficiency; spondylolisthesis) - 18 patients (60%);
5. Cardiac valve pathology (isolated and combined prolapse of cardiac valves, myxomatous mitral valve degeneration) - 16 patients (53.3%);
6. Joint pathology (joint hypermobility according to Beighton Scoring, clubfoot, flatfoot) - 12 patients (40%);
7. Bronchial and pulmonary pathology (tracheobronchial dyskinesia, tracheobronchomegaly, ventilation impairment: obstructive, restrictive, mixed) - 11 patients (36.6%);
8. Immune system pathology (allergic syndrome, syndrome of immunodeficiency, autoimmune syndrome) - 11 patients (36.6%);
9. Thoracic and diaphragmatic pathology (asthenic thorax, deformity of the thorax, vertebral deformity, diaphragmatic location and excursion) - 10 cases (33.3%);
10. Skin pathology (thin, vulnerable skin, atrophic striae, increased skin extensibility, hypertrophic and keloid scars) - 9 cases (30%).

UDCT was diagnosed by a well-established technique (utility model patent No. 120158 UA), which includes evaluation of the most informative phenotypic, visceral and ultrasonographic signs of connective tissue pathology [11].

The degree of dysplasia was evaluated according to the original clinical screening scale, based on the table of criteria for the severity of connective tissue dysplasia according to T.Y. Smolnova (2003). Evaluated phenotypic and visceral signs of connective tissue pathology were divided into small (1 point),

medium (2 points) and large (3 points). A score of up to 8 corresponds to a mild UDCT; from 9 to 16 – moderate UDCT; from 17 and more – severe UDCT [9].

Investigation of the phenotypic traits of UDCT in the group of patients with anastomotic failure showed (diagram 2) that 5 patients (16.6%) had a mild degree of UDCT, 12 (40%) had a moderate and, accordingly, 10 patients (33.3%) revealed a severe degree of UDCT. In 3 patients (10%) signs of connective tissue pathology were not detected.

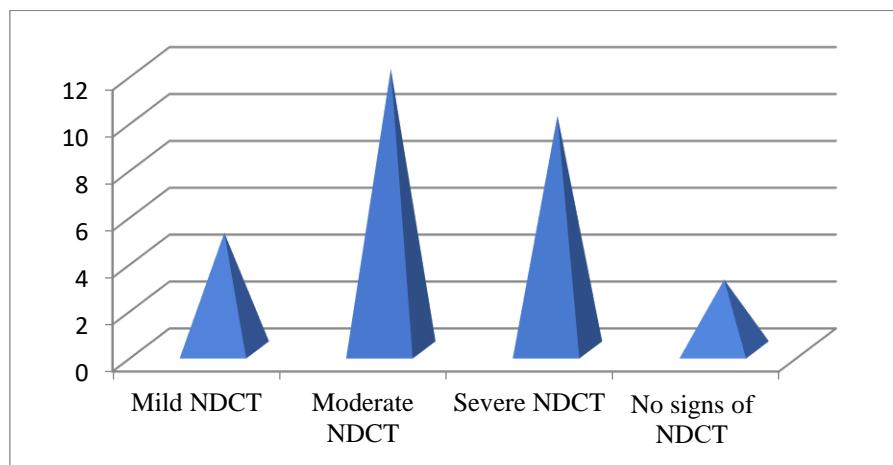


Diagram 2. The severity of UDCT in patients with intestinal fistulas

The level of serum hydroxyproline in the group of patients without phenotypic signs of dysplasia was $37.4 \pm 4.7 \text{ } \mu\text{mol/l}$, which is 76% higher than the control group ($21.2 \pm 0.8 \text{ } \mu\text{mol/l}$) (Table 1). These changes are apparently due to increased proteolytic activity in patients with intestinal fistulas and anastomotic failure. This confirms the data of several authors that in patients with intestinal fistulas persistent mismatch in the system of proteinase-protease inhibitors of the plasma developed. Hyperactivation of the proteolytic systems of the body amid the reduction of inhibitory potential is

regarded as one of the key pathogenetic links of endogenous intoxication.

When studying the dynamics of changes in serum hydroxyproline levels, it was found that the increase in collagenolytic activity of glycosaminoglycans and free hydroxyproline had a direct correlation with the severity of UDCT. Thus, at mild UDCT level, serum hydroxyproline level was $(48.2 \pm 2.6) \text{ } \mu\text{mol/l}$, moderate UDCT $(75.1 \pm 3.6) \text{ } \mu\text{mol/l}$ and severe UDCT $(114.3 \pm 3.9) \text{ } \mu\text{mol/l}$, which is 5.5 times higher than the control group and 3 times higher than patients with intestinal fistulas without clinical signs of dysplasia.

Table 1

Dynamics of some indicators of connective tissue metabolism in patients with intestinal fistulas depending on the severity of UDCT (M±m)

Survey groups	Severity of UDCT	Free serum hydroxyproline ($\mu\text{mol/l}$)	Glycosaminoglycans in the urine ($\mu\text{mol/l}$)
Experimental group (n=30)	mild (n=5)	$48.2 \pm 2.6^*$	$76.18 \pm 4.8^{**}$
	moderate (n=12)	$75.1 \pm 3.6^{**}$	$111.62 \pm 5.5^{**}$
	severe (n=10)	$114.3 \pm 3.9^{**}$	$129.86 \pm 8.4^{**}$
	No signs of UDCT (n=3)	$37.4 \pm 4.7^*$	$61.32 \pm 4.1^*$
Control group (n=20)		21.2 ± 0.8	44.68 ± 1.8

Note: only statistically significant differences are given (* p <0.05; ** p <0.01).

The study of the dynamics of changes in the level of glycosaminoglycans in the urine also revealed a direct correlation with the severity of UDCT. Thus, with a mild degree of UDCT, the level of glycosaminoglycans was $76.18 \pm 4.8 \text{ } \mu\text{mol/l}$, which is probably almost twice the level of the control group (44.68 ± 1.8). With a moderate degree of $111.62 \pm 5.5 \text{ } \mu\text{mol/l}$

and a severe degree of $129.86 \pm 8.4 \text{ } \mu\text{mol/l}$, which is almost 3 times higher than the control group and more than twice the rates of patients with intestinal fistulas without clinical signs of dysplasia.

Therefore, a direct correlation of the level of biochemical markers of collagen biodegradation and the severity of UDCT which diagnosis based on

phenotypic, visceral manifestations and instrumental examinations, can serve as an informative diagnostic criterion for UDCT and can be used to predict the development and course of complications in patients with intestinal fistulas.

Analysis of patients with varying severity of UDCT indicates that the severity of dysplasia was correlated with the severity and duration of the underlying disease. Thus, in the group with moderate (25.12 ± 3.49 days) and severe dysplasia (28.19 ± 4.06 days), the mean length of hospital stay exceeded the indices of groups without signs of dysplasia (15.43 ± 2.17) and with mild dysplasia (18.34 ± 2.9).

The overall mortality rate in the study group ($n = 30$) was 10%, which is slightly lower than the literature data - 16.5-57.5% [6].

In the group of patients with a moderate degree of dysplasia, 1 lethal event (8.3%) was recorded. In the group of patients with severe dysplasia were 2 lethal cases, which is 20%. It should be noted that in 4 patients with grade 4 ASA and a moderate degree of dysplasia 1 lethal event - 25% recorded, which almost corresponds to the literature data (22-30%) [6]. In patients (5) with a similar grade 4 ASA in the group with severe dysplasia, the mortality rate was 40%, which is almost twice as high.

This suggests that a severe degree of connective tissue dysplasia in patients with intestinal fistulas and the same somatic status (ASA 4) is an unfavorable prognostic sign and 1.6 times (62.5%) increases the incidence of lethal cases.

Thus, studies have shown that the presence of connective tissue dysplasia in patients with intestinal fistulas is an aggravating comorbid factor, which is difficult to treat and is accompanied by high mortality rates. The presence of UDCT signs in such patients should be considered in the choice of surgical tactics and complex pathogenetically substantiated treatment.

Conclusions and suggestions.

1. The most informative phenotypic hallmarks of UDCT in patients with anastomotic failure: visceral (83.3%), vascular (70%), arrhythmic (70%) pathologies.

2. The presence of connective tissue dysplasia in patients with intestinal fistulas is an aggravating comorbid factor, which must be considered when choosing adequate surgical tactics and complex pathogenetically substantiated treatment.

3. Severe connective tissue dysplasia in patients with intestinal fistulas is an unfavorable prognostic sign and 1.6 times (62.5%) increases the incidence of lethal cases.

References:

1. Schechter WP, Hirshberg A, Chang DS, et al. Enteric fistulas: principles of management. *J Am Coll Surg.* 2009;209:484-91.
2. Teixeira PGR, Inaba K, Dubose J, Salim A, Brown C, Rhee P, et al. Enterocutaneous fistula complicating trauma laparotomy: A major resource burden. *Am Surg.* 2009;75(1):30-32.
3. Fischer JE. The pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *World J Surg.* 1983;7:446-50.;
4. Surgical treatment—evidence-based and problem-oriented Edited by Rene G. Holzheimer, John A. Mannick, München, Germany: W. Zuckschwerdt Verlag Munchen, 2001. 843 p.
5. Whelan J, Ivatury R. Enterocutaneous fistulas: an overview. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2011;37(3):251-258. doi: 10.1007/s00068-011-0097-2.
6. Williams LJ, Zolfaghari S, Boushey RP. Complications of Enterocutaneous Fistulas and Their Management. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010;23(3):209-220. doi: 10.1055/s-0030-1263062 .
7. Lloyd D, Gabe S, Windsor A. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *Br J Surg.* 2006;93(9):1045-1055. doi: 10.1002/bjs.5396.
8. Nechaeva HY, Martynov AY. Dysplazyia soedinytelnoi tkany: sovremennye podkhody k dyahnostike y lecheniyu. Stavropol: MYA; 2017. 399 p. [In Russian].
9. Usenko OYu, Voitiv Ya.Yu. Chastota ta kryterii diahnostyky nediferentsiiovanoj dysplazii spoluchnoi tkany u khvorykh khirurhichnoho statsionaru. *Klinichna khirurhiia.* 2017; 10: 5-7. [In Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.10.05>.
10. Patent of Ukraine No. 120158 UA, IPC A61B 8/12 (2017) The method for the diagnosis of undifferentiated dysplasia of the connective tissue / Usenko O.Yu., Voitiv Y.Yu., Shcherbina S.I.; No. u2017 03889; declared 04/20/2017; publ. 10/25/2017, Bull.№20, 2017.

Геглюк О.М.

асpirant кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології
Харківської медичної академії післядипломної освіти

ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ПЕРЕБІГ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Gegliuk O.M.

graduate student of the department of general, child's and oncological urology,
Kharkiv medical academy of postgraduate education

INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS ON THE COURSE OF URINARY INFECTIONS

Анотація. Цукровий діабет відноситься до найпоширеніших неінфекційних захворювань, ризик якого збільшується з віком і супроводжується розвитком інвалідизуючих ускладнень. Одним з потенційних ускладнень даного захворювання є інфекції сечовивідних шляхів, що обумовлено токсичним і дисметаболічним впливом глікемії, мікро- і макроангіопатією і іншими факторами. Було вивчено 26 летальних випадків хворих з інфекціями сечовивідних шляхів на тлі цукрового діабету. У результаті відокремлено наступні чинники ризику: жіноча стать, вік старше 65 років, тривалість діабету більше 10 років, гіперглікемія (> 7 ммоль/л), уремія (сечовина $> 8,8$ ммоль/л і креатинін $> 120,0$ мкмоль/л), надлишкова маса тіла, ожиріння, однобічне ураження, частіше зліва. Спостерігали зв'язок між нарощанням глікемії і лейкоцитозу.

Таким чином, методи профілактики повинні бути спрямовані на контроль рівня глюкози крові, застосування антибактеріальних препаратів згідно бактеріологічного дослідження сечі і не менше 10-14 діб, проведення антибіотикопрофілактики при бессимптомній бактеріурії і своєчасне усунення обструкції.

Abstract. Diabetes mellitus is one of the most common non-communicable diseases, the risk of which increases with age and is accompanied by the development of disabling complications. One of the potential complications of this disease are urinary tract infections, which is due to the toxic and dysmetabolic effects of glycemia, micro- and macroangiopathy and other factors. There were studied 26 lethal cases of patients with urinary tract infections against diabetes mellitus. As a result, the following risk factors were identified: female, over 65 years of age, duration of diabetes more than 10 years, hyperglycemia (> 7 mmol \ l), uremia (urea > 8.8 mmol \ l and creatinine > 120.0 μ mol/L) , overweight, obesity, unilateral lesion, more often on the left. There was a relationship between the increase in glycemia and leukocytosis.

Thus, prevention methods should be aimed at controlling blood glucose levels, using antibacterial drugs according to bacteriological studies of urine at least 10-14 days, carrying out antibiotic prophylaxis in case of asymptomatic bacteriuria and timely elimination of obstruction.

Ключові слова: цукровий діабет, інфекції сечових шляхів, гіперглікемія, уремія, антибіотикорезистентності, рецидиви, антибіотикопрофілактика.

Key words: diabetes mellitus, urinary tract infections, hyperglycemia, uremia, antibiotic resistance, relapse, antibiotic prophylaxis.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань, що характеризуються важким прогресуючим перебігом, спричинений стійким підвищеннем рівня глюкози в крові. Ризик захворюваності збільшується з віком та після 65 років складає 10 – 15 % супроводжується високим ризиком розвитку інвалідизуючих ускладнень (ниркова недостатність, сліпота, тощо). За даними ВООЗ на цукровий діабет хворіють 350 млн. людей. Епідеміологічні дослідження ЦД в Україні також свідчать про постійне збільшення числа хворих серед населення (на 5-7% щорічно). Усього в 2017 році в Україні налічувалося 1,5 млн. хворих на ЦД, понад 8,5 тис. з них – це діти [1].

Одним із потенційних ускладнень ЦД є інфекції сечовивідних шляхів (ICBVШ), що відносяться до ускладнень та характеризуються високим ризиком розвитку рецидивів та ускладнень. При порівняльній оцінці ICBVШ на тлі

ЦД та ICBVШ без ЦД на основі даних літератури, виявлено, що у Великобританії рівень захворюваності ICBVШ склав 46,9 на 1000 чоловік за рік серед пацієнтів, що хворіють на ЦД проти 29,9 у пацієнтів без ЦД, в США 9,4% проти 5,7% відповідно. Канадські дослідження показали, що жінки, які хворіють на ЦД в 6-15 разів частіше госпіталізуються при гострому піелонефриті, ніж хворі без ЦД, чоловіки 3,4-17 разів. Асимптомна бактеріурія складає від 8% до 25% та корелює з тривалістю захворювання на ЦД. Немає єдиного погляду на зв'язок між ЦД та ICBVШ, проте існує чимало пояснень можливого взаємозв'язку, наприклад ураження сечостатової систем у результаті діабетичної нейропатії, може привести до дисфункції сечового міхура і тим самим сприяє розвитку ICBVШ, високі концентрації глюкози в сечі створюють сприятливе середовище для мікроорганізмів.

Такі фактори як вік, метаболічний синдром і тривалість діабету підвищують ризик інфікування серед тих пацієнтів, що хворіють на ЦД. Більш того, порушення імунної відповіді може відігравати певну роль у пацієнтів, знижуючи здатність захищатися від бактеріальної проліферації.

Основними патогенетичними факторами, що обумовлюють розвиток ICSVШ і запальних захворювань сечостатевої системи на тлі ЦД вважають наступні: 1) токсична та дисметаболічна дія гіперглікемії; 2) мікро- і макроангіопатії, що сприяють ішемії тканин сечостатевої системи; 3) специфічна полінейропатія, що призводить до нейрогенної дисфункції м'язового шару з подальшим розвитком ретенції; 4) зниження фагоцитарної активності лейкоцитів і бактерицидність сечі на тлі гіперглюкозури.

В літературних джерелах також вказується на те, що ЦД, окрім ICSVШ сприяє й каменеутворенню. За даними Національного дослідження стану здоров'я і харчування населення з 2007-2010 роки, було встановлено, що наявність ЦД II типу підвищує ризик розвитку сечокам'яної хвороби в 2,4 рази, а необхідність застосування інсуліну підвищує ризик каменеутворення в 3,3 рази. Також стало відомо, що у осіб з рівнем глюкози натще більше 7 ммоль\л, ризик розвитку сечокам'яної хвороби на 28% вище в порівнянні з тими, в кого рівень глюкози натще не перевищував 5,5 ммоль\л [2].

Викликані ЦД зміни ниркових судин з порушенням кровотоку в паренхімі, обмінні та трофічні розлади в тканинах нирок, низька опірність організму до інфекції призводить до розвитку ICSVШ [3].

Окрім ICSVШ та нефролітазу ЦД також сприяє виникненню гіпertonічної хвороби та ішемічної хвороби серця. У хворих ЦД атеросклероз має агресивну природу, починається на 20 років раніше, ніж у осіб без діабету та швидко прогресує [4]. Також значного розвитку отримала гіпотеза «спільному підґрунтя» («common-soil» hypothesis), що запропонована Stern в 1995 р., відповідно до якої, тісна кореляція між ЦД і атеросклерозом визначається тим, що атеросклероз і діабет мають спільне походження, тобто мають «спільне підґрунтя». Гіпотеза припускає, що атеросклероз є не просто наслідком діабету, а те що ЦД і серцево-судинні захворювання мають єдину

патофізіологічну сутність. Накопичені наукові дані свідчать про етіологічну роль запалення, дисфункції ендотелія, оксидативного стресу в патогенезі інсулінорезистентності і ЦД II типу. Оскільки атеросклероз розглядається, як хронічне запальне захворювання, то можна припустити, що запалення поряд з ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом може бути одним із механізмів, що об'єднує атеросклероз і ЦД та слугує «спільним підґрунтям» для діабету та ішемічної хвороби серця [5,6].

Характерною особливістю ICSVШ, на тлі цукрового діабету являється розповсюдженість безсимптомної бактеріурії, інфікування полірезистентними штамами і, як наслідок, недостатність емпіричної антибактеріальної терапії, високий ризик розвитку рецидивів і ускладнень, таких як гнійний піелонефрит, абсцес нирки, емфізематозне запалення нирок, папілярний некроз [7,8]. ЦД являється сприяючим фактором інфекційного ураження верхніх сечових шляхів. В 70-75% випадків ICSVШ в інфекційний процес залучені нирки [9,10].

Мета дослідження: Аналіз летальних випадків хворих з інфекціями сечовивідних шляхів, що ускладнилися уросепсисом на тлі цукрового діабету.

Матеріали і методи: Проведено ретроспективний аналіз летальних випадків від уросепсису в 48 хворих за період з 2013-2018рр., що знаходилися на стаціонарному лікуванні в КНП ХОР «Обласного медичного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І.Шаповала». Серед 48 випадків у 30 (62,5%) хворих була сечокам'яна хвороба, у 6 (12,5%) – гострий гнійний необструктивний піелонефрит, у 6 (12,5%) – доброкісна гіперплазія передміхурової залози, у 5 (10,4%) – онкологічні ураження (рак сечового міхура, передміхурової залози), у 1 (2,1%) – структура уретри. Перебіг захворювання відбувався на тлі коморбідних станів: у 26 померлих (54,1%) був цукровий діабет II типу поєднаний із серцево - судинними ураженнями, у 12 (25%) – серцево судинні захворювання, у 10 (20,9%) – інша соматична патологія (хронічна хвороба нирок, дифузно-токсичний зоб та ін.).

У таблиці 1 наведені дані хворих з ICSVШ на тлі цукрового діабету, причиною летальних наслідків яких став уросепсис.

Таблиця 1.

Характеристика пацієнтів з ІСВІШ, що ускладнилися уросепсисом на тлі цукрового діабету

Показники	Стать	
	Ч 8 (30,8%)	Ж 18 (69,2%)
1) Вік	66,9±11,9	70,3±9,1
2) Діагноз:	3 (37,5%)	-
- сечокам'яна хвороба:		
• однобічне ураження		
1. правобічне		
2. лівобічне	3(37,5%)	10 (55,63%)
• двобічне	-	5 (27,8%)
- гострий гнійний необструктивний піелонефрит	-	3 (16,7%)
- інша патологія (ДГПЖ, онкологічні захворювання)	2 (25%)	-
3) Глюкоза крові (ммоль/л)	16,6±6,7	13,95±6,6
4) Лейкоцити (г/л)	15,0±3,8	16,6±6,8
5) Лімфоцити (%)	6,5±3,3	5,5±2,7
6) Сечовина (ммоль/л)	24,4±11,1	27,2±17,9
7) Креатинін (мкмоль/л)	459,1±349,7	408,5±281,1
8) Тривалість захворювання ЦД (роки)	14,0±6,4	14,2±7,3
9) Індекс маси тіла (kg/m^2)	31,4±6,4	29,9±4,2
10) Середній ліжко-день	6,1	4,3

Результати та їх обговорення. Найбільш схильними до розвитку септичних ускладнень виявились хворі віком > 65 років. В усіх випадках ЦД був поєднаний із серцево – судинними захворюваннями (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, перенесені інфаркти міокарда в анамнезі). Пацієнтам проводилося бактеріологічне дослідження сечі та крові. В 8-ми пацієнтів у сечі виявлена K. Pneumonia - 3 (37,5%), E.coli – 2 (25,0%), P.aeruginosa – 1 (12,5%), Enterobacter cloacae – 1 (12,5%), E. Faecalis 1 (12,5%). Росту мікроорганізмів в крові не виявлено. Тривалість перебування в стаціонарі склала від 50 хв. до 24 діб. Оперативні втручання проводилися у 18 (69,2%) випадках: 6 (33,4%) – пункцийна нефростомія, 6 (33,4%) – нефректомія, 3 (16,7%) – нефростомія, декапсуляція, 1 (5,5%) - піелоліпотомія, 1 (5,5%) - пункцийна цистотомія, 1 (5,5%) - стентування нирки.

Був простежений чіткий взаємозв'язок між зростанням рівня лейкоцитозу та глікемії, при наростанні лейкоцитозу відмічене зростання рівня глюкози крові. Вірогідність розвитку гнійних форм піелонефриту підвищується при тривалому та тяжкому перебігу ЦД. Гнійний деструктивний піелонефрит супроводжувався важким ендотоксичним синдромом, що поєднував високий лейкоцитоз, гіперглікемію, уремію. Гострий гнійний піелонефрит на тлі обтурації сечовивідніх шляхів супроводжувався вираженим інтоксикаційним синдромом і важкими ускладненнями у вигляді ниркової недостатності, уросепсису, бактеріотоксичного шоку. Таким, чином можна виділити наступні фактори ризику:

- Жіноча стать

- Вік >65 років
- Тривалість цукрового діабету в анамнезі >10 років
- Рівень глюкози крові >7 ммоль\л
- Підвищення рівня сечовини >8,8 ммоль\л та креатиніну >120,0 мкмоль\л
- Надлишкова маса тіла, ожиріння
- Однобічне ураження сечових шляхів, частіше ліворуч.

Висновки. Гнійно-запальні ураження нирок спостерігаються частіше на тлі декомпенсованого цукрового діабету, при аналізі наших даних спостерігався чіткий взаємозв'язок між наростанням глікемії та рівня лейкоцитозу. Основні напрямки профілактики та лікування повинні бути направлені на: підтримання рівня глюкози крові не більше 7 ммоль\л; застосування антибактеріальної терапії відповідно до бактеріологічного дослідження крові та сечі; тривалість антибактеріальної терапії не менше 10 – 14 діб; застосування профілактичних курсів АБТ при наявності безсимптомної бактеріурії; контроль бактеріологічного дослідження сечі не рідше 1 разу в 3 місяці; своєчасне усунення обструкції сечових шляхів; обмеження тривалого застосування катетерів, нефростомічних дренажів, стентів, як додаткового джерела інфекції; боротьба з надлишковою масою тіла та ожирінням;

своєчасне лікування судинних уражень.

Література:

1. Комітет з питань охорони здоров'я – Верховна рада України: Резолюція засідання «круглого столу» на тему: «Цукровий діабет. Міжнародний досвід. Проблеми та можливості в

- Україні», 2018.
http://komzdrav.rada.gov.ua/uploads/documents/30887.pdf
2. Jody A. Charnow, Editor Greater Diabetes Severity Raises Kidney Stone Risk, 2013.
<https://www.renalandurologynews.com/author/jody-a-charnow-editor-50>
3. Дедов И.И., Курбатов Д.Г., Роживанов Р.В., Дубский С.А., Лепетухин А.Е., Акимова А.Н. Урологические и андрологические заболевания при сахарном диабете. Урология. 2009. № 4. С. 74-78.
4. McGill H. C. Jr., McMahan C. A. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group // Am. J. Cardiol.—1998.—Vol. 82, № 10B.—P. 30T–36T.
5. Hu F. B., Stampfer M. J. Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.—2003.—Vol. 23, № 10.—P. 1715–1716.
6. Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.—2004.—Vol. 24, № 5.—P. 816–823.
7. Хопельман А., Гирлинг С. Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете. Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия, Том 2, №2, 2000 – ст.40-46.
8. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. Am J Med 2002 - Vol. 113, № 8.—P. 80–84.
9. Joshi N, Caputo G, Weitekamp, Karchmer AW. Infections in patient with diabetes mellitus. N Engl J Med. 1999 Dec 16;341(25):1906-12.
10. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. Int J Antimicrob Agents. 2001 Apr;17(4):287-92.

Gratchev S.S.

*Phd, associate professor, Head of the Department of Anesthesiology
Belarusian State Medical University*

Yalonetsky I.Z.

*Assistant of the Department of Anesthesiology
Belarusian State Medical University*

Prasmytski O.T.

*Phd, associate professor of the Department of Anesthesiology
Belarusian State Medical University*

Goncharik I.I.

Doctor of Medicine, professor of the Department of Anesthesiology

THE RELEVANCE OF AMBULATORY ANESTHETIC CARE

Грачев Сергей Сергеевич

*Кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой анестезиологии
Белорусский государственный медицинский университет*

Прасмыцкий Олег Терентьевич

*кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии
Белорусский государственный медицинский университет*

Ялонецкий Игорь Зиновьевич

*Ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии
Белорусский государственный медицинский университет*

Гончарик Иван Иосифович

*Доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
Белорусский государственный медицинский университет*

АКТУАЛЬНОСТЬ АМБУЛАТОРНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Summary. Hospitalization substitute technologies are the priority direction of The Republic of Belarus public health system development. Ambulatory anesthesia service is a matter of special interest. In the presenting article literature data and juridical aspects are discussed. The authors are putting attention to the patient's safety during anesthesia in outdoors conditions. Priority action for anesthetist is not only effective nociceptive patient's protection, but careful selection upon the patient's physical conditions. In the same time economy expediency of diagnostic manipulations and small surgical interventions under general anesthesia in ambulatory conditions are noted.

Аннотация. Стационарзамещающие технологии являются приоритетным направлением развития здравоохранения Республики Беларусь. Особый интерес представляет развитие анестезиологической помощи в амбулаторных условиях. В представленной статье проводится анализ литературных и

нормативно-правовых источников по обсуждаемому вопросу. Авторы обращают внимание безопасность пациента при анестезии в амбулаторных условиях. Приоритетным действием анестезиолога является не только эффективная ноцицептивная защита пациента, но и тщательный отбор пациентов по физическому состоянию. В то же время отмечается экономическая целесообразность проведения диагностических манипуляций и малых вмешательств под общей анестезией в амбулаторных условиях.

Key words: ambulatory anesthesia, small surgical interventions, public health system, patient's safety

Ключевые слова: амбулаторная анестезия, малые оперативные вмешательства, организация здравоохранения, безопасность пациента.

Введение. В последнее время в организации лечебно-диагностического процесса Республики Беларусь все больше внимание уделяется использованию стационарзамещающих технологий. Это связано как с созданием комфортных условий для пациента, так и со снижением стоимости лечения и диагностики. Амбулаторная хирургия создает преимущества для пациентов, организаторов здравоохранения и даже стационаров [13,14]. Пациенты получают возможность раньше вернуться домой снизить риск госпитальной инфекции и послеоперационных осложнений. Кроме того, в настоящее время выполнение многих диагностических и лечебных процедур не требует госпитализации в стационар [13]. Операционные, диагностические кабинеты и палаты пробуждения используются с большей эффективностью, что снижает затраты пациентов на лечение [13, 14]. Организация анестезиологической службы в амбулаторных условиях должна предусматривать не только обеспечение анестезиологического пособия при оперативных вмешательствах и манипуляциях, но и возможность оказания при необходимости реанимационной помощи всем пациентам, находящимся в данном учреждении здравоохранения. Таким образом, организация амбулаторной анестезиологической помощи в республике и введение должностей анестезиолога-реаниматолога в амбулаторно-поликлинические и амбулаторно-диагностические учреждения является актуальной задачей. Во многих учреждениях негосударственной формы собственности работа анестезиолога по схеме «хирургии одного дня» давно стала рутинной.

Целью данной статьи является проведение анализа литературных данных по вопросам организации анестезиологической помощи населению в амбулаторных условиях.

Концепция ускоренного восстановления после операции (*enhanced recovery after surgery*) или быстрого ведения хирургического пациента (*fast track surgery*) была введена в клиническую практику более 10 лет назад и привела к укорочению сроков госпитализации после оперативного вмешательства во многих областях хирургии. Доказано, что такой подход имеет ряд преимуществ, включая снижение частоты осложнений и летальных исходов, уменьшение длительности пребывания в стационаре [1].

Важную роль играют вопросы организации рабочего места анестезиолога. Очевидно, что основные требования к анестезиологическому

обеспечению операций в стационаре распространяются и на работу анестезиолога в амбулаторно-поликлинических условиях. В непосредственной близости к операционной или диагностическому кабинету, в случае анестезии при диагностических исследованиях, выделяется отдельное помещение на 2—3 койки (послеоперационный блок, палата пробуждения), оно обеспечивается оборудованием для интенсивного наблюдения, проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), оксигенотерапии, инфузционной терапии, которая может потребоваться при развитии осложнений.

По мнению большинства авторов, интраоперационный мониторинг в амбулаторной анестезиологии не должен отличаться от Гарвардского стандарта и должен включать: нахождение анестезиолога-реаниматолога и медицинской сестры-анестезиста рядом с пациентом, ЭКГ (II, V5 отведения), пульсоксиметрию, неинвазивное измерения АД в автоматическом режиме каждые 5 минут. В операционной или манипуляционной рабочее место анестезиолога обязательно оснащается наркозно-дыхательным аппаратом, подводкой кислорода, кардиомонитором, пульсоксиметром, дефибриллятором, хирургическим отсосом, стойкой для проведения внутривенных инфузий, ларингоскопом с набором клинов, набором эндотрахеальных трубок с проводниками для них, набором орофарингеальных воздуховодов Гведела, роторасширителем, тонометром, фонендоскопом, манипуляционным столиком [8].

Предоперационное обследование пациентов разится, по мнению ряда авторов, однако основные параметры сходны. Оно включает субъективное и объективное клиническое обследование пациента, функциональные и лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, глюкоза крови, рентгенография органов грудной клетки и ЭКГ в возрасте старше 40 лет, коагулограмма, группа крови и резус-фактор в зависимости от объема и травматичности предстоящего оперативного вмешательства) [11].

Предварительная оценка предоставляет необходимую информацию о состоянии пациента, что в свою очередь способствует увеличению общего качества медицинского обслуживания пациентов. Отбор пациентов для амбулаторного вмешательства или диагностического исследования осуществляется на основе хирургических, социальных и медицинских критериев.

Социальные

- сопровождение взрослого и наблюдение в течение суток;
- пациент правильно выполняет указания врача;
- наличие телефонной связи;
- доступность врача общей практики и/или участковой медсестры;
- возможность достаточно быстро возвращения в мед. учреждение;
- отсутствие необходимости ухода за детьми или выполнения потенциально опасной работы.

Медицинские

- хорошее состояние здоровья или сопутствующие заболевания вне обострения, под контролем;
- симптомы основного заболевания стабильные;
- пациент правильно оценивает свое состояние (разумно мыслит);
- операция не может вызвать обострения сопутствующего заболевания [11].

Описанный выше скрининг обследований предполагает дифференцированное выполнение лабораторных тестов и их оценку в совокупности с результатами анамнеза и физикального осмотра, что позволяет выявить все существующие проблемы пациента и назначить необходимое ему дополнительное обследование. Очевидно, что подобный подход обоснован и экономически [9].

Немаловажным для амбулаторного пациента является уточнение времени воздержания от пищи. Общества амбулаторных анестезиологов США призывают сегодня к более либеральному отношению к проблеме предоперационного голодания, рекомендуя разрешать прием чистых жидкостей за 2 ч, легкий завтрак за 6 ч, а прием более тяжелой пищи за 8 ч до анестезии в «хирургии одного дня». Длительное голодание, по мнению авторов, не гарантирует опорожнения желудка и плохо переносится пациентом [2,3]. Кроме того, длительное воздержание от пищи увеличивает потребность в инфузционной терапии и тем самым повышает риск осложнений и затраты [10].

Показания к проведению анестезии в амбулаторной практике

Традиционно считается, что в амбулаторных условиях могут быть оперированы пациенты с 1-2-й степенью анестезиологического риска (физикального состояния) по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA) [4]. В то же время другие авторы отмечают, что у пациентов III и IV классов по ASA возможно оперативное вмешательство в амбулаторных условиях, однако в каждом конкретном случае решение индивидуально после тщательного обследования (дополнительные лабораторные и инструментальные методы) [6,8,12].

Условия проведения анестезии:

- операция не может вызвать обострения сопутствующего заболевания;

– операция связана с минимальной кровопотерей;

– не требуется специализированного послеоперационного ухода;

– низкий предполагаемый риск послеоперационных осложнений;

– послеоперационное обезболивание возможно в домашних условиях (пероральные анальгетики);

– наличие сопровождения и возможность наблюдения в течение суток;

– пациент правильно выполняет указания врача;

– наличие телефонной связи;

– доступность врача;

– возможность достаточно быстро возвращения в медицинское учреждение;

– отсутствие необходимости ухода за детьми или выполнения потенциально опасной работы [11].

При наличии всех перечисленных условий пациент получает инструкцию для амбулаторного пациента и подписывает информированное согласие на проведение операции и анестезии [11,15].

Противопоказания к проведению анестезии в амбулаторных условиях

Наличие у пациента миастении, значительного избытка массы тела, ишемической болезни сердца, недостаточности кровообращения и респираторных нарушений (бронхиальная астма, ХОБЛ) с клиническими проявлениями, ювенильного сахарного диабета, судорожного синдрома, алкогольной, медикаментозной и наркотической зависимости, состояний, превышающих 2-ю степень операционно-анестезиологического риска. Относительными противопоказаниями к проведению анестезии в амбулаторных условиях являются плохие социально-бытовые условия (отсутствие телефона), при значительной удаленности и недоступности лечебно-профилактических учреждений от места нахождения пациента в это время [16].

Также как абсолютные противопоказания стоит принять следующие:

– существенные трудности в анестезиологическом обеспечении предыдущих операций или осложнения (трудная интубация, анафилаксия);

– случаи злокачественной гипертермии в семье;

– нестабильное состояние при хронических заболеваниях, врожденных пороках сердца, болезнях обмена веществ (декомпенсация) [16].

Современные средства для анестезии полностью способны обеспечить безопасность пациента в амбулаторных условиях и возможно использование методик как местной, так и общей анестезии, в том числе и с ИВЛ. В последнем случае целесообразно обеспечить круглосуточное наблюдение за пациентом в послеоперационном

периоде даже в стационаре одного дня (что с успехом применяется в ряде медицинских учреждений негосударственной формы собственности г. Минска). В целом основные принципы периоперационного ведения пациента в амбулаторных условиях следующие (сходны с задачами при стационарном лечении):

- анксиолизис, седация, амнезия;
- анальгезия;
- устранение вагусных эффектов;
- предупреждение послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) [17].

В амбулаторной анестезиологической практике уместно и допустимо применение следующих анальгетиков: фентанил, морфин, трамадол, промедол; гипнотиков (неингаляционных анестетиков) – тиопентал натрия, пропофол, этomidат. Необходимо наличие атактиков: диазепам, мидазолам. Показано применение местных анестетиков для интракраниального или эпидурального введения: лидокаин, бупивакайн (в том числе и гипербарический раствор), ропивакайн. При проведении общей анестезии с ИВЛ показано использование мышечных релаксантов (сукцинилхолин, атракурий, рокуроний) и ингаляционных анестетиков. В последнем случае, а также при использовании регионарных методов анестезии показано безусловное наблюдение пациента в режиме круглосуточного поста врача и медицинской сестры для оказания экстренной и неотложной помощи. Что успешно уже применяется в ряде медицинских учреждений г. Минска. Также, безусловно, улучшит качество оказания помощи применение разнообразного арсенала нестероидных противовоспалительных препаратов с учетом показаний и противопоказаний.

Крайне важным аспектом, на наш взгляд, является наличие **плана перевода пациента в стационар при необходимости!**

Пациенты, состояние которых характеризуется отсутствием стабильности, требующие наблюдения за функцией сердца, состоянием дыхательных путей, такими легочными проблемами, как обострение обструктивных заболеваний бронхов, должны переводиться для последующей госпитализации в стационар [7]. Транспортировка осуществляется на машине скорой помощи в сопровождении анестезиолога и медицинской сестры-анестезиста совместно с бригадой интенсивной терапии. При транспортировке пациента возможны значительные изменения АД и ЧСС [5]. Во время транспортировки продолжается интенсивная терапия, неинвазивный мониторинг, ИВЛ (при необходимости) [5]. Таким образом, каждое учреждение амбулаторной медицинской помощи, в котором проводятся вмешательства и диагностические исследования под общей или местной анестезией должно иметь договор о переводе пациентов в стационар, при

возникновении осложнений или когда состояние пациента ухудшается и требует стационарного лечения. Такая практика также в настоящее время успешно применяется в ряде медицинских учреждений негосударственной формы собственности и уже оправдала себя в экстренных и нестандартных ситуациях.

Ближайший послеоперационный период:

Одним из важных показателей для амбулаторной хирургии является время восстановления после анестезии. Как правило, критериями для выписки пациента являются:

- правильная ориентация в собственной личности, месте, времени;
- стабильность артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания в течение 30-60 мин;
- способность пить и самообслуживаться;
- отсутствие сильной боли и кровотечения [12].

В нашей республике не принято и не рекомендовано для широкого использования шкал восстановления после анестезии. Для объективной оценки этого критерия ASA рекомендует использовать модифицированную шкалу Aldrete. С помощью этой шкалы оцениваются в баллах основные витальные функции: сознание, дыхание, кровообращение и моторная функция. Альтернативой модифицированной шкале Aldrete предложена FAST-TRACK-шкала. Пациенты, набравшие 12 и более баллов по данной шкале, могут быть переведены из операционной без необходимости наблюдения в палате пробуждения [18].

Выходы.

В связи с ростом популярности малоинвазивных оперативных вмешательств амбулаторная хирургия занимает все более прочные позиции. Широкое распространение амбулаторных медицинских учреждений, в том числе и негосударственной формы собственности, зависит от политики местных органов здравоохранения и экономических соображений. Большая часть введенных за последнее время в клиническую практику медикаментозных средств для анестезии, по своим качествам идеально соответствует требованиям амбулаторной практики. В то же время, более высокая стоимость новых методов лечения должна быть сопоставлена с экономическими преимуществами ранней выписки, уменьшением потребности в дополнительном назначении лекарственных препаратов, более комфортными условиями для пациентов и возможностью раннего восстановления трудоспособности.

В то же время очевидны следующие организационные проблемы, требующие решения в целях повышения качества и безопасности анестезиологической помощи в амбулаторных условиях:

1. Утвержденные критерии отбора пациентов, подвергающихся вмешательствам или исследованиям в амбулаторных условиях.

2. Строгое правовое регламентирование оказания такой помощи в амбулаторных условиях.

3. Расчет экономической эффективности данного вида медицинской деятельности.

4. Оценка качества оказания услуг пациентами и специалистами.

Список литературы:

1. Амбулаторная анестезиология – состояние вопроса / Г.В. Собетова [и др.] // Организация здравоохранения. – 2014. – №6. – С. 46 – 52.

2. Анестезия в стационаре одного дня / И.Ф. Острейков [и др.] // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 2000. – №1. – С.55 – 63.

3. Бабаев, Б.Д. Ингаляционная анестезия галогенсодержащими анестетиками у детей / Б.Д. Бабаев, С.А.Пивоваров, М.В. Шишков // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – №1. – С. 4—6.

4. Бунятян, А. А. Руководство по анестезиологии / А. А. Бунятян [и др.]; под ред. А. А. Бунятина. — М.: Медицина, 1994. — 656 с.

5. Гагарин, А. В. Авиационная транспортировка больных в критическом состоянии / А. В. Гагарин, В. М. Будянский и др. // Сборник докладов и тезисов / Второй съезд межрегиональной ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада, Архангельск, 25—27 июня 2003. — С. 236—237.

6. Исаков, А.В. Анестезиологическое обеспечение в амбулаторной хирургии у детей раннего возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013.

7. Капур, П. Требования к отделениям посленаркозного наблюдения / П. Капур // Освежающий курс лекций № 8 / Под ред. проф. Э. В. Недашковского; Пер. с англ. – Архангельск, 2003. – С. 70-77.

8. Морган, Дж. Эдв. мл., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: 2-е изд., кн. 3.: Пер. с англ. М.: «БИНОМ»; 2012;— 304с.

9. Недашковский, Э.В. Особенности современной организации анестезиологической помощи и проведения анестезиологических пособий в условиях дневного хирургического стационара / Э. В. Недашковский, Э. А. Левичев // Экология человека. – 2005. – №8. – С. 49 – 54.

10. Послеоперационная боль. Руководство. Пер. с англ./ Под ред. Ф. Майкла Ферранте, Тимоти Р. ВейдБопкора. М.: Медицина, 1998. 640 с.

11. Смит, И. Отбор больных для амбулаторных вмешательств / И. Смит // Освежающий курс лекций № 9 / Под ред. проф. Э. В. Недашковского; Пер. с англ. – Архангельск, 2004. – С. 95 – 105.

12. Современные критерии отбора пациентов для успешной совместной работы хирургического и анестезиологического звена в условиях центра амбулаторной хирургии, травматологии-ортопедии / И.В. Крестьяшин [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – № 3. – С. 40 – 43.

13. Уайт, П. Ф. Амбулаторная анестезия: новые препараты и методы / П. Ф. Уайт // Освежающий курс лекций № 7 / Под ред. проф. Э. В. Недашковского; Пер. с англ. – Архангельск, 2002. — С. 75—80.

14. Уайт, П. Ф. Современное анестезиологическое обеспечение в амбулаторной хирургии / П. Ф. Уайт // Освежающий курс лекций № 8 / Под ред. проф. Э. В. Недашковского; Пер. с англ. – Архангельск, 2003. – С. 162—173.

15. Чепкий, Л. П. Справочник по анестезиологии / Л. П. Чепкий, Л. В. сенко, В. П. Цертий; Под ред. Л. П. Чепкого. — Киев: Здоров'я, 1987. – 384 с.

16. Crenshaw, J.T. Preoperative fasting: old habits die hard: Research and published guidelines no longer support the routine use of NPO after midnight, but the practice persist / J.T. Crenshaw, E.H. Winslow // Am. J.Nurs. – 2002. – №102(5). – P.36—44.

17. Regional anesthesia for children undergoing orthopedic ambulatory surgeries in the United States, 1996-2006 / C. Kuo [et all.] // HSS Journal. – 2012. – Vol. 8, Issue 2. – P.133 – 136.

18. Worthington, L. M. Death in the dental chair: unavoidable catastrophe? / L. M. Worthington, P.J. Flynn // Brit. J. Anaesth. — 1998. — Vol. 80, N 2. — P. 131—132.

Darii I.V.

Ph.D. student

State Institution

"Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine

FEATURES OF CHANGES IN THE STRUCTURE OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA DEPENDING ON THE PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME

Annotation. Relevance. Cerebrovascular diseases are one of the leading mortality and disability populations in the world. Metabolic syndrome significantly increases the risk of stroke, mortality, the severity of neurological and cognitive deficits in chronic cerebral ischemia, etc.

The aim of the study: to determine the features of changes in the structure of the vascular wall in patients with chronic cerebral ischemia, depending on the presence of metabolic syndrome.

Materials and methods: in a prospective study 69 patients with chronic cerebral ischemia were examined. The patients were randomized into 2 groups: the main group consisted of 40 patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome. In the comparison group there were 29 patients with signs of chronic cerebral ischemia without metabolic syndrome. The severity of atherosclerotic lesions of the arteries was investigated taking into account the structural changes of the vascular wall, the presence of intraluminal formations, as well as their ultrasonic characteristics. The thickness of the intima-media of the common carotid artery and its differentiation into layers were examined by ultrasound in B-mode.

Research findings and conclusions: for patients with chronic cerebral ischemia without metabolic syndrome, differentiation preservation into layers of the intima-media complex was observed more frequently than in patients with metabolic syndrome (more than 8-fold) ($p<0.05$). Moreover, after the age of 50, all patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome were impaired differentiation into layers of the intima-media complex, that is, this indicator was pathognomonic for this age and pathology. For patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome, the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery was greater than compared with patients without metabolic syndrome ($p<0.05$). Patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome were found to have more than twice the benefit of having atherosclerotic plaques when compared with patients without metabolic syndrome ($p<0.05$).

Keywords: *chronic cerebral ischemia, cerebrovascular diseases, metabolic syndrome, ultrasound, intima-media complex, atherosclerotic plaques.*

Relevance (problem statement and analysis of recent research and publications).

Cerebrovascular diseases (CVD) are one of the leading position of mortality and disability of population in the world [1, 2]. Often, cerebrovascular diseases are based on carotid atherosclerosis, which is associated with the development of acute cardiovascular events, cognitive impairment, dementia, and other diseases [3]. Chronic cerebral ischemia (CCI) is the largest contributor to CVD, and metabolic syndrome (MS) is one of the complicating factors in the course of vascular diseases [2, 4, 5].

An important role in the diagnosis of CCI is ultrasound dopplerography (USDG), in which informative indicators of the morphological structure of the vessels is the thickness of the intima-media complex (IMC), the degree of its differentiation into layers, the presence of atherosclerotic plaques and their characteristics [3].

The presence of metabolic syndrome is associated with an increased risk of progression of the atherosclerotic process of the carotid artery, which indicates the important role of MS in the initiation of atherosclerosis [6, 7]. The relationship between MS, atherosclerosis and thickness of IMC is complex and

reflects the relationship between these processes [7]. One of the predictors of diseases of small and large vessels may be MS, because its presence is significantly correlated with atherosclerosis throughout the body, including small cerebral vessels, extra-carotid arteries, coronary arteries and abdominal aorta [8].

Highlighting previously unresolved parts of a common problem.

The literature research has found little data on the features of impaired differentiation into layers of the intima-media complex, the thickness of the intima-media complex depending on the localization in the common carotid artery, and the quantitative difference in the presence of atherosclerotic plaques in patients with chronic cerebral ischemia depending on the presence of cerebral ischemia.

The aim of the study.

Determination of features of changes in the structure of the vascular wall in patients with chronic cerebral ischemia, depending on the presence of metabolic syndrome.

Presenting main material.

Research materials and methods.

The study included 69 patients with CCI. Chronic cerebral ischemia was diagnosed according to generally

accepted criteria: the presence of neurological, cognitive, emotionally-affective signs of brain damage, brain structural changes according to neuroimaging, and others [9]. Neuroimaging methods (MRI, CT) were used to clarify the diagnosis. The patients were randomized into 2 groups: the main group (MG) was 40 patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome. In the comparison group (CG) there were 29 patients with signs of chronic cerebral ischemia without metabolic syndrome. The average age of the surveyed persons was 59.17 ± 1.04 years.

According to the updated criteria, the recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine and the Association of Endocrinologists of Ukraine in the presence of three or more factors revealed MS: hypertension (BP $> 130/85$ mm Hg) or the use of antihypertensive drugs, obesity (waist circumference > 94 cm for men, > 80 cm for women) and dyslipidemia (increase in serum triglycerides ≥ 1.7 mmol/l or normal triglyceride levels with appropriate therapy; decrease in high density lipoprotein (HDL) < 1 mmol/l for men and < 1.3 mmol/l for women or normal level of HDL with appropriate therapy), increased fasting blood plasma glucose ≥ 5.6 mmol/l or treatment of hyperglycemia [10].

The severity of atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries was investigated taking into account the structural changes of the vascular wall, the presence of intraluminal formations, as well as their ultrasonic characteristics. The thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and its differentiation into layers was examined by ultrasound in B-mode. IMC thickness of less than 0.9 mm was considered normal according to the recommendations of the American Heart Society (AHA). Determined the value of stenoses in percentage relative to the diameter of the vessel. The modified classification of Gray-Weale and co-authors evaluated the echogenicity of atherosclerotic plaques.

Quantitative data is presented in the form of median and interquartile interval, qualitative data - in the form of number and percent. The Shapiro-Wilk test was used to estimate the normality of distribution. Levine test was used to evaluate the variance homogeneity. Pairwise comparisons were made using Mann-Whitney U test, qualitative data comparisons - using Pearson Chi-square test. Two-sided value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results of the study and their discussion.

The main indicators in the ultrasound examination of the structure of the vessels of the head and neck for us were changes in the echostructure of the complex of intima-media of large arterial trunks: diffuse, uneven change of echogenicity, the degree of differentiation into layers and surface shapes in combination with pathological thickening of the standard evaluation (common carotid artery (CCA)) with the reduction of the lumen of the vessel in the diameter of not more than 20%, IMC thickness of 0.9 mm was the boundary for the common carotid arteries. The above signs are important in the diagnosis of CCI and the establishment of the degree of atherosclerotic changes in blood

vessels [3]. Studies have shown that IMC is a marker of atherosclerotic vascular injury and reflects the various stages of atherosclerosis [11].

An important indicator of changes in the morphological structure of the vascular wall was the violation of differentiation into layers of IMC and the degree of its severity. The impaired differentiation of IMC into layers in patients with CCI and MS was as follows: in 19 (47.5%) patients - partially lost, and in 20 (50%) patients were lost. In patients with CCI without MS, violation of differentiation of IMC layers was observed in 23 patients (79.3%), in terms of severity it was: in 12 (41.4%) patients - differentiation was partially lost, in 11 (37.9%) - lost. The absence of changes in the vascular wall was observed in patients with CCI without MS in 6 (20.7%) cases, and in patients with MS only in 1 (2.5%), i.e. more often almost 8 times ($p < 0.05$). Moreover, after the age of 50, all patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome had impaired differentiation into layers of the intima-media complex.

An important study of the vascular wall structure was that in almost all patients with MS, there was a violation of IMC differentiation into layers of varying degrees - in 39 (97.5%) patients; for patients with no MS the violation of IMC differentiation into layers was observed in 23 (79.3%) cases only ($p < 0.05$). In patients with CCI and MS after the age of 50 years, this indicator was pathognomonic and was observed in 100% of patients, while in the surveyed without MS, this indicator was found after 50 years only in 20 (83.3%) cases ($p < 0.05$).

Atherosclerotic lesions of major head and neck arteries in patients with CCI, according to ultrasound can be conditionally divided into 2 stages: non-stenotic and stenotic. Non-stenotic changes are determined in the stage of lipoidosis and the initial stages of liposclerosis in accordance with the morphogenesis of atherosclerosis. The process goes into a stenotic stage at formation of a fibrinous atherosclerotic plaque, ulceration, atherocalcinosis [3]. The standard method of examination for the detection of atherosclerotic lesions of the carotid arteries is the study of the thickness of IMC [12], so it was important for us to evaluate this indicator (Table 1).

In the study of the thickness of the IMC of the common carotid artery by 15 mm more proximal from the bifurcation, the following changes were detected. The IMC thickness of the left CCA by 15 mm from the bifurcation in patients with CCI with MS and with no MS was 0.7 (0.6; 0.9) cm and 0.6 (0.6; 0.6) cm, respectively ($p < 0.05$). The thickness of the IMC of the right CCA by 15 mm from the bifurcation in patients with CCI with MS and with no MS was 0.6 (0.6; 0.9) cm and 0.6 (0.6; 0.7) cm, respectively ($p > 0.05$).

Therefore, for patients with CCI and MS, the IMC thickness of the CCA was greater by 15 mm more proximal from bifurcation than for patients with no MS: IMC thickness of the left CCA was significantly greater ($p < 0.05$), IMC thickness of the right CCA had no significant difference ($p > 0.05$).

Table 1

Thickness of the intima-media complex of the common carotid arteries by 15 mm more proximal from bifurcation in patients with chronic cerebral ischemia depending on the presence of metabolic syndrome

Group Indicator	Main group (n = 34)	Comparison group (n = 18)
IMC thickness of the left CCA by 15 mm from the bifurcation, cm	0.7 (0.6; 0.9)*	0.6 (0.6; 0.6)
IMC thickness of the right CCA by 15 mm from the bifurcation, cm	0.6 (0.6; 0.9)	0.6 (0.6; 0.7)

*p <0.05 when comparing the values of the main group and the comparison group.

In the study of atherosclerotic plaques, we evaluated their stability and instability, structure (homogeneous hypoechoic, heterogeneous with predominance of hypoechoic component; heterogeneous with predominance of hyperechoic component; homogeneous hyperechogenic), length, echogenicity, hemorrhages inside the plaques, affected vessel damage degree, plaques prevalence local (less than 1.5 cm) or prolonged plaques (more than 1.5 cm), localization (segmental (covering up to 25% of the entire carotid artery (CA) circumference), semi-concentric (up to half the CA circle) and concentric (completely cover the circumference of the vessel)), the shape of the surface (smooth and rough).

In the patients of the main group and the comparison group, when assessing the presence of

atherosclerotic plaques, the following was revealed: the absence of plaques was observed in 13 (32.5%) patients and 20 patients (69%), respectively (p<0.05), 1 plaque in 9 (22.5%) patients and 2 patients (6.9%), respectively, 2 plaques in 10 (25%) patients and 5 patients (17.2%), respectively, 3 and more plaques in 8 (20%) patients and 2 patients (6.9%), respectively (table 2).

Thus, atherosclerotic plaques were significantly more common in patients with CCI and MS than in patients without MS: 67.5% and 31%, respectively (more than twice) (p <0.05). An important indicator was the presence of three or more plaques in patients, since in patients with CCI and MS, it was noted almost 3 times more often than in patients without MS (20% and 6.9%, respectively).

Table 2

Presence and quantitative distribution of atherosclerotic plaques in patients with chronic cerebral ischemia depending on the presence of metabolic syndrome

Group Indicator	Main group (n = 40)		Comparison group (n = 29)	
	Number	%	Number	%
No plaques	13	32,5*	20	69*
1 plaque	9	22,5	2	6,9
2 plaques	10	25	5	17,2
3 and more plaques	8	20	2	6,9

*p<0,05 when comparing the values of the main group and the comparison group.

Conclusions.

1. When analyzing the structure of the vascular wall in patients with chronic cerebral ischemia revealed a significant difference in the degree of impaired differentiation into layers of the intima-media complex. Thus, in patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome, differentiation preservation into the layers of the intima-media complex was observed in only 2.5% of cases, and in patients without metabolic syndrome - in 20.7% (p<0.05). Moreover, after 50 years old, all patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome had impaired differentiation into layers of the intima-media complex, that is, this indicator was pathognomonic for this age and pathology.

2. For patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome, the thickness of the intima-media complex of the left common carotid artery was significantly greater than for patients without metabolic syndrome: 0.7 (0.6; 0.9) cm and 0.6 (0.6; 0.6) cm, respectively (p<0.05).

3. For patients with chronic cerebral ischemia and metabolic syndrome, there is more than a twofold advantage of having plaques when compared with

patients without metabolic syndrome: 67.5% and 31%, respectively (p<0.05).

Disclosures. Authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References.

- Mishchenko T. S., Mishchenko V. N., Dereveckaya V. G. (2019). Vozmozhnosti ispolzovaniya kombinirovannoj terapii u bolnyh s discirkulyatornoj encefalopatiy [Possibilities of using combination therapy in patients with dyscirculatory encephalopathy]. Zhurnal nevrologiyi imeni B. M. Mankovskogo Journal of Neurology and Name B. M. Mankovsky. Vol. 7(1). (pp. 21-30) [in Russian].

Donahue M. J., Hendrikse J. (2018). Improved detection of cerebrovascular diseases processes: Introduction to the Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism special issue on cerebrovascular diseases. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. Vol. 38(9). (pp. 1387–1390). DOI: 10.1177/0271678X17739802.

Darii V. I. (2019). Hronichna nedostatnist' mozkovogo krovoobiglu [Chronic insufficiency of cerebral blood circulation]. Navchannij posibnik dlya

likariv interniv-neurologiv ta nevrologiv - Tutorial for physicians interns-neurologists and neurologists. Zaporizhzhia. (73p.) [in Ukrainian].

Farooqui T., Farooqui A. A. (2013). Metabolic syndrome and neurological disorders. Wiley-Blackwell, 1 edition. 553p. DOI: 10.1007/s00018-011-0840-1.

Mottillo S., Filion K. B., Genest J., Joseph L., Pilote L., Poirier P., Rinfret S., Schiffrin E. L., Eisenberg M. J. (2010). The metabolic and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 56(14). (pp. 1113-1132). DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.

Tanashian M. M., Lagoda O. V., Orlov S. V. (2013). Cerebrovascular diseases and metabolic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv Journal*. Vol. 85(10). (pp. 34-42).

Jung J. M., Young K. D., Han C. (2014). Metabolic syndrome and early carotid atherosclerosis in the elderly. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. Vol. 21(5). (pp. 435-444). DOI: 10.5551/jat.18655.

Ohnuki T., Takahashi W., Ohnuki Y. (2013). Significance of the presence of metabolic syndrome in patients with asymptomatic arteriosclerosis affecting the aorta and the cerebral, extracranial carotid and coronary arteries. *Internal Medicine Journal*. Vol. 52(5). (pp. 523-527). DOI: 10.2169/internalmedicine.52.8858.

Mishchenko T. S., Lapshina I. A., Mishchenko V. N. (2010). Hronicheskaya ishemiya mozga (kriterii

diagnostiki, novye vozmozhnosti lecheniya) [Chronic cerebral ischemia (diagnostic criteria, new treatment options)]. Ukrainskyi medichnii chasopis - Ukrainian medical chronicle. Vol. 6(80). (pp. 101-104) [in Russian].

Mitchenko O. I., Karpachov V. V. (2011). Diagnostika i likuvannya metabolichnogo sindromu, cukrovogo diabetu, prediabetu i sercevo-sudinnih zahvoryuvan': rekomendaciї asociaciї kardiologiv Ukraїni ta asociaciї endokrinologiv Ukraїni [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome, diabetes mellitus, prediabetes and cardiovascular diseases: recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine and Association of Endocrinologists of Ukraine]. Sercevo-sudinni zahvoryuvannya: rekomendaciї z diagnostiki, profilaktiki ta likuvannya - Cardiovascular diseases: recommendations for diagnosis, prevention and treatment. (pp. 68-79) [in Ukrainian].

Abdulaev R. A., Marchenko V. G., Dzyak L. A. (2010). Ultrasonografiya v nevrologii: uchebnoe posobie [Ultrasonography in neurology: a textbook]. Izdatelstvo Novoe slovo Publisher New word. Kharkiv. (152p.) [in Russian].

Balahonova T. V., Tripoten M. I., Pogorelova O. A. (2010). Ultrazvukovye metody ocenki tolshiny kompleksa intima-media arterialnoj stenki [Ultrasonic methods for estimating the thickness of the intima-media of the arterial wall]. *Zhurnal SonoAce-Ultrasound SonoAce-Ultrasound Journal*. Vol. 21. (pp. 57-63) [in Russian].

#12 (52), 2019 część 1

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood(University College London)

#12 (52), 2019 part 1

East European Scientific Journal

(Warsaw, Poland)

The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in English, German, Polish and Russian.

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood(University College London)

Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska»

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska

E-mail: info@eesa-journal.com ,
http://eesa-journal.com/

Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»

East European Scientific Journal
Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,
Poland

E-mail: info@eesa-journal.com ,
http://eesa-journal.com