



# ВОСТОЧНО ЕВРОПЕЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

#1(53), 2020 часть 1

Восточно Европейский научный журнал  
(Санкт-Петербург, Россия)  
Журнал зарегистрирован и издается в России В  
журнале публикуются статьи по всем научным  
направлениям.  
Журнал издается на русском, английском и  
польском языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого  
месяца.  
Периодичность: 12 номеров в год.  
Формат - А4, цветная печать  
Все статьи рецензируются  
Бесплатный доступ к электронной версии  
журнала.

Редакционная коллегия

Главный редактор - Адам Барчук

Миколай Вишневецки

Шимон Анджеевский

Доминик Маковски

Павел Левандовски

Ученый совет

Адам Новицки (Варшавский университет)

Михал Адамчик (Институт международных  
отношений)

Питер Коэн (Принстонский университет)

Матеуш Яблоньски (Краковский  
технологический университет имени  
Тадеуша Костюшко)

Петр Михалак (Варшавский университет)

Ежи Чарнецкий (Ягеллонский университет)

Колуб Френнен (Тюбингенский  
университет)

Бартош Высоцкий (Институт  
международных отношений)

Патрик О'Коннелл (Париж IV Сорбонна)

Мацей Качмарчик (Варшавский  
университет)

#1(53), 2020 part 1

Eastern European Scientific Journal  
(St. Petersburg, Russia)  
The journal is registered and published in Russia  
The journal publishes articles on all scientific  
areas.  
The journal is published in Russian, English  
and Polish.

Articles are accepted till the 30th day of each  
month.  
Periodicity: 12 issues per year.  
Format - A4, color printing  
All articles are reviewed  
Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor-in-chief - Adam Barczuk

Mikolaj Wisniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Pawel Lewandowski

Scientific council

Adam Nowicki (University of Warsaw)

Michal Adamczyk (Institute of International  
Relations)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jablonski (Tadeusz Kosciuszko  
Cracow University of Technology)

Piotr Michalak (University of Warsaw)

Jerzy Czarnecki (Jagiellonian University)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Institute of International  
Relations)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (University of Warsaw)

**Давид Ковалик (Краковский  
технологический университет им. Тадеуша  
Костюшко)**

**Питер Кларквуд (Университетский  
колледж Лондона)**

**Игорь Дзедзич (Польская академия наук)**

**Александр Климек (Польская академия  
наук)**

**Александр Роговский (Ягеллонский  
университет)**

**Кехан Шрайнер (Еврейский университет)**

**Бартош Мазуркевич (Краковский  
технологический университет им. Тадеуша  
Костюшко)**

**Энтони Маверик (Университет Бар-Илан)**

**Миколай Жуковский (Варшавский  
университет)**

**Матеуш Маршалек (Ягеллонский  
университет)**

**Шимон Матысяк (Польская академия  
наук)**

**Михал Невядомский (Институт  
международных отношений)**

**Главный редактор - Адам Барчук**

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»

198320, Санкт-Петербург,

Город Красное Село,

ул. Геологическая,

д. 44, к. 1, литера А

«Восточно Европейский Научный Журнал»

Электронная почта: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),

<https://eesa-journal.com/>

**Dawid Kowalik (Kracow University of  
Technology named Tadeusz Kościuszko)**

**Peter Clarkwood (University College London)**

**Igor Dzedzic (Polish Academy of Sciences)**

**Alexander Klimek (Polish Academy of  
Sciences)**

**Alexander Rogowski (Jagiellonian University)**

**Kehan Schreiner (Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Tadeusz Kościuszko  
Cracow University of Technology)**

**Anthony Maverick (Bar-Ilan University)**

**Mikołaj Żukowski (University of Warsaw)**

**Mateusz Marszałek (Jagiellonian University)**

**Szymon Matysiak (Polish Academy of  
Sciences)**

**Michał Niewiadomski (Institute of  
International Relations)**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

1000 copies.

Printed by Logika + LLC

198320, Region: St. Petersburg,

Locality: Krasnoe Selo Town,

Geologicheskaya 44 Street,

Building 1, Litera A

"East European Scientific Journal"

Email: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),

<https://eesa-journal.com/>

# СОДЕРЖАНИЕ

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<b>Костогриз Ю.О., Панченко Л.М., Соколовська О.Р., Салманова К.М.</b> РОЛЬ ВАСКУЛЯРНОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ (VEGF) У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПІГМЕНТНИЙ ВІЛЛОДУЛЯРНИЙ СИНОВІТ (ТЕНОСИНОВІАЛЬНУ ПІГАНТОКЛІТИННУ ПУХЛИНУ) КОЛІННОГО СУГЛОБА .....	4
<b>Madzule M., Veide L., Vilkoite I.</b> ENDOSCOPIC APPEARANCE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND ITS ASSOCIATION WITH BODY MASS INDEX .....	14
<b>Yurtsenyuk O.</b> VARIANS FOR OVERCOMING STRESS IN STUDENTS WITH NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS .....	19
<b>Barzylowych A. D.</b> NATIONAL MEDICAL SERVICES MARKET PARTICIPANTS IN UKRAINE .....	23
<b>Vinnik Yu.A., Belevtsova Yu.Yu., Sadchykova M.V.</b> ISSUES OF INDIVIDUALIZATION OF MEDICATION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER .....	29
<b>Belyakova A.S., Kozlova M.V., Pchelin I.V., Barsky K.A.</b> STIGMATIZATION AND DISCRIMINATION AGAINST PEOPLE LIVING WITH HIV AS SOCIAL BARRIERS TO ACCESS DENTAL CARE .....	32
<b>Грачев С.С., Прасмыцкий О.Т., Ялонецкий И.З., Гончарик И.И.</b> АКТУАЛЬНОСТЬ АМБУЛАТОРНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ .....	37
<b>Huseynova G.A.</b> ABOUT THE MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE GLANDS AND LYMPHOID STRUCTURES OF THE URINARY BLADDER IN THE POSTNATAL ONTOGENESIS .....	41
<b>Закирова И.Д., Киекбаева Э.Р.</b> ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ АФТОЗНЫМ СТОМАТИТОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТА «СТОМАТОФИТ А» .....	44
<b>Захарцева О.И., Сусак Я.М., Маркулан Л.Ю., Храпач В.В.</b> ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БОЛЬШОЙ ГРУДНОЙ МЫШЦЫ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ АУГМЕНТАЦИОННОЙ МАММОПЛАСТИКИ И ИХ СВЯЗЬ С РОТАЦИЕЙ ПРОТЕЗОВ .....	46
<b>Іщенко П.П., Борисенко А.В.</b> АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАЯВЛЕНИХ І ТРАДИЦІЙНИХ ІМПЛАНТАЦІЙНИХ СИСТЕМ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОКАЗНИКІВ ЛАЗЕРНОЇ ДОПЛЕРОВСЬКОЇ ФЛОУМЕТРІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ЗУБНОГО РЯДУ У БІЧНІЙ ДІЛЯНЦІ НА НИЖНІЙ ЩЕЛЕПІ ТА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ В СТАДІЇ СТАБІЛІЗАЦІЇ .....	54
<b>Ischenko V.A.</b> DIABETIC RETINOPATHY AND CLUSTERS OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS .....	58
<b>Каримджанова Г.А.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК .....	64
<b>Макаренко О.А., Севостьянова Т.О., Цевух Л.Б., Новікова Ж.О.</b> АНТИДИСБІОТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ КВЕРТУЛІН У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ	66

## МЕДИЦИНСКІЕ НАУКИ

**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»

**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»

**Salmanova K.M.**

Researcher,

Department of Immunology

State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

### THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH PIGMENTED VILLODULAR SYNOVITIS (TENOSYNOVIAL GIANT CELL TUMOR) OF THE KNEE JOINT

**Костогриз Юрій Олегович**

Молодший науковий співробітник

відділу захворювань суглобів у дорослих

Державна установа «Інститут травматології та ортопедії

Національної академії медичних наук України»

**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»

**Салманова Катерина Марківна**

Науковий співробітник відділу імунології

Державна установа «Інститут травматології та ортопедії

Національної академії медичних наук України»

### РОЛЬ ВАСКУЛЯРНОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ (VEGF) У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПІГМЕНТНИЙ ВІЛЛОНОДУЛЯРНИЙ СИНОВІТ (ТЕНОСИНОВІАЛЬНУ ГІГАНТОКЛІТИННУ ПУХЛИНУ) КОЛІННОГО СУГЛОБА

**Summary.** The study of vascular endothelial growth factor (VEGF) content in blood and synovial fluid was performed in all patients with pigmented villonodular synovitis of the knee joint (PVNS KJ). We observed a decrease in VEGF levels in the synovial fluid of patients more than 2 times 2 weeks after surgery and a decrease in VEGF levels more than 7 times 3 months after surgery. It is within 3 months after surgery that the difference becomes statistically significant ( $p < 0,05$ ). Particularly noteworthy is the significant increase in the level of VEGF in synovial fluid in the group of patients with relapsing PVNS ( $p < 0,05$ ) by more than 8 times compared with the group of patients with PVNS 3 months after surgery. A study of the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood and synovial fluid of patients with PVNS before surgery and at 3, 6, 12 months after surgery may serve as one of the likely prognostic markers for the onset / non-recurrence of the disease.

**Резюме.** Проведено дослідження вмісту васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові та синовіальній рідині у всіх досліджуваних пацієнтів з пігментним віллонодулярним синовітом колінного суглоба (ПВНС КС). Нами спостерігалось зниження рівня VEGF в синовіальній

рідині хворих у понад 2 рази через 2 тижні після операції та зниження рівня VEGF більше, ніж у 7 разів через 3 місяці після операції. Саме в період через 3 місяці після хірургічного лікування різниця стає статистично достовірною ( $p < 0,05$ ). Особливої уваги заслуговує значне достовірне підвищення рівня VEGF у синовіальній рідині у групі хворих з рецидивом ПВНС ( $p < 0,05$ ) - у понад 8 разів, порівняно з показниками групи хворих на ПВНС через 3 місяці після операції. Дослідження рівня васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові та синовіальній рідині хворих на ПВНС до операції та через 3, 6, 12 місяців після операції може слугувати одним з ймовірних прогностичних маркерів щодо виникнення чи не виникнення рецидиву захворювання.

**Keywords:** *pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, vascular endothelial growth factor, immunity.*

**Ключові слова:** *пігментний віллонодулярний синовіт, теносиновіальна гігантоклітинна пухлина, васкулярний ендотеліальний фактор росту, імунітет.*

**Постановка проблеми.** Пігментний віллонодулярний синовіт (ПВНС) – це досить рідкісне ідіопатичне псевдопухлинне 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). Після успішного хірургічного лікування завжди залишається велика ймовірність виникнення рецидиву. Так як невідомими залишаються етіологія та патогенез ПВНС, то не існує маркерів для діагностики захворювання та моніторингу виникнення чи не виникнення його рецидиву.

В даній статті розглядаються особливості та роль рівня васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) у сироватці крові та синовіальній рідині пацієнтів з пігментним віллонодулярним синовітом колінного суглоба для покращення його діагностики, прогнозування ймовірності виникнення рецидивів.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Пігментний віллонодулярний синовіт (ПВНС) – це рідкісна, як правило, доброякісна, ворсинчаста або ворсинчасто-вузлова проліферація синовіального шару капсули суглобів, сухожилкових півх та бурс [1-5]. Характерна для даного захворювання пігментація зумовлена накопиченням пігменту гемосидерину в синовії, який виділяється із крихких патологічно новоутворених судин проліферованої оболонки [3-5].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, з 2013 року ПВНС також називають як теносиновіальна гігантоклітинна пухлина (ТСГКП). ПВНС зустрічається в двох формах: локальна (у вигляді поодиноких вузлуватих утворень) та дифузна (з поєднанням ворсинчастих та вузлуватих утворень) [2-5]. Найпоширенішою локалізацією захворювання є колінний суглоб, значно рідше – кульшовий, ліктьовий, плечовий та надп'яtkово-гомільковий суглоби тощо [1-5]. Біль, хронічний набряк та обмеження рухів у суглобі – це найчастіші клінічні прояви. Через неспецифічність ознак та симптомів, зазвичай, виникають труднощі

щодо встановлення діагнозу [1-5]. Стандартний набір лабораторних аналізів, як правило, в норм. Рентгенографічне обстеження при перших проявах ПВНС – без особливостей, але згодом виявляється значний набряк суглоба, виникають кісткові ерозії та субхондральні кісти [1-5]. За допомогою комп'ютерної томографії (КТ) можна виявити при тривалому перебігу захворювання потовщення синовіальної оболонки, іноді навіть ерозії кісток. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є найбільш інформативною і дуже специфічною. МРТ виявляє проліферацію синовіального шару суглобової капсули. На зображеннях можна спостерігати «ефект цвітіння» із-за відкладення гемосидерину в синовії [2-5]. Найбільш ефективним методом лікування є синовектомія [1-5]. Все більше і більше застосовують також додаткові методи лікування, такі як: цільова терапія, дистанційна променева терапія, імунотерапія [1-5].

На сьогодні вже не викликає сумнівів існування тісної взаємодії між процесами синовіального ангиогенезу і запалення та безпосередньої участі в них імунної системи [6].

Ангиогенез – це надзвичайно складний процес, основою якого є ендотеліальні клітини, що беруть участь в утворенні кровоносних судин [7]. На відміну від звичайних ендотеліальних клітин, які рідко діляться, ангиогенні ендотеліальні клітини зазнають складних змін, що включають секрецію металопротеаз та інших ферментів, які руйнують матрикс, спричиняють міграцію клітин у новоствореному просторі, поділ ендотеліальних клітин, їх проліферацію та утворення судин. Це добре регульовані процеси за участю ряду стимуляторів, таких як фактор росту фібробластів (FGF) [8], васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF) [9], ангиопоетини [10], активатори інтегринів [11] та інгібітори, такі як тромбоспондин [12], ангиостатин [13] та ендостатин [14].

Крім своєї важливої ролі в нормальних фізіологічних процесах, ангиогенез сприяє виникненню ряду захворювань, включаючи прогресування пухлини та псевдопухлинних захворювань. Це відбувається тому, що ангиогенез забезпечує поживні речовини, що підтримують життєздатність хворої чи зміненої захворюванням тканини [15].

Васкулярний ендотеліальний фактор (VEGF) – сигнальний білок, що виробляється клітинами для

стимулювання ангиогенезу, є їх регулятором. Клітини імунної системи самі є продуцентами VEGF і регуляторами ангиогенезу, а також мішенями дії VEGF, оскільки мають специфічні рецептори для взаємодії з цим цитокином. Він відіграє ключову роль у розвитку синовіального запалення, гіперплазії та ангиогенезу в суглобах [6]. Збільшене продукування VEGF може відігравати важливу роль у патогенезі виникнення ПВНС [3] та його рецидиву.

Дослідження VEGF у хворих на ПВНС КС є також важливим, адже це може бути в майбутньому частиною таргетної терапії захворювання. Так існують поодинокі публікації щодо позитивного ефекту після внутрішньосуглобового введення препаратів, блокуючих VEGF, у хворих на ПВНС КС [16].

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** Невірна та несвоєчасна діагностика ПВНС 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. Аналіз виникнення рецидивів та складність перебігу захворювання змушує вчених всього світу вдатись до пошуків ймовірних маркерів як для діагностики захворювання, так і для визначення його рецидиву. Вивчення імунологічних показників крові та синовіальної рідини пацієнтів з ПВНС колінного суглоба (зокрема такого, як VEGF) та їх особливостей залишається ще до кінця невизначеним і актуальним.

**Мета дослідження.** Вивчити та проаналізувати рівні VEGF у сироватці крові та синовіальній рідині пацієнтів з пігментним віллонодулярним синовітом колінного суглоба для покращення його діагностики, прогнозування ймовірності виникнення рецидивів.

**Викладення основного матеріалу.** Матеріали і методи. Робота виконана в атестованій імунологічній лабораторії за сертифікованими і стандартизованими методиками (Свідчення 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 знаходились на лікуванні у відділі захворювань суглобів у дорослих ДУ «ІТО 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. Рецидив захворювання стався у 4 хворих з ДПВНС КС (13%): в одного через 3 місяці після операції, в другого – через 7 місяців, та ще у двох через 3 та 7 років відповідно. Рецидиви виникли у двох випадках після тотальної артроскопічної

синовектомії та у інших двох випадках після комбінованої синовектомії. Максимальний термін спостереження пацієнтів склав 9 років, мінімальний – 4 місяці. Повторні операції виконували двом пацієнтам з рецидивом. Оскільки більш агресивною вважається саме дифузна форма захворювання, яка досить часто рецидивує, то нами прийнято рішення провести дослідження саме серед пацієнтів з цією формою.

У ході імунологічного обстеження нами хворі були поділені на групи: до операції 21 хворий на ПВНС КС – група 1; 9-м пацієнтам на ДПВНС обстеження виконано через 2 тижні після операції – група 2; 9-м пацієнтам обстеження виконано через 3 місяці після операції – група 3. Пацієнти, в яких після операції стався рецидив захворювання (5 осіб) – група 4. Аналізуючи склад пацієнтів 4 групи, варто зазначити, що 4 з них були прооперовані у ДУ «ІТО НАМН України», а 1 – в іншому лікувальному закладі України (у нашій клініці він був лише під спостереженням).

Усіх пацієнтів досліджено на показники імунологічної реактивності.

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

Визначали такі імунологічні показники, як:

1) концентрації імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G у сироватці крові та синовіальній рідині досліджували з використанням методу радіальної імунодифузії за Manchini [17];

2) рівень циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) за реакцією преципітації поліетиленгліколом [18];

3) методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали вміст VEGF згідно з інструкцією до діагностичного набору Invitrogen Corporation (USA).

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 значення. Результати проведених досліджень порівнювали методом однофакторного дисперсійного аналізу. Відмінності між групами вважали статистично значущими при ймовірності  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Результати проведених досліджень свідчать про те (Табл. 1), що відбуваються певні зміни рівня ЦІК, зміни концентрації основних класів імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові в групах спостережень від групи 1 (до операції) до групи 3 (через 3 місяці після операції) і, навіть, у групі пацієнтів з рецидивом ПВНС (група 4). Проте, вони

статистично недостовірні. Що стосується VEGF, то нами спостерігалось суттєве зниження його рівня у сироватці крові хворих на 37% через 2 тижні після операції (група 2) і досягає достовірного зниження на 46% у хворих через 3 місяці після хірургічного лікування (група 3). Саме у цей період часу рівень VEGF знаходиться у межах нормальних

референтних значень (80–300 пг/мл). Слід зауважити, що у сироватці крові пацієнтів групи 4 виявлено підвищення рівня VEGF на 13%, порівняно із рівнем до операції. Проте різниця статистично недостовірна. Достовірною є відмінність (з  $p < 0,05$ ) лише відносно групи 3.

Таблиця 1

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

Групи спостережень / Досліджувані показники	Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС через 2 тижні після операції (група 2)	Група з ДПВНС через 3 місяці після операції (група 3)	Група з рецидивом ДПВНС (група 4)
ЦК (умов. од)	118,16±7,45	125,63± 16,13	145,00 ± 26,41	149,0 ± 9,14
Ig A (г/л)	1,63 ± 0,11	1,56 ± 0,21	1,78 ± 0,22	1,94 ± 0,07
Ig M (г/л)	1,13 ± 0,40	1,12 ± 0,08	1,36 ± 0,10	1,21 ± 0,12
Ig G (г/л)	9,34 ± 0,54	9,60 ± 0,65	10,96 ± 0,31	10,14±1,47
VEGF, пг/мл***	426,94 ± 33,86	309,40 ± 75,50	231,79 ± 64,44*	485,9 ± 56,68**

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

\*\* достовірна різниця відносно групи через 3 місяці після операції з  $p < 0,05$ ;

\*\*\* пг/мл – пікограм/мілілітр

Схожу тенденцію мають також зміни, які показників у синовіальній рідині обстежуваних виявлені нами при дослідженні аналогічних хворих (Табл. 2).

Таблиця 2

**Показники гуморальної ланки імунітету у синовіальній рідині хворих на ДПВНС за групами спостережень**

Групи спостережень / Досліджувані показники	Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС через 2 тижні після операції (група 2)	Група з ДПВНС через 3 місяці після операції (група 3)	Група з рецидивом ДПВНС (група 4)
ЦК (умов. од)	32,77 ± 6,65	24,6 ± 5,21	28,25 ± 6,93	22,0 ± 3,74
Ig A (г/л)	0,87 ± 0,09	0,85 ± 0,16	0,75 ± 0,18	0,87 ± 0,17
Ig M (г/л)	0,65 ± 0,08	0,61 ± 0,09	0,92 ± 0,10	0,72 ± 0,13
Ig G (г/л)	5,93 ± 0,81	4,97 ± 0,76	6,46 ± 0,81	5,70±0,96
VEGF, пг/мл	1995,77 ± 310,04	946,66 ± 643,01	250,40 ± 25,87*	2209,00 ± 461,35**

\* достовірна різниця відносно групи 1 з  $p < 0,05$ ;

\*\* достовірна різниця відносно групи 3 з  $p < 0,05$ .

Показники гуморальної ланки імунітету (рівень ЦК, концентрація основних класів імуноглобулінів А та G) у синовіальній рідині хворих на ДПВНС зазнають певних статистично недостовірних коливань. Виявлено зниження рівня VEGF у понад 2 рази під час контрольного дослідження хворих через 2 тижні після операції. І тільки через 3 місяці після операції, коли спостерігається зниження рівня VEGF більше, ніж у 7 разів (група 3), різниця набуває статистичної достовірності. Особливої уваги заслуговує значне достовірне підвищення рівня васкулярного ендотеліального фактора росту у синовіальній рідині хворих групи 4 у понад 8 разів, порівняно з хворими групи 3. Слід зазначити, що у хворих з рецидивом ДПВНС, терміни від оперативного втручання до появи повторних клінічних ознак

поновлення патологічного процесу були різними – від 3 місяців до 7 років.

Аналізуючи наявні дані медичної документації та результати обстеження, для виявлення причини виникнення рецидиву ПВНС КС у досліджуваних хворих, з'ясували, що у 4-ох з них була біологічна причина (агресивний перебіг ПВНС). Тільки в одному випадку з 5, а саме у хворого, який проходив лікування в іншому лікувальному закладі, була виявлена діагностично-лікувальна помилка, що полягала в невірно обраній хірургічній тактиці з частковим видаленням зміненої захворюванням синовії.

Якщо подати інформацію графічно, то стає зрозуміло, що стрімкий ріст рівня VEGF у сироватці крові (див. Рис. 1) і у синовіальній рідині (Рис. 2) характеризує рецидивування патологічного

процесу та потребує подальшого ретельного динамічного спостереження або хірургічного втручання із застосуванням додаткових методів лікування (як, наприклад, дистанційна променева терапія тощо).

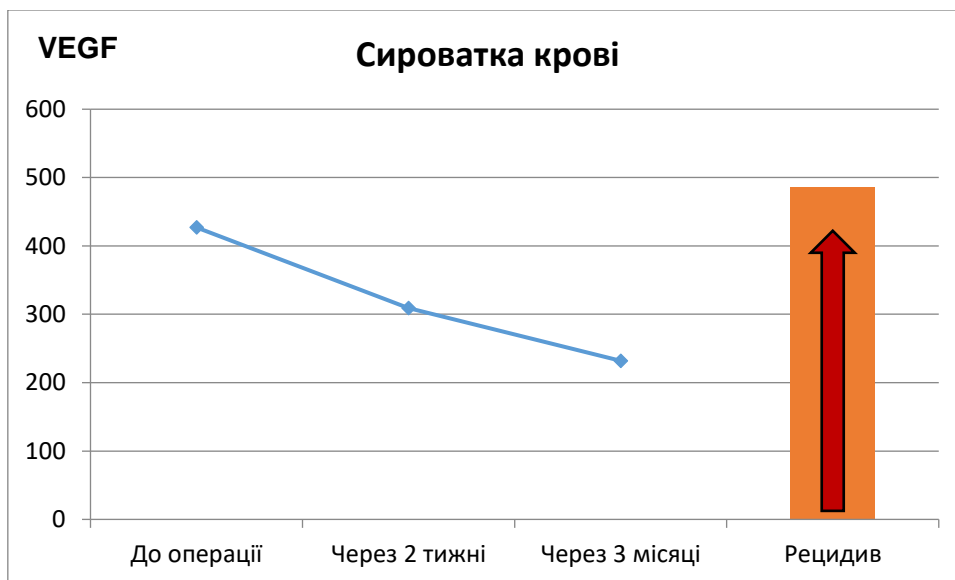


Рис. 1. Діаграма. Динаміка рівня VEGF (пг/мл) у сироватці крові досліджуваних хворих на ДПВНС КС.



Рис. 2. Діаграма. Динаміка рівня VEGF (пг/мл) у синовіальній рідині досліджуваних хворих на ДПВНС КС.

В дослідженні звучать терміни досліджень через 2 тижні та через 3 місяці. Вони є не випадковими. Так, термін через 2 тижні після операції – це період, коли знімаються післяопераційні шви і пацієнт продовжує післяопераційну реабілітацію дистанційно, за місцем проживання. Термін виконання повторних обстежень та огляду в 3 місяці також є обґрунтованим. Немає в літературі роботи, де чітко було описано про регенераторні можливості синовіального шару суглобової капсули людини після синовектомії. Bentley G. et al, які проводили експериментальне дослідження на тваринах, дослідили, що період регенерації внутрішнього шару суглоба триває в діапазоні 85-110 днів, в

залежності від індивідуальних особливостей [19]. Найбільш інформативним неінвазивним методом діагностики ПВНС є метод магнітно-резонансної томографії (МРТ). Цей метод широко застосовують в ортопедії та травматології для дослідження синовітів. Так, Ostergaard та співавторами було проведено дослідження щодо контролю регенерації синовіального шару суглобової капсули із застосуванням МРТ. За їхніми даними, синовіальна мембрана регенерувала через два місяці після артроскопічної синовектомії колінного суглоба, і, не зважаючи на значне зменшення її товщини порівняно з нормою, часто виявляла ознаки рецидивуючого синовіту [20].



Тому ми і запропонували робити МРТ-контроль та контрольне лабораторне дослідження пацієнтів через 3 місяці після операції, щоб

оцінювати стан регенованого внутрішнього шару суглобової капсули. В подальшому – подвоювали термін, відповідно 6 та 12 місяців (Рис. 3).



\*. – МРТ колінного суглоба виконується через 3, 6 та 12 місяців після операції. В подальшому, протягом 5 років 1 раз на рік. Далі, 1 раз на 5 років.

Рис. 3. Схема. Розроблений та запропонований нами лікувальний алгоритм для хворих на ПВНС КС.

**Клінічний приклад.** Ми представляємо клінічний випадок пацієнта Р.М.М., якому на момент звернення в ДУ «ІТО НАМН України» було 28 років. Він звернувся зі скаргами на біль, набряк,

обмеження рухів у лівому колінному суглобі, які турбували його протягом 1 року. Консервативне лікування покращення не приносило. За даними МРТ було запідозрено ПВНС КС (Рис. 4).

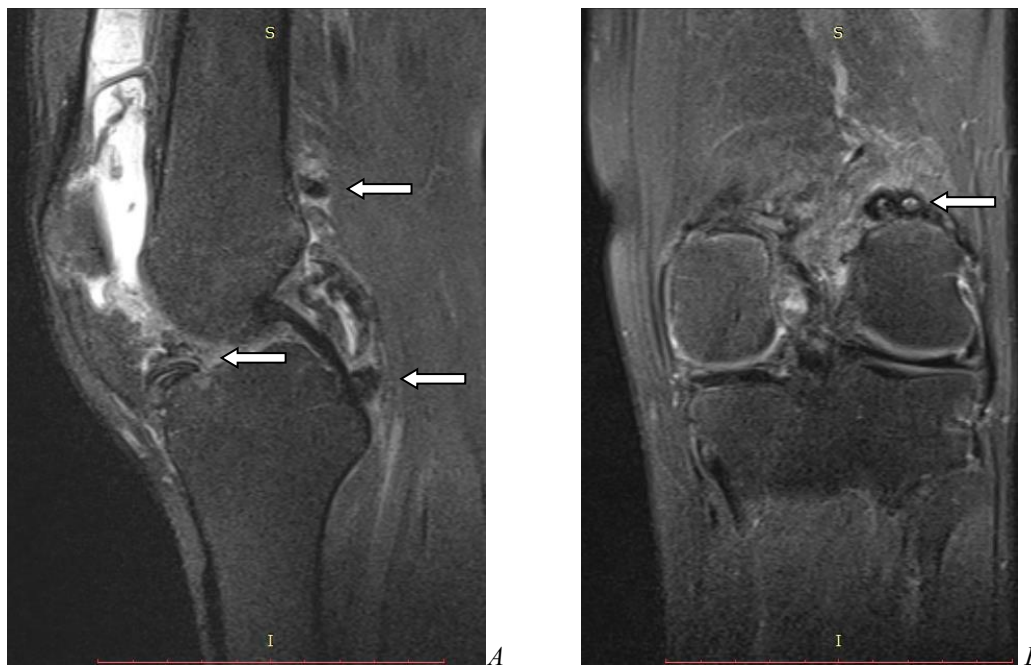


Рис. 4. Фото. МРТ до операції хворого Р.М.М. 28 років: білими стрілочками вказані ділянки з ймовірніше за все, найбільшою кількістю депонованого гемосидерину.

Нами було визначено, що до операції рівень VEGF в сироватці крові пацієнта був 732,6 пг/мл (що 2 рази більше, ніж верхня межа референтних значень), а рівень VEGF в синовіальній рідині склав 1329,9 пг/мл. Пацієнту після обстеження було виконано тотальну артроскопічну синовектомію

колінного суглоба. Під час операції візуальна картина відповідала такій, як і при дифузній формі ПВНС КС – вся синовіальна оболонка була уражена захворюванням, масивні розростання ворсинчастих та вузлових розростань. (Рис. 5).

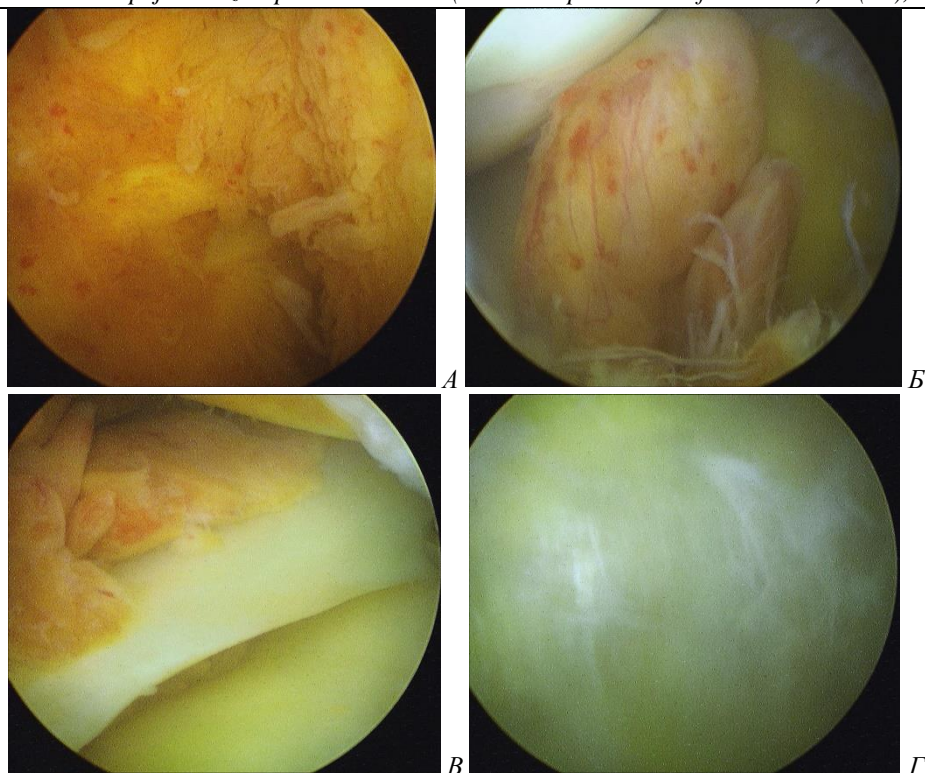


Рис. 5. Фото. Артроскопічна картина ДПВНС КС пацієнта Р.М.М. у різних відділах: характерне забарвлення синовіального шару суглобової капсули помаранчево-коричневого кольору верхньо-латерального наколінкового завороту (А), вузлуваті утворення проліферованої захворюванням оболонки в передньому відділі (Б), ворсинчасті утворення над і під меніском (В), а також вигляд порожнини суглоба після тотальної синовектомії (Г).

Під час операції робили забір біологічного матеріалу, який проходив подальше мікробіологічне, імунологічне та патогістологічне дослідження. Так як «золотим стандартом в діагностиці ДПВНС (ТСГКП) є патогістологічне

дослідження, то його проводили спільно з нашою патоморфологічною лабораторією [21]. У пацієнта відбулась верифікація діагнозу – ДПВНС КС (Рис. 6).

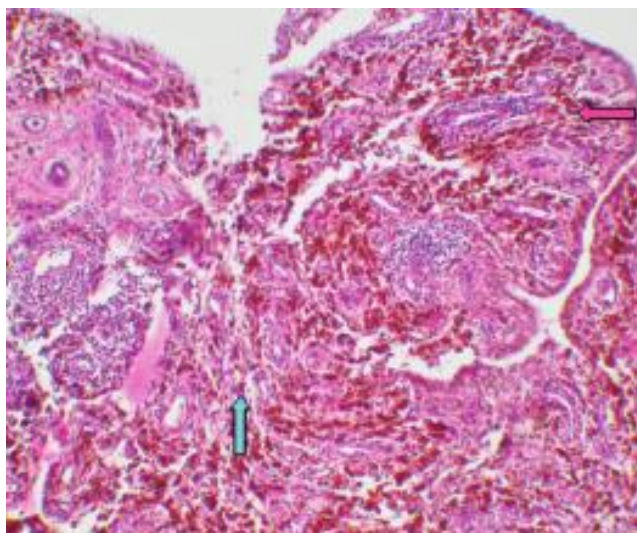


Рис. 6. Фото. Гіпертрофовані синовіальні ворсинки (рожева стрілка) і об'ємні скупчення сидерофагів у власній пластинці синовіального шару (блакитна стрілка) при ДПВНС. Гістопрепарат тканини синовіального шару капсули колінного суглоба при ДПВНС пацієнта Р.М.М. Забарвлення гематоксилином та еозином, x80.

Ранній післяопераційний період пройшов без особливостей, пацієнт відмічав покращення стану в суглобі. Через 2 тижні після операції ми визначили

вміст VEGF в сироватці крові хворого (643,8 пг/мл) та вміст VEGF в пунктаті колінного суглоба (1109,3 пг/мл). Аналізуючи ці дані, можна сказати, що

показники VEGF у обох біологічних рідинах дещо знизились, але вони все-одно були в 2 рази вищі за верхню межу референтних значень. На нашу думку, це було пов'язано з тим, що у хворого в такий ранній післяопераційний період було післяопераційне запалення, адже після синовектомії утворюється велика ранева поверхня. Нами було запропоновано пацієнту прийти на контрольний огляд через 1 місяць після операції.

На огляді хворого через 1 місяць після операції колінний суглоб був інтактним, без ознак набряку, рухи в крайніх положеннях дещо обмежені (що відповідало даному періоду після операції), больові відчуття спостерігались лише після інтенсивних фізичних навантажень. Було визначено рівень VEGF в сироватці крові – 321,7 пг/мл. Враховуючи те, що внутрішній шар суглобової капсули

відновлюється в діапазоні 80-110 днів, тобто регенераторний процес все іще тривав, ми трактували даний показник, як добрий, адже вдалось максимально наблизитись до верхньої межі референтних значень VEGF. Хворому було рекомендовано МРТ-контроль та контрольне лабораторне й клінічне обстеження через 3 місяці після операції, відповідно до запропонованого нами лікувального алгоритму. Проте пацієнт проігнорував наші рекомендації і звернувся майже через 7 місяців після операції.

За даними клінічного обстеження у пацієнта був виражений біль, набряк, обмеження рухів, відчуття скутості та дискомфорту в порожнині суглоба. На МРТ також спостерігались ознаки рецидиву захворювання (Рис. 7).

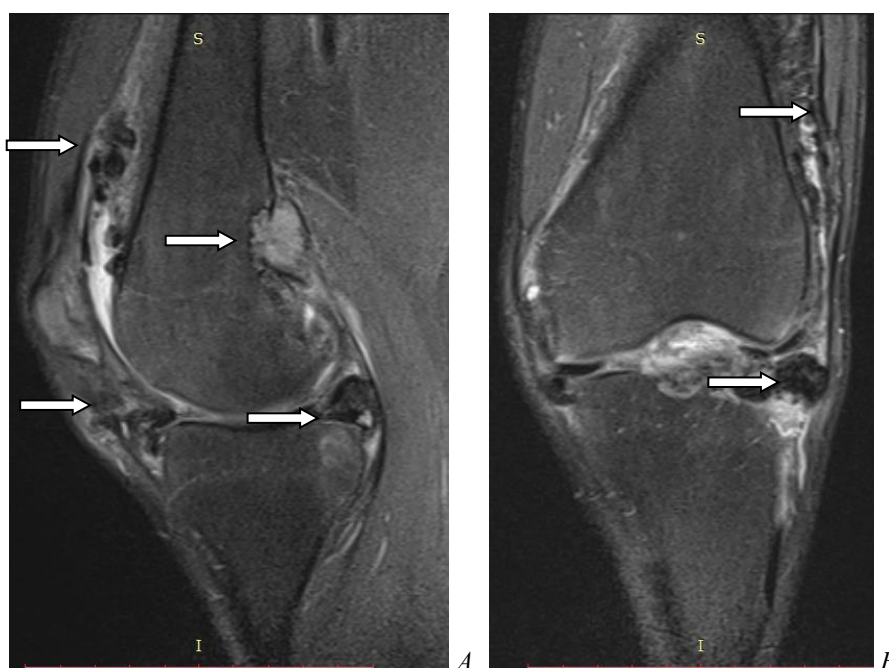


Рис. 7. Фото. МРТ через 7 місяців після операції хворого Р.М.М. 28 років: білими стрілочками вказані ділянки з рецидивом ДПВНС.

Визначено, що рівень VEGF в сироватці крові пацієнта був 643,8 пг/мл (що 2 рази більше, ніж верхня межа референтних значень), а рівень VEGF в синовіальній рідині (пунктаті колінного суглоба) склав 3012,4 пг/мл. Пацієнту після обстеження було виконано тотальну відкриту синовектомію колінного суглоба з подальшим курсом дистанційної променевої терапії, відповідно до розробленого нами лікувального алгоритму.

Аналізуючи отримані нами дані рівня VEGF в сироватці крові, бачимо, що відбулося його

підвищення майже до показників, як і до операції (Рис. 8). А от рівень VEGF в синовіальній рідині став в 2 рази більшим, ніж до первинної операції щодо ПВНС КС (Рис. 9). Це свідчить про локальний агресивний перебіг захворювання при рецидиві. Ймовірніше за все, якби пацієнт пройшов необхідний комплекс обстежень через 3 місяці після операції, нами було б встановлено підозру щодо рецидиву захворювання та надано медичну допомогу в необхідному обсязі.

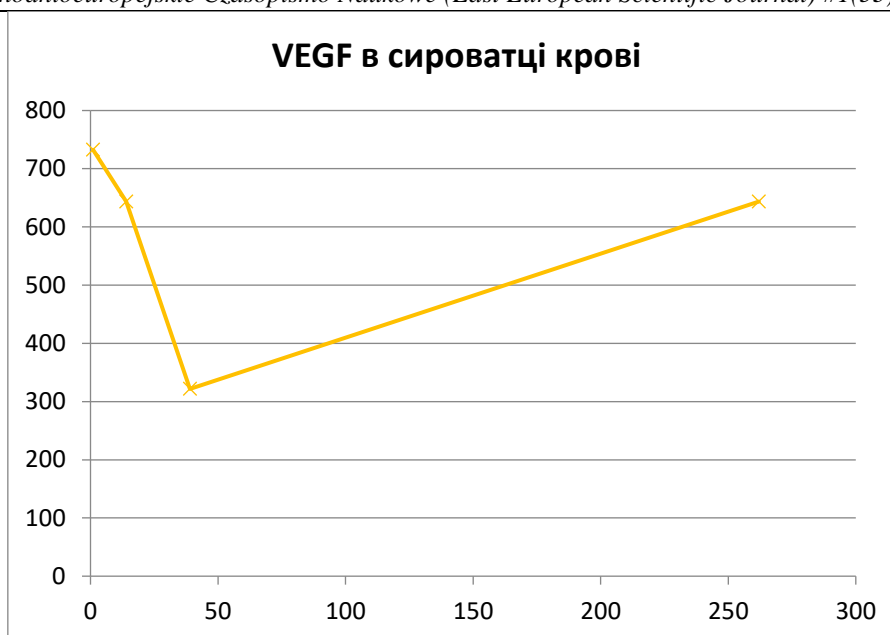


Рис. 8. Діаграма. Динаміка рівня VEGF (вісь ордината, пг/мл) у сироватці крові хворого Р.М.М. з ДПВНС КС від первинного звернення до рецидиву (вісь абсциса, дні).

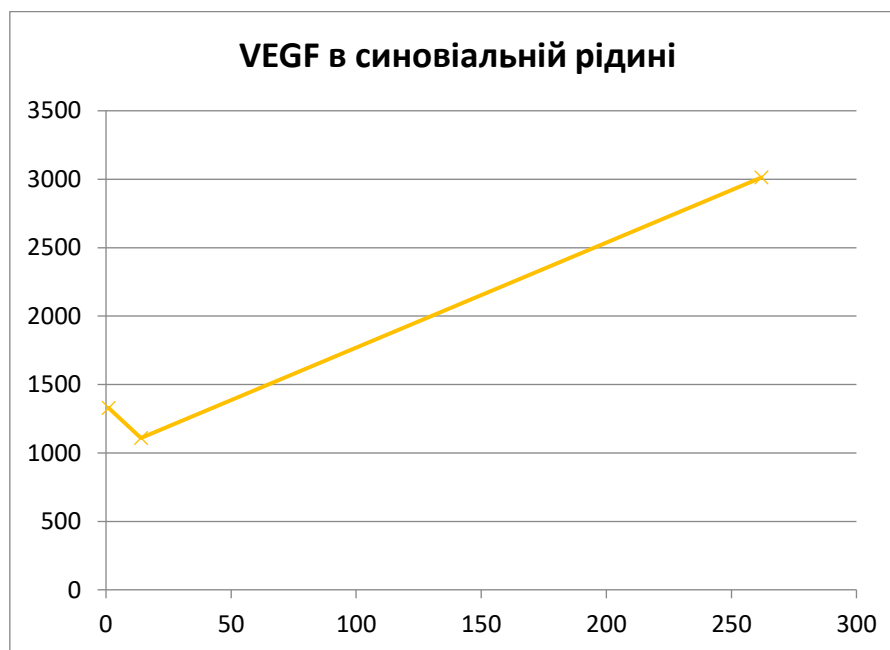


Рис. 9. Діаграма. Динаміка рівня VEGF (вісь ордината, пг/мл) у синовіальній рідині хворого Р.М.М. з ДПВНС КС від первинного звернення до рецидиву (вісь абсциса, дні).

На діаграмах бачимо (Рис. 8, Рис. 9), що після операції відбувається зниження рівня вмісту VEGF в обох досліджуваних нами біологічних рідинах. Проте, за умови виникнення рецидиву ПВНС, спостерігається суттєве підвищення його вмісту і в сироватці крові, і в синовіальній рідині. Такі високі цифри вмісту VEGF в синовіальній рідині при рецидиві (3012,4 пг/мл) ми пояснюємо високою локальною агресивністю захворювання. Адже, аналізуючи дані МРТ хворого до операції (Рис. 4) та після виникнення рецидиву (Рис. 7), спостерігаємо, що об'єм патологічно новоутвореної ПВНС синовії більший за умови рецидиву захворювання.

Якщо ознаки синовіту у прооперованих хворих продовжують зберігатись протягом кількох місяців, або після тривалого періоду спостереження з'являються знову, то визначення рівнів вмісту VEGF в обох біологічних рідинах, чи хоча б в одній з них, матиме одне з ключових значень щодо раннього прогнозування рецидиву захворювання у хворих на ПВНС КС.

Проведені нами дослідження свідчать про можливість та необхідність використання судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) як одного з ймовірних діагностичних і прогностичних критеріїв (маркерів) перебігу ПВНС та виникнення рецидиву захворювання, особливо коли мова йде про ДПВНС.

**Висновки:**

1. Отримані результати проведених досліджень свідчать про те, що спостерігається суттєве зниження рівня вмісту VEGF у сироватці крові хворих з ПВНС КС на 37% через 2 тижні після операції і досягає достовірного зниження на 46% у хворих через 3 місяці після хірургічного лікування. Саме у цей період часу рівень вмісту VEGF знаходиться у межах нормальних референтних значень (80–300 пг/мл). Слід зауважити, що у сироватці крові пацієнтів групи з рецидивом ПВНС виявлено підвищення рівня VEGF на 13%, порівняно із рівнем до операції. Проте різниця статистично недостовірна. Достовірною є відмінність лише відносно групи хворих через 3 місяці після операції (з  $p < 0,05$ ).

2. Нами спостерігалось зниження рівня VEGF в синовіальній рідині хворих на ПВНС у понад 2 рази через 2 тижні після операції та зниження рівня VEGF більше, ніж у 7 разів через 3 місяці після операції. Саме в період через 3 місяці після хірургічного лікування різниця стає статистично достовірною ( $p < 0,05$ ). Особливої уваги заслуговує значне достовірне підвищення рівня VEGF у синовіальній рідині у групі хворих з рецидивом ПВНС ( $p < 0,05$ ) у понад 8 разів, порівняно з показниками групи хворих на ПВНС через 3 місяці після операції.

3. Стрімкий ріст рівня VEGF у сироватці крові та у синовіальній рідині у прооперованих хворих з ПВНС КС характеризує високу ймовірність рецидивування патологічного процесу та потребує подальшого ретельного динамічного спостереження або повторного хірургічного втручання із застосуванням додаткових методів лікування (як, наприклад, дистанційна променева терапія тощо).

4. Низька (невисока) інформативність досліджуваних показників імунологічної реактивності для діагностики пігментного віллонодулярного 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.

5. Невелика кількість досліджуваних нами пацієнтів з рецидивом ПВНС (13%) говорить про те, що було підібрано правильний підхід щодо лікування пацієнтів з ПВНС, який дозволяє як отримати добрі та відмінні результати лікування, так і максимально зменшити кількість рецидивів.

6. За умови агресивного перебігу ПВНС, під час рецидиву показники вмісту VEGF в синовіальній рідині будуть значно вищими, ніж показники в сироватці крові.

7. На основі проведеного дослідження та демонстрації клінічного випадку можна сказати, що визначення рівня васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові та синовіальній рідині хворих на ПВНС до операції та через 3, 6, 12 місяців після операції може слугувати

одним з ймовірних прогностичних маркерів щодо виникнення чи не виникнення рецидиву захворювання.

**Список літератури:**

1. Gao M., Li H. Multifocal pigmented villonodular synovitis coexisting in both the knee joint and the patella: a case report and literature review / M. Gao // BMC Musculoskeletal Disord. – 2017. 18:293.
2. Steinmetz S., Rougemont A.L., Peter R. Pigmented villonodular synovitis of the hip / S. Steinmetz // EFORT Open Rev. – 2016: 260-266.
3. Predescu V., Bojinca V.C., Deleanu B., Bojinca M. Pacydermoperiostosis Associated With Pigmented Villonodular Synovitis / V. Predescu // J Bone Res. – 2017. 5: 179. doi:10.4172/2572-4916.1000179.
4. Shah S.H., Porrino J.A., Green J.R., Chew F.S. Bilateral pigmented villonodular synovitis of the knee / S.H. Shah // Radiol Case Rep. – 2015. 10: 56 -60.
5. Murphey M.D., Rhee J.H., Lewis R.B., Fanburg-Smith J.C., Flemming D.J., et al. Pigmented Villonodular Synovitis: Radiologic-Pathologic Correlation / M.D. Murphey // RadioGraphics. – 2008. 28: 1493–1518.
6. Гавриленко Т.І., Ілляш М.Г., Мітченко О.І., Воронков Л.Г., Якушко Л.В., Панченко Л.М., Рижова Н.О. Роль васкулярного ендотеліального фактору росту в розвитку запалення та імунного реагування у пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом / Т.І. Гавриленко // Український ревматологічний журнал. – 08 жовтня 2012. – с. 1-6.
7. Daniel T.O. and Abrahamson D. Endothelial signal integration in vascular assembly / T.O. Daniel // Annu. Rev. Physiol. – 2000. 62:649-671.
8. Nugent M.A., Iozzo R.V. Fibroblast growth factor-2 / M.A. Nugent // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2000. 32:115-120.
9. Petrova T.V., Makinen T., Alitalo K. Signaling via vascular endothelial growth factor receptors / T.V. Petrova // Exp. Cell. Res. – 1999. 253:117-130.
10. Davis S., Aldrich T.H., Jones P.F., Acheson A., Compton D.L., Jain V., Ryan T.E. et al Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning / S. Davis // Cell. – 1996. 87:1161-1169.
11. Eliceiri B.P., Cheresh D.A. The role of alpha v integrins during angiogenesis: insights into potential mechanisms of action and clinical development / B.P. Eliceiri // J. Clin. Invest. – 1999. 103:1227-1230.
12. Roberts D.D. Regulation of tumor growth and metastasis by thrombospondin-1 / D.D. Roberts // FASEB J. – 1996. 10:1183-1191.
13. O'Reilly M.S., Holmgren L., Shing Y., Chen C., Rosenthal R.A., Moses M., Lane W.S. et al Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma / M.S. O'Reilly // Cell. – 1994. 79:315-328.
14. O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane W.S., Flynn E. et al Endostatin: an

endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth / M.S. O'Reilly // *Cell*. – 1997. 88:277-285.

15. Terman B.I., Stoletov K.V. VEGF and Tumor Angiogenesis / B.I. Terman // *Einstein Quart. J. Biol. and Med.* – 2001. 18:59-66.

16. Nissen M.J. et al Efficacy of intra-articular bevacizumab for relapsing diffuse-type giant cell tumour / M.J. Nissen // *In:Ann Rheum Dis.* – 2014. 73(5), P. 947–948.

17. Manchini G. Immunological quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Manchini// *Immunochemistry.* – 1965. – № 2. – P. 235 – 239.

18. Haskova V. Novy spůsob stanoveni circulyjcich imunokomplexes v lidskych serech / V. Haskova // *Z Cas. Lek. Ceb.* – 1977. – № 14 (116). – С. 437 – 438.

19. Bentley G., Kreutner A., Ferguson A.B. Synovial regeneration and articular cartilage changes

after synovectomy in normal and steroid-treated rabbits / G. Bentley // *J Bone Joint Surg Br.* – 1975.;57(4):454-62. – PMID: 1194312.

20. Ostergaard M., Ejbjerg B., Stoltenberg M., Gideon P., Volck B., Skov K. et al Quantitative magnetic resonance imaging as marker of synovial membrane regeneration and recurrence of synovitis after arthroscopic knee joint synovectomy: a one year follow up study / M. Ostergaard // *Ann Rheum Dis.* – 2001.; 60(3): 233–236. – doi: 10.1136/ard.60.3.233. – PMID: 11171684

21. Григоровский В.В., Сильченко В.П., Григоровская А.В. Гистологическое строение, клеточный состав и клиничко-морфологическая дифференциальная диагностика синовиальной гигантоклеточной опухоли диффузного типа / В.В. Григоровский // *Онкология.* – 2015. Т. 17, № 2. – с. 119-128.

**Madzule M.**

*Resident doctor of the Department of family medicine  
Riga Stradiņš University, Latvia*

**Veide L.**

*Resident doctor of the Department of gastroenterology  
Riga Stradiņš University, Latvia*

**Vilkoite I.**

*Medical doctor of the Department of gastroenterology  
Health center 4, Riga, Latvia*

## ENDOSCOPIC APPEARANCE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND ITS ASSOCIATION WITH BODY MASS INDEX

**Abstract. Introduction.** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common condition characterized by the presenting symptoms of heartburn and/or regurgitation.

**GERD affects millions of people worldwide and** has an estimated worldwide prevalence of 8-33%. An important risk factor for GERD is obesity, which has been increasing in prevalence and is strongly associated with adverse metabolic, cardiovascular, chronic inflammatory and malignant health outcomes.

**The aim of the study.** To study the association between the BMI and endoscopic appearance of GERD.

**Materials and methods.** Retrospective study, medical documentation of 250 patients in Health center 4, Riga, Latvia has been analyzed. Data included patients gender, age, weight, height, calculated BMI (body mass index), stage of GERD using Los Angeles classification. The association between BMI and endoscopic appearance of GERD was studied using various statistical tests - Shapiro-Wilk test, Kolmogorov-Smirnov test, nonparametric test - Kruskal-Wallis test, Pairwise Comparisons and Chi Square test.

**Results.** From 250 total cases of endoscopic positive GERD, 59% (147) representatives were women and 41% (103) were men. The median age of the patients was 40(31.75-50.00) years. The median BMI was 27.16(23.79-30.13) kg/m<sup>2</sup>. The median BMI in GERD groups A – 25,24 (22.75-28.73), B - 28.91(26.04-30.31) and C - 30.04(27.71-32.01) kg/m<sup>2</sup>. The distribution of BMI differs across GERD stages (p<0.001). BMI is statistically significantly higher between patients with diagnosed GERD, stage B (28.91(26.04-30.31) kg/m<sup>2</sup>) than stage A (25.24(22.75-28.73) kg/m<sup>2</sup>) (p<0.05). And BMI is statistically significantly higher between patients with diagnosed GERD, stage C (30.04(27.71-32.01)) kg/m<sup>2</sup>) than stage A (25.24(22.75-28.73) kg/m<sup>2</sup>) (p<0.001).

**Conclusion.** This study demonstrates an association between the BMI and endoscopic appearance of GERD. The median BMI is higher in GERD stages where mucosal damage is greater.

**Key words:** GERD (gastroesophageal reflux disease), BMI (body mass index), upper gastrointestinal endoscopy, obesity, risk factors.

## INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a condition in which acid backs up from the stomach into the esophagus and even up to the throat, irritating their lining tissues. GERD is a common chronic disorder in developed countries of the world. **GERD affects millions of people worldwide and** has an estimated

worldwide prevalence of 8-33%, the prevalence in the Western world was found to be 10-20% and less than 5 percent in Asia. Gastroesophageal reflux disease is one of the most frequent diseases encountered by primary care physicians and gastroenterologists. [1.2.4.]

The classic and most common symptoms of GERD is heartburn and regurgitation. Other symptoms

include globus sensation, dysphagia, odinophagia and chest pain. If symptoms are left untreated, a major concern is the potential risk of peptic strictures, Barrett's metaplasia and esophageal adenocarcinoma associated with GERD. Extraesophageal manifestations are also common, but not always diagnosed, symptoms include chronic cough, asthma, laryngitis, sinusitis, hoarseness, pharyngitis and dental erosion syndrome. [3.7.]

Risk factors include older age, excessive body mass index (BMI), smoking, anxiety/depression, and less physical activity at work. [1.]

Maev, Yurenev et al published that epidemiological data indicate that obesity is a significant risk factor for developing GERD due to

increased intra-abdominal pressure and gastroesophageal gradient, slowing of gastric evacuation and formation of hiatal hernia. Abdominal obesity increases complications of GERD: erosive esophagitis, Barrett's esophagus and adenocarcinoma. [9.]

Body mass index (BMI) is an index of weight-for-height that is commonly used to classify overweight and obesity in adults. World health organization defines that overweight people are those who have BMI greater than or equal to 25 kg/m<sup>2</sup>; and obesity - BMI greater than or equal to 30 kg/m<sup>2</sup>. (Table 1) [8.]

Table 1

**Classification of body mass index**

Classification	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Risk of comorbidities
Underweight	< 18.5	Low
Normal range	18.5-24.9	Average
Overweight	25.0-29.9	Mildly increased
Obese	≥ 30.0	
Class I	30.0-34.9	Moderate
Class II	35.0-39.9	Severe
Class III	≥ 40.0	Very severe

WHO report that in 2016, more than 1.9 billion adults aged 18 years and older were overweight. Among them over 650 million adults were obese. The prevalence of overweight and obesity among children and adolescents aged 5-19 has been risen dramatically from just 4% in 1975 to just over 18% in 2016. [8.]

Mandeep Singh, Jaehoon Lee et al published that the overall prevalence of GERD symptoms is high (37%) in overweight and obese subjects. A structured weight loss program can lead to complete resolution of GERD symptoms in the majority of these subjects. [5.]

GERD classification is based on the appearance of the esophageal mucosa on upper endoscopy. First, erosive esophagitis or endoscopy positive GERD is

characterized by endoscopically visible breaks in the distal esophageal mucosa with or without symptoms of GERD. Second, nonerosive reflux disease or endoscopy negative reflux disease is characterized by the presence of symptoms without visible esophageal mucosal injury. [1.2.]

The most commonly used diagnostic test for the evaluation of GERD is the upper gastrointestinal endoscopy or esophagogastroduodenoscopy (EGDS). The benefit of endoscopy is visualization of the esophageal mucosa. [6.]

The Los Angeles classification is the most thoroughly evaluated classification for esophagitis and is the most widely used. (Table 2) [1.]

Table 2

**Los Angeles classification of GERD**

Grade	Endoscopic description
A	One or more mucosal break < 5mm that does not extend between the tops of two mucosal folds.
B	One or more mucosal break ≥ 5mm that does not extend between the tops of two mucosal folds.
C	One or more mucosal break that is continuous between the tops of two or more mucosal folds but that involves < 75 % of the circumference.
D	One or more mucosal break that involves ≥ 75 % of the esophageal circumference

**MATERIALS AND METHODS**

The retrospective research was carried out at Health center 4, Riga, Latvia by analyzing medical documentation of 250 patients that had referred for upper gastrointestinal endoscopy and have been diagnosed with endoscopic positive GERD between January 2018 and October 2019. Data included patients gender, age, weight, height (obtained from patient self-administered questionnaire) and stage of GERD (obtained from endoscopists conclusion of procedure – upper gastrointestinal endoscopy).

By using data of weight and height from self-administered questionnaire BMI was calculated for all patients by using formula:

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

and they were classified as underweight (BMI <18.5), normal weight (BMI 18.5 -24.9), overweight (BMI 25-29.9) and obese (BMI ≥30) according to WHO BMI classification. Patients were divided into groups regarding GERD stage by using Los Angeles staging system – grade A, B, C or D.

Data was statistically processed in IBM SPSS Statistics 22. Descriptive statistics (median, quartiles, mean, standard deviation, minimum, maximum) and

frequencies were used to describe included patients in common and also to describe researched groups.

The association between the BMI and endoscopic appearance of GERD was studied using various statistical tests. To identify normality of data Shapiro-Wilk test and Kolmogorov-Smirnov test was used. According to these tests variables do not follow normal distribution, so further there were nonparametric tests used in analysis. Independent sample nonparametric test (Kruskal-Wallis test) was performed. To compare GERD groups in pairs Pairwise Comparisons were used. Last the Chi Square test was performed to identify if there is a statistically significant difference between BMI groups. Level of statistical significance was accepted at p value less than 0,05.

## RESULTS

From 250 total cases of endoscopic positive GERD, 59% (147) representatives were women and 41% (103) were men.

To identify normality of data Shapiro-Wilk test and Kolmogorov-Smirnov test was used. According to these tests variables (gender, age, weight, height, BMI) do not follow normal distribution, so further there were nonparametric tests used in analysis that are based on median data.

The median age of the patients was 40(31.75-50.00) years (Table 3). The median BMI was 27.16(23.79-30.13) kg/m<sup>2</sup>(Table 3).

Table 3

### Overall description of patients

	M(SD)	Me(Q1-Q3)	Min-Max
Age, years	41.62(12.66)	40(31.75-50.00)	17-78
Height, m	1.75(0.10)	1.76(1.68-1.82)	1.35-2.06
Weight, kg	85.11(18.00)	85.00(72.00-97.00)	44-174
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.60(5.24)	27.16(23.79-30.13)	18.11-52.53

Among these cases the most common endoscopic finding was GERD, grade A (61.2%(153)), followed by grade B (20.4%(51)), grade C (18.4%(46)), none of the patients had GERD, grade D.

Similar as in common divided by GERD groups data of variables do not follow normal distribution. The description of GERD groups is shown in Table 4. The

median BMI in GERD groups A, B and C is as follows - 25.24(22.75-28.73), 28.91(26.04-30.31) and 30.04(27.71-32.01) kg/m<sup>2</sup>. In conclusion – the median BMI is higher in GERD stages where mucosal damage is greater. Further analysis is necessary to identify if these differences described above are statistically significant.

Table 4

### Description of patients by GERD groups

	GERD, stage		
	A	B	C
	Me(Q1-Q3)	Me(Q1-Q3)	Me(Q1-Q3)
Age, years	40.00(32.00-50.00)	39.00(30.00-46.00)	40.50(31.75-51.00)
Height, m	1.76(1.66-1.81)	1.80(1.73-1.86)	1.76(1.70-1.82)
Weight, kg	77.00(67.50-90.00)	92.00(85.00-104.00)	93.00(82.75-102.50)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.24(22.75-28.73)	28.91(26.04-30.31)	30.04(27.71-32.01)

Nonparametric data was compared through independent sample nonparametric test (Kruskal-Wallis test). The distribution of BMI differs across

GERD stages (p<0.001). Distribution of the BMI according to the GERD stages is graphically depicted in box plot chart (Figure 1).



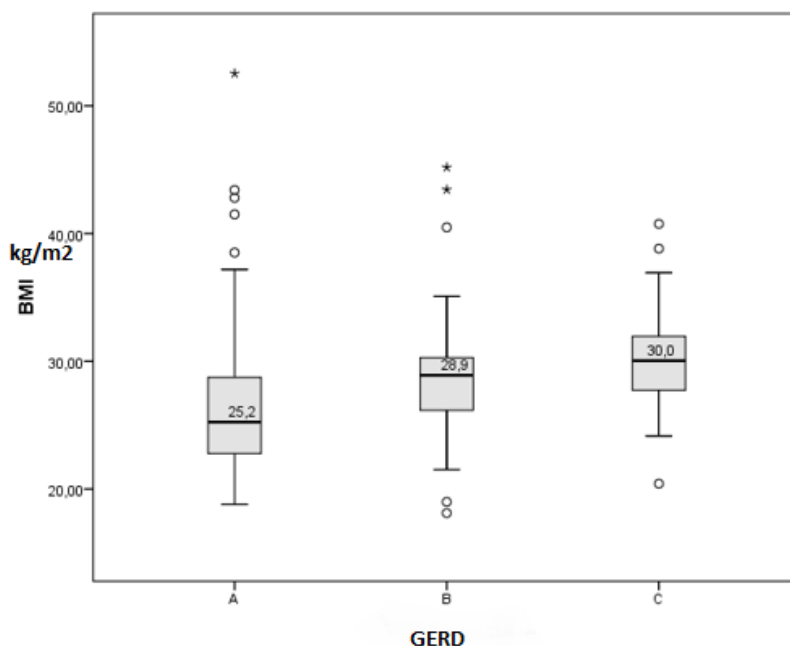


Figure 1. Distribution of the BMI according to the GERD stages

To compare GERD groups according to BMI in pairs Pairwise Comparisons were performed. The test shows that BMI is statistically significantly higher between patients with diagnosed GERD, stage B (28.91(26.04-30.31) kg/m<sup>2</sup>) than stage A (25.24(22.75-28.73) kg/m<sup>2</sup>) (p<0.05). And BMI is statistically significantly higher between patients with diagnosed GERD, stage C (30.04(27.71-32.01)) kg/m<sup>2</sup>) than stage A (25.24(22.75-28.73) kg/m<sup>2</sup>) (p<0.001).

Patients were divided in groups regarding BMI and these groups were ranked as follows in a descending order: overweight – 96 cases (38.4%), normal weight – 86 (34.4%), obese – 67 (26.8%), underweight – 1 (0.4%).

By performing Chi Square test it was identified that there is a statistically significant difference between BMI groups ( $\chi^2(4) = 36.95, p < 0.001$ ). Cluster bar chart depicts association between GERD stages and BMI groups (Figure 2). There are statistically significantly more patients in group of patients with normal weight who have been diagnosed with GERD, stage A (48%) than stage B (18%) and stage C (9%). There are no statistically significant differences between GERD stages among overweight patients. In group of obese patients there are statistically significantly more patients with GERD, stage C (50%) than stage A (19%).

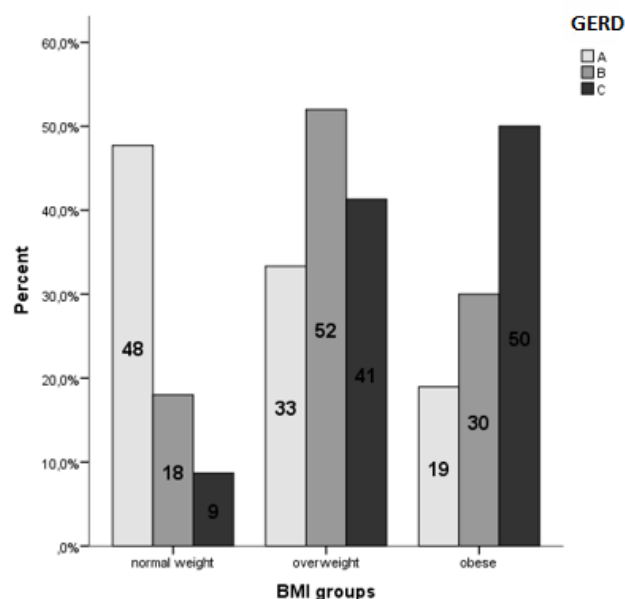


Figure 2. Association between GERD stages and BMI group.

## DISCUSSION

First, to improve the study, we could include control group of healthy individuals, who have not been diagnosed with reflux esophagitis by endoscopy and have not experienced symptoms of GERD. We suggest that individuals with normal weight or underweight do not have reflux disease or have GERD, grade A by Los Angeles classification.

Second, in our study we included patients only from Health center 4, in Riga, Latvia, which is an outpatient private clinic. To improve the study, we could include other outpatient private clinics and other hospitals in Latvia to get data that characterize overall population.

Third, as we know, GERD risk factors are older age, excessive body mass index (BMI), smoking, anxiety/depression and less physical activity. For that reason we could include in the research other risk factors such as smoking, because it has been identified as a significant risk factor in several studies. In our study we are not aware about patient's smoking status.

The main problem in our study was, that group of GERD, grade C esophagitis had a small number of patients and none of the patients had GERD, grade D by Los Angeles classification.

## CONCLUSIONS

GERD is a common chronic disorder in developed countries of the world. Epidemiological data indicate that obesity is a significant risk factor for developing GERD. Abdominal obesity increases complications of GERD: erosive esophagitis, Barrett's esophagus and adenocarcinoma. The prevalence of overweight and obesity among children and adolescents aged 5-19 has risen dramatically from just 4% in 1975 to just over 18% in 2016.

In our study the median BMI is higher in GERD stages where mucosal damage is greater. The study shows that BMI is statistically significantly higher between patients with diagnosed GERD, stage B than stage A ( $p < 0.05$ ). And BMI is statistically significantly higher between patients with diagnosed GERD, stage C than stage A ( $p < 0.001$ ). There were statistically significantly more patients in group of patients with normal weight who have been diagnosed with GERD, stage A than stage B and stage C. In group of obese patients there are statistically significantly more patients with GERD, stage C than stage A.

## REFERENCES

1. Stephan Vavricka, Martin Wilhelmi, Essentials in gastroenterology and hepatology, 2017, 386 pages.
2. Danisa M. Clarrett, Christine Hachem, Gastroesophageal Reflux Disease, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140167/>
3. Elif Saritas Yuksel, MD and Michael F. Vaezi New Developments in Extraesophageal reflux disease, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3594960/>
4. Harland S Winter et al Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents, 2018. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-children-and-adolescents?search=GERD&source=search\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=8](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-children-and-adolescents?search=GERD&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8)
5. Mandeep Singh, Jaehoon Lee et al Weight Loss Can Lead to Resolution of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms: A Prospective Intervention Trial, 2013, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853378/#\\_ffn\\_sectitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853378/#_ffn_sectitle)
6. Michael AJ Sawyer et al, Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Imaging, 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/368861-overview>
7. Peter J Kahrilas et al, Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults, 2019. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-in-adults?search=GERD&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-in-adults?search=GERD&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)
8. World health organisation, obesity and overweight, 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
9. Maev, Yurenev et al, Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31094183>

**Yurtsenyuk Olha**

*PhD, Associate Professor*

*Higher State Educational Institution of Ukraine*

*«Bukovynian State Medical University»,*

*Chernivtsi, Ukraine*

## VARIANS FOR OVERCOMING STRESS IN STUDENTS WITH NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS

**Abstract.** The article analyzes the impact of different types of learning-related stress on the development of non-psychotic mental disorders in college students and ways to overcome them.

*Keywords: stress, students, non-psychotic mental disorders.*

**Topicality.** Technological progress and the ever-increasing pace of development of modern society imprints on the state of the environment. Changing the natural environment is not only expressed in the toxic impact of pollutants on the human body, but also affects the psychological state and is the result of stress [1]. Stress is an integral part of modern life. Thanks to it, the adaptation of the person to the environmental conditions is carried out due to the universal complex of neurohumoral reactions.

Particularly urgent is the problem of stress in higher vocational education. Students' learning activities have always been associated with high levels of stress [2, 3]. Medical examinations of students conducted in recent years reveal a steady increase in their incidence [2]. Students also experience frequent impairment of emotional, cognitive, behavioral and motivational spheres of activity, which, according to some scholars [4], is associated with increased stress and reduced levels of stress [5].

It is worth noting that negative emotional states are also prerequisites for the occurrence and development of stress. The study of educational stress shows that fear of future problems provokes anxiety, uncertainty, feelings of helplessness, etc. [6].

The effect of stress on a student's personality, and therefore on his / her learning process, is obvious. Under the stress management of stress situations, the impact of stress can be positive and motivating, but its long-term impact, as well as the lack of skills in students to overcome stress, can lead to the emergence of psychosomatic diseases, non-psychotic mental disorders (NPMD), the formation of inferiority, violation of personal and professional development of personality [7].

**The aim of the study.** The study of the impact of different types of stress associated with learning on the development of non-psychotic mental disorders in high school students and methods of stress management.

**Materials and methods.** We, during 2015-2017, with observance of the principles of bioethics and deontology (at the beginning each of the student received informed consent to conduct the study) conducted a comprehensive comprehensive survey of students of the IV - V courses of medical faculties of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovynian State Medical University" (BSMU) and

students of I - IV courses of the Faculty of Pedagogy, Psychology and Social Work, Faculty of Philology, Institute of Physical-Technical and Computer Sciences, Faculty of Mathematics and Informatics of Mathematics, Faculty of Philosophy and Theology, Chernivtsi National University. As a result of the first screening survey, we received an initial screening group of 1679 judges. A year later, in a re-general survey of the original group of students (1679 people), we collected 1235 unified maps that met the general criterion for inclusion in the study. Therefore, in the future, we analyzed the results of a survey of 1235 students.

All students (1235 students) were divided into two groups - main (I) and comparative (II). The core group included 317 (25.67%) students who were diagnosed with non-psychotic psychiatric disorders (NPMD). To verify the clinical features of NDP, as a comparative group, 918 (74.33%) NPMD students who were healthy were examined.

The study involved 852 students (68.99%) of Bukovynian State Medical University and 383 students (31.01%) of Chernivtsi National University. The average age of the student was  $20.15 \pm 0.05$  years. In the gender distribution among all student there were 365 men and 870 women, respectively 29.55% and 70.45%. The sample had no significant differences in gender and age composition, place of residence, form of study. The leading criterion for inclusion of a person in the study was his / her studies at a higher education institution. The student was conducted in the intersession period.

**Methods used:** clinical, psychopathological, epidemiological, anamnestic, experimental, psychological and statistical methods.

The main task of the clinical and psychopathological method of research was a comprehensive assessment of the mental status of the subject. This method was based on conventional approaches to psychiatric examination through interviewing and observation. The surveys were performed using the diagnostic and research criteria of «Mental Disorders».

All student conducted a semi-structured interview. It took into account the individual approach to each student and aimed at identifying clinical symptoms of NPMD according to the diagnostic criteria of Section

V «Mental Disorders». Clinical and psychopathological examination data were recorded in the annex to the student survey card. Based on both maps, a survey database (in Microsoft Excel XP format for Windows) was formed for further statistical processing of the obtained data.

**Discussion of research results.** As a result of the study of the manifestations of stress associated with learning, it was found that significantly more students of the main group (with NPMD) noted as

manifestations of the impact of stress (Table 1): feeling helpless, inability to cope with problems, increased distraction, poor concentration of attention, irritability, abusiveness, fear, anxiety, bad mood, depression, loss of self-esteem, decreased self-esteem, poor sleep, impaired social contacts, communication problems. Somatic symptoms: palpitations, heartaches; shortness of breath; tension or trembling of muscles; headache; poor performance, increased fatigue.

Table 1

## Learning stress

What is your learning stress?	The average value in group I	The average value in group II	-95% CI in Group I	+ 95% CI in Group I	Standard error of the mean in group I	-95% CI in Group II	+ 95% CI in Group II	Standard error of the mean in group II	p
Feelings of helplessness, inability to cope with problems	4,62	3,41	4,33	4,90	0,15	3,26	3,57	0,08	0,005
Inability to get rid of outside thoughts	4,19	3,96	3,90	4,49	0,15	3,77	4,15	0,10	0,22
Increased distraction, poor attention	4,69	4,09	4,41	4,97	0,14	3,93	4,26	0,08	0,005
Irritability, Offensiveness	4,71	3,71	4,42	5,01	0,15	3,55	3,88	0,08	0,005
Bad mood, depression	4,92	3,81	4,61	5,23	0,16	3,64	3,98	0,09	0,005
Fear, anxiety	4,44	3,19	4,15	4,74	0,15	3,03	3,34	0,08	0,005
Loss of confidence, decrease in self-esteem	5,07	3,53	4,77	5,37	0,15	3,35	3,70	0,09	0,005
Feeling of a constant lack of time	5,68	5,57	5,37	5,98	0,15	5,38	5,76	0,10	0,59
Bad Sleep	5,46	4,55	5,15	5,76	0,15	4,36	4,75	0,10	0,005

Violation of social contacts, problems in communication	4,31	2,64	4,02	4,59	0,14	2,50	2,78	0,07	0,005
Heartbeat, headache	3,42	2,88	3,15	3,69	0,14	2,71	3,04	0,08	0,005
Shortness of breath	2,98	2,25	2,73	3,23	0,13	2,11	2,39	0,07	0,005
Gastrointestinal problems	3,45	3,14	3,15	3,74	0,15	2,97	3,31	0,09	0,07
Muscle tension or tremor	3,01	2,54	2,77	3,26	0,13	2,39	2,68	0,07	0,005
Headache	4,58	4,22	4,28	4,88	0,15	4,04	4,40	0,09	0,04
Low performance, increased fatigue	4,86	4,03	4,57	5,15	0,15	3,85	4,21	0,09	0,005
Other	0,33	4,13	-0,21	0,88	0,21	2,65	5,61	0,75	0,63

As a result of the study it was found that students of both groups were most frequently used as stress relief techniques (Table 2): sleep - 70.35% and 71.24% in the I and II groups, respectively; walks in the open air - 58.99% and 60.02%; delicious food - 58.04% and 52.51%; communication with friends - 56.78% and 57.41% ( $p \geq 0.05$ ). Significantly more students with NPMD in the initial examination used cigarettes 34.38% versus 13.18% of students without NPMD and alcohol 26.81% and 13.73%, respectively ( $p < 0.05$ ). Re-examination, a year later, revealed that in the main

group significantly more students began to use the following means of stress relief: break in study - was - 34.07% of people, became - 47.95% ( $p < 0.05$ ); walks in the open air - it was 58.99%, it became - 68.77% ( $p < 0.05$ ); hobbies - 45.43% and 60.88% respectively ( $p < 0.05$ ); physical activity was 34.07%, and 53.31% were students ( $p < 0.05$ ). Alcohol use decreased from 26.81% to 18.30% of students with NPMD, and cigarettes from 34.38% to 25.87% ( $p < 0.05$ ). Which testifies to the positive impact of our comprehensive treatment of students with NPMD.

**Distribution of stress relief techniques in the main and comparative groups in the primary and re-examination.**

№	Stress relief techniques	Group I (n = 317)		Group II (n = 918)		t	p
		N	%	N	%		
	Communicating with friends	180	56,78	527	57,41	-0,15	≥0,05
	Parental support	144	45,43	462	50,33	-1,03	≥0,05
	Study break	108	34,07	306	33,33	0,14	≥0,05
	Walking in the air	187	58,99	551	60,02	-0,25	≥0,05
	Delicious food	184	58,04	482	52,51	1,29	≥0,05
	Alcohol	85	26,81	126	13,73	2,30	<0,05
	Cigarettes	109	34,38	121	13,18	3,86	<0,05
	Drugs	19	5,99	11	1,20	0,75	≥0,05
	TV	66	20,82	145	15,80	0,86	≥0,05
	Sex	83	26,18	183	19,93	1,10	≥0,05
	Sleep	223	70,35	654	71,24	-0,25	≥0,05
	Hobbies	144	45,43	393	42,81	0,54	≥0,05
	Physical activity	108	34,07	313	34,10	-0,01	≥0,05
	Other	12	3,79	19	2,07	0,27	≥0,05
<b>Results of re-examination</b>							
	Communicating with friends	210	66,25	553	60,24	1,55	≥0,05
	Parental support	160	50,47	452	49,24	0,27	≥0,05
	Study break	152	47,95	303	33,01	3,07	<0,05
	Walking in the air	218	68,77	536	58,39	2,74	<0,05
	Delicious food	197	62,15	495	53,92	2,00	<0,05
	Alcohol	58	18,30	138	15,03	0,55	≥0,05
	Cigarettes	82	25,87	137	14,92	1,92	<0,05
	Drugs	13	4,10	13	1,42	0,42	≥0,05
	TV	61	19,24	149	16,23	0,51	≥0,05
	Sex	101	31,86	198	21,57	1,88	≥0,05
	Sleep	233	73,50	648	70,59	0,86	≥0,05
	Hobbies	193	60,88	399	43,46	4,05	<0,05
	Physical activity	169	53,31	340	37,04	3,50	<0,05
	Other	14	4,42	68	7,41	-0,47	≥0,05

Among the students in the comparative group, at the repeated examination, the variants of stress relief did not differ significantly from the primary ones ( $p \geq 0.05$ ).

It is noticeable that in the sexual distribution, for men of the main and comparative groups the most characteristic methods of stress relief were: sleep - 65.98% and 64.18%, communication with friends - 54.64% and 50.75%, hobbies - 54.64% and 47.76% ( $p \geq 0.05$ ). An interesting fact was that significantly more boys with NPMD were smoking cigarettes - 52.58%, while in the comparative group only 19.03% of young people smoked ( $p < 0.05$ ). The analysis made

it possible to find that the following methods of overcoming stress for the students of the main group became more important: communication with friends - 67.01%, walking in the open air - 60.82%, physical activity - 59.79% ( $p < 0.05$ ). Significantly more young people in the main group favored learning break - 48.45% versus 30.97% in group II, and hobbies - 67.01% versus 51.12%, respectively ( $p < 0.05$ ). Therefore, as a result of comprehensive treatment for students with NPMD, their ways of dealing with stress have become healthier.

It was found that a greater number of girls with NPMD chose the quality of stress management: sleep -

72.27%, outdoor walks - 64.09% and delicious food - 60.91%, students in the comparative group also preferred sleep - 74, 15%, walks - 62,77%, delicious food - 54,31% ( $p \geq 0,05$ ). Significantly, a significant difference was found in the use of cigarettes by female students of the main and comparative groups -26.38% and 10.77%, respectively ( $p < 0.05$ ).

When re-examining the study break, 47.73% of Group I students and 33.85% of Group II students ( $p < 0.05$ ) were used as a stress reliever. Walking in the air helped cope with 72.27% of girls with NPMD and 60.46% of healthy girls ( $p < 0.05$ ), physical activity - 50.45% and 32.62% of female students, respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** As a result of the study of the manifestations of stress associated with learning, it was found that significantly more students of the main group (with NPMD) noted as manifestations of the impact of stress: feeling helpless, inability to cope with problems, increased distraction, poor concentration, annoyance, insult fear, anxiety, bad mood, depression, loss of confidence, decreased self-esteem, poor sleep, impaired social contacts, communication problems ( $p < 0.05$ ). As a stress reliever, students from both groups used the most frequently: sleep, walks in the open air, delicious food, communication with friends ( $p \geq 0.05$ ).

УДК 351/354  
ГРНТИ 76.01

## Literature

1. Glebov VV, Anikina EV, Ryazantseva MA Different approaches to the study of human adaptation mechanisms // World of Science, Culture, Education. - 2010. - № 5. - P. 135-136.
2. Bogush VM Features of Manifestation of Exam Stress in ICE Students // Young Scientist № 9.1 - (49.1) - 2017.- P. 1-4.
3. Kuzmina YV, Glebov VV Dynamics of adaptation of nonresident students to ecological conditions of the metropolitan city // World of Science, Culture, Education. - 2010. - № 6-2. - P. 305-307.
4. Bodrov VA Psychological stress: development and overcoming. - M.: SBB SE, 2006.
5. Andreeva AA Stress resistance as a factor in the development of a positive attitude to students' learning activities: Author's abstract. diss. ... Cand. psych. Sciences. - Tambov, 2009.
6. Kupriyanov RV Psychodiagnosis of Stress: Workshop / Comp. RV Kupriyanov, YM Kuzmin; M-in image. and Science of the Russian Federation, Kazan. state. technological unit - Kazan: KNITU, 2012. - 212 p.
7. Shcherbaty YV Psychology of stress and methods of correction / Yu.V. Shcherbatykh / 2nd ed. - St. Petersburg: Peter, 2012. - 256 p.

**Barzylovych A. D.**  
*PhD in Medical Sciences*  
*Director*  
*mc KinderKlinik*  
*Kiev*

## NATIONAL MEDICAL SERVICES MARKET PARTICIPANTS IN UKRAINE

**Барзилович Анастасия Дмитриевна**  
*Кандидат медицинских наук*  
*Директор*  
*Киев*

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ УЧАСТНИКИ РЫНКА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В УКРАИНЕ

**Summary.** The article focuses on functional activities of the national medical services market participants in Ukraine, which is an element in the mechanism of public administration of healthcare sector. Four principal levels of participants are singled out: entities that execute public regulation and outline strategies for the sector's development; entities that perform administration, supervision, and control; entities that are service contractors or providers; entities that are service recipients (patients). Development of the medical services market in Ukraine resulted in emergence of medical entities that are service producers and simultaneously, of autonomous municipal non-profit enterprises. Entities ensuring financial support to medical services provision in reformation conditions are medical institutions, National Health Service of Ukraine, insurance companies, and charitable foundations. The article determines local-level control and administration entities: entities controlling a medical institution's operations (supervisory and monitoring boards which will include representatives of the medical institution, local self-governance bodies); charitable foundations and organizations, insurance companies, international companies and organizations working in the field of medical services and modernization of medicine administration systems. It is ascertained that in Ukraine, an electronic healthcare system is being formed, which leads to formation of market interconnection mechanisms and relations of the following principal participants in the medical sector: private medical institutions; telemedicine entities; insurance agents and companies; pharmacies; diagnostic laboratories; private hospitals; academic medical centers, etc.

**Аннотация.** Статья посвящена функциональной деятельности участников национального рынка медицинских услуг в Украине, которая является элементом механизма государственного управления сектором

здоровоохранения. Выделены четыре основных уровня участников: организации, осуществляющие государственное регулирование и намечающие стратегии развития сектора; субъекты, которые осуществляют администрирование, надзор и контроль; юридические лица, которые являются подрядчиками или поставщиками услуг; лица, являющиеся получателями услуг (пациенты). Развитие рынка медицинских услуг в Украине привело к появлению медицинских организаций, которые являются производителями услуг и одновременно автономными муниципальными некоммерческими предприятиями. Субъектами, обеспечивающими финансовую поддержку оказания медицинских услуг в условиях реформирования, являются медицинские учреждения, Национальная служба здравоохранения Украины, страховые компании и благотворительные фонды. В статье определяются органы контроля и управления на местном уровне: субъекты, контролирующие деятельность медицинского учреждения (наблюдательные и наблюдательные советы, в состав которых войдут представители медицинского учреждения, органов местного самоуправления); благотворительные фонды и организации, страховые компании, международные компании и организации, работающие в сфере медицинских услуг и модернизации систем управления медициной. Установлено, что в Украине формируется электронная система здравоохранения, что приводит к формированию рыночных механизмов взаимосвязи и взаимоотношений следующих основных участников медицинского сектора: частных медицинских учреждений; телемедицинские организации; страховые агенты и компании; аптеки; диагностические лаборатории; частные больницы; академические медицинские центры и др.

**Keywords:** medical services, affordability of medical services, public regulation entities, entities - medical service recipients, medical service contractors.

**Ключевые слова:** медицинские услуги, доступность медицинских услуг, субъекты государственного регулирования, субъекты - получатели медицинских услуг, подрядчики медицинских услуг.

**Setting the problem in general and its connection with important practical tasks.** Due to reforms in the healthcare sector, changed model of functioning and financing of medical institutions and entities providing medical services, there emerge new groups of the national medical services market participants, the existing forms of relations are developing and new ones are being introduced. In fact, a market of medical services is being formed, which is characterized by signs of competitiveness, and this causes changes in approaches to all the market participants functioning. The above requires that a more detailed research is done into modern-day features of the participants operations on the medical services market.

**Analysis of the latest research and publications.** S.B. Bulets [2], M. Vasiuk [3], Yu.V. Vashchenko [4], S.H. Kryvush [11], M.I. Pasko [16], I.L. Sazonets, I.Ya. Zyma [20], O. M. Tsiborovskyi [21], O.V. Chekhun [22], Z.V. Yurynets, O.A. Petrukh [23] dedicated their research papers to the problem of estimating the operations of the national medical services market participants in Ukraine. However, it is worth noting insufficiency of the studies as the researchers basically formed a classification of the market participants and defined authorities of the main public market regulators at the national level. Therefore, it is reasonable to conduct a detailed analysis of the participants' activities on the national medical services market in Ukraine.

**The article's objective** is to study operations of the national medical services market participants in Ukraine in conditions of reforming the healthcare system.

**Presentation of the basic material.** Mechanism of public regulation in the healthcare sector consists of the following basic elements: participant, object, purpose, goals, and principles, as well as instruments of the mechanism implementation. The state, local authorities, legislative, executive and judicial bodies, non-governmental and political organizations are also considered public regulation actors in the healthcare sector [10, p. 47].

All healthcare institutions should be regarded medical sector objects regulated by the state. The principal body ensuring formation and fulfillment of the healthcare public policy is the Ministry of Healthcare of Ukraine. The Ukrainian Government and Ministry of Healthcare develop instruments for the medical sector to function effectively, carry out planning and forecasting, establish state standards, develop governmental order programs aimed at procuring the sector with necessary resources, and monitor activities in the sector [11, p. 277].

Medical service contractors are companies, institutions, and organizations irrespective of their ownership and incorporation form, and also sole traders pursuing medical practice or performing medical activities under a license obtained [2, p. 114].



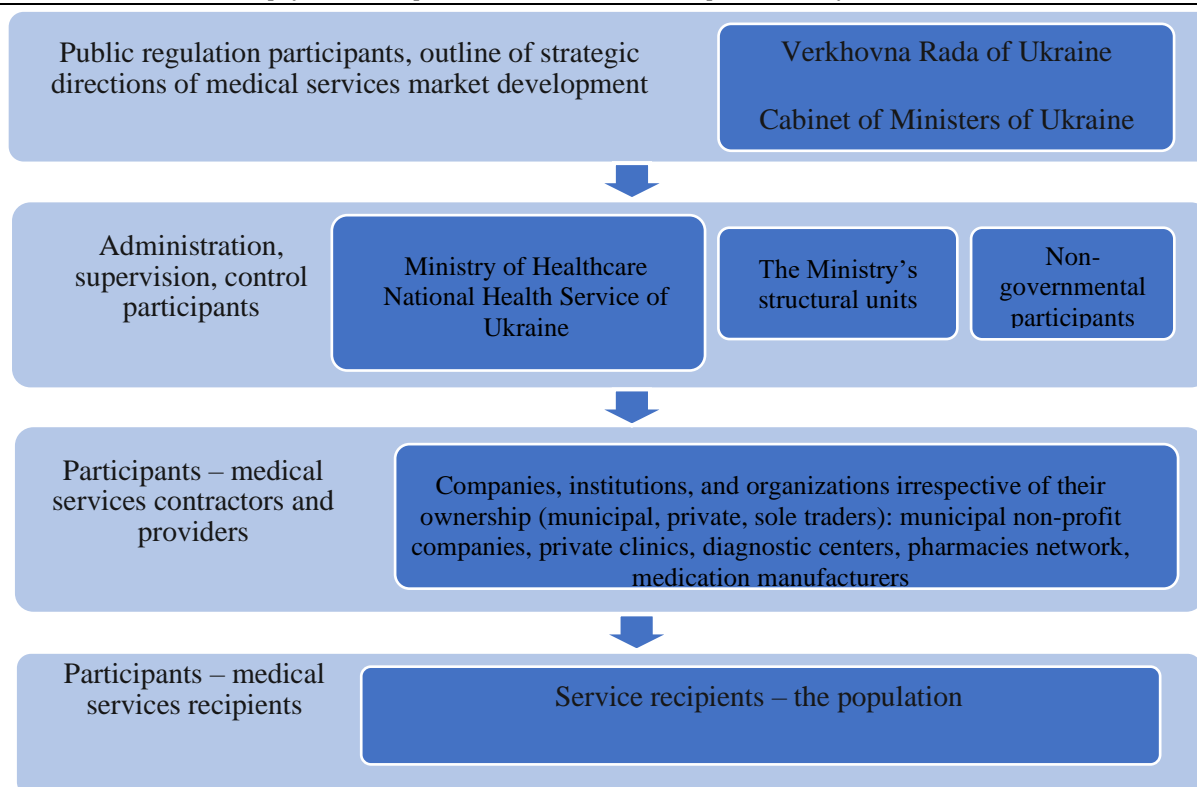


Fig. 1. National medical services market participants in Ukraine\*

\*Source: compiled by the author

The healthcare system reform strategy makes it possible to determine the public administration actors in this field, which are responsible for various stages of their formation and implementation, namely: the Verkhovna Rada of Ukraine, Cabinet of Ministers of Ukraine, Ministry of Healthcare of Ukraine, and other authorities, institutions, companies, non-governmental organizations, and law-enforcement agencies [21, p. 67].

On the medical services market, there are three participants of crucial importance for the healthcare system, which take part in the process of communicative interaction with the medical service consumers and set out specialties of such interaction. They are:

- patient (participant consuming medical services);
  - medical institution (participant providing medical services);
  - payer (participant financing medical services)
- [22].

As the market relationship elements evolved, there emerged a category of medical entity – producer of medical services. Medical entity producing medical services is a registered and duly licensed treatment and prevention institution of any form of incorporation and ownership, which provides medical services [1, p. 418]. Production and consumption of medical aid (service) occurs simultaneously. There is a provider of medical aid (or service) and its consumer – patient (client), and economic operators: owner (producer and provider) of medical service (seller) and its buyer (client). Funding can be provided at the expense of: reimbursements

from insurance companies; payments from employers and employees; budgetary tax reallocation toward medicine; investment measures to improve public health; charitable foundations and donations; payments from the enterprise, firm, company (where employees are working); at the cost of a natural person, etc. [15].

The healthcare system reform in Ukraine envisages that function of the medical service client will be vested upon an organization that should allocate financial resources to be replenished by patients through the insurance medicine or taxation. Medical institutions are defined as service providers and patients – as medical service consumers. In compliance with the reform, they provide for forming an autonomous client of services, autonomous providers that will sell medical services to the client under concluded contracts. Prospectively, a controlling body or supervisory board will be established. Thus, all actions of the state should be aimed at creating a single market of medical services (medical space) which will unite all providers (healthcare institutions and establishments), including private medical centers, pharmacies, etc. [23, p. 118].

Network of healthcare institutions is a complex of healthcare institutions that satisfy public needs of medical service in a corresponding territory [14]. Healthcare institutions are contractors, providers of medical services to the population.

Within a healthcare institution, entities can be classified as follows:

- 1) administration of the medical institution;
- 2) employees of the medical institution (doctors);
- 3) persons organizing procurement of the medical institution with various resources;

4) patients.

In Ukraine, medical services payer is the National Health Service of Ukraine (NHSU), a central executive power agency pursuing governmental policy in the field of public financial guarantees of medical services for the people. NHSU operations are instructed and coordinated by the Cabinet of Ministers of Ukraine through the Minister of Healthcare [18]. Thus, NHSU operations can be regarded effective, because as at April 1, 2019, 1238 medical institutions entered into contracts with the NHSU (including 117 private clinics and 110 sole traders), 97% of municipal institutions adopted a new model of medical services financing, and 92% of institutions have computerized work stations. In 2018 and early 2019, NHSU effected payments amounting to over UAH 7 billion. What is more, one can see a steady growth in payments under contracts with municipal non-commercial companies [12].

Effective operations of the entities is also proved by the electronic healthcare system being introduced jointly by the Ministry of Healthcare (regulation) and NHSU (contracting the service providers, analyzing the data and public needs, developing a medical guarantees program, paying for medical services).

Thus, formation of the electronic healthcare system will ensure transparent funding, a gradual transition to electronic records, formation of a new business environment with quality services, create preconditions for implementing innovations such as telemedicine, and facilitate development of the medical IT-market. Due to development of the electronic healthcare system, key roles are played by the following entities:

1) Ministry of Healthcare of Ukraine ensures formation and realization of policy in the field of healthcare and is responsible for reforms implementation;

2) National Health Service of Ukraine analyzes and applies the data to forecast public needs of medical services, develop the medical guarantees program, and make payments to the institutions for medical services;

3) Elektronne Zdorovya [*electronic health*] State Enterprise (eZdorovya) administers eHealth central database and monitors development of the electronic healthcare system in Ukraine;

4) business entities introduce electronic medical information systems (MIS) which enable automated work of medical institutions from the centralized database.

Formation of the electronic healthcare system results in establishment of market interconnection mechanisms and relationships of the following principal actors in the medical sector:

- private medical institutions;
- telemedicine entities;
- insurance agents and companies;
- pharmacies;
- diagnostic laboratories;
- private hospitals;
- academic medical centers.

All the mentioned entities will have access to the central database of medical information systems, which will considerably simplify access to medical services for patients. Currently, 1,854 medical institutions, 28.41 million patients, 25,244 doctors, 1,230 pharmacies, and 12,014 pharmacists have joined the electronic healthcare system. The above ensures formation of a unified medical eco-space in Ukraine [15, p. 119].

An important role in the healthcare system is played by economic operators that produce goods and products of medical purpose, innovative medical technologies, etc. These are pharmaceutical companies, technology parks, innovation clusters, small high-tech enterprises, private scientific medical companies, medical and technical centers and institutes, and other innovative infrastructure entities [23, p. 119].

Table 1 displays authorities of principal participants of the national medical services market in Ukraine as in 2019.

Table 1

**Functions and authorities of principal participants of the national medical services market in Ukraine as in 2019\*.**

<b>Market participant</b>	<b>Functions, authorities</b>
Verkhovna Rada of Ukraine	Forms the basis of the healthcare governmental policy [14].
Cabinet of Ministers of Ukraine	Instructs and coordinates the MHC work; organizes development and fulfillment of governmental target programs; creates economic, legal, and organizational mechanisms stimulating effective activities in the healthcare sector; ensures development of the healthcare institutions network; concludes intergovernmental agreements and coordinates international cooperation on healthcare issues; within its scope of competence, exercises other authorities conferred on the executive agencies in the field of healthcare [14].
Ministry of Healthcare of Ukraine (MHC)	Administration and coordination of the healthcare institutions network, regulatory supervision of all types of market operations, provision of information, ensuring transparency and accountability [13; 14; 18].
Commission on State Registration of Pharmaceuticals	Assessment of compliance with the applicable Ukrainian legislation during the procedure of pharmaceuticals state registration [20].
<b>MHC structural units</b>	

State Expert Center of MHC of Ukraine, State Enterprise	Specialized expert organization for preclinical studies, clinical trials, and state registration of pharmaceuticals; pharmaceutical supervision; standardization of medical aid and medical service including pharmaceutical service [5].
Ukrainian Medical Center for Certification, State Enterprise	Services for assessing conformance of medical products and certification of quality management systems [6].
State Service of Ukraine for Pharmaceuticals and Narcotic Drugs Control	Issuing licenses to economic operators to pursue their economic activities; issuing permits to economic operators to import / export and transit through the Ukrainian territory narcotic drugs, psychotropic substances, and precursors [17].
Ukrainian Scientific Pharmaceutical Center for Medications Quality, State Enterprise	Subordinated to the State Service of Ukraine for Pharmaceuticals, it functions as a lead institution in the field of standardization and quality control of pharmaceuticals [7].
Central Laboratory for Analysis of Pharmaceuticals and Medical Products Quality, State Enterprise	Independent control of pharmaceuticals quality and safety in Ukraine, research and experimental developments in the field of other natural and technical sciences [9].
Ukrainian Pharmaceutical Institute of Quality, State Enterprise	Confirming compliance of pharmaceuticals manufacture conditions with the GMP requirements; expert examination to issue expert opinions on the right to import pharmaceuticals to Ukraine; issues of pharmaceutical quality of medical products; expert examination of construction and reconstruction design projects of production facilities, etc. [8].
Non-governmental participants	Assessing the products compliance with requirements of technical regulations; public services for self-declaration of medical products to requirements of technical regulations [3-4].
National Health Service of Ukraine	Central executive agency that pursues state policy in the field of governmental financial guarantees of medical service for the population [12; 19].

\*Source: compiled by the author.

In addition to the mentioned principal participants, it is necessary to single out control and administration entities at a local level:

- entities controlling operations of a medical institution: supervisory and monitoring boards consisting of the medical institution's representatives, local self-governance bodies, local council deputies, and representatives of the community [20];

- charitable foundations and organizations, insurance companies, international companies and organizations working in the sector of providing medical services and improvement of medicine management systems [20, p. 51]. The mentioned entities ensure financing of medical institutions, and in the future, their role on the national medical services market in Ukraine is going to grow.

To summarize the aforesaid, one can draw a conclusion that effectiveness of public regulation in the healthcare and medical services quality sector depends on a proper institutional support. Analysis of the development status of institutes forming the market participants in Ukraine, functions and authorities of each participant on the medical services market are clearly distinguished. Strategic decisions, development programs, and reforms are being actively implemented by the state regulatory agencies (Cabinet of Ministers, Verkhovna Rada, Ministry of Healthcare, National Health Service), and it proves that the participants' activities at the national level are effective. Simultaneously, at the local level, the institutions are being extensively reorganized into municipal noncommercial enterprises vested with autonomous

authorities in financial and economic management. In general, a new group of the medical services market participants is forming and developing, which is being established due to reformation of the healthcare system.

**Conclusions.** Depending on the level of public administration and regulation, different levels of the national medical services market participants can be singled out in Ukraine, which form a single medical space. In the course of research, 4 basic levels of participants are distinguished: entities exercising public regulation and determining development strategies; entities performing administration, supervision, and control; entities that are contractors and providers of services; entities that are service recipients (patients). Development of the Ukrainian medical services market has led to emergence of such medical entities as service producers and at the same time, autonomous municipal non-profit enterprises. Entities rendering financial support to medical services provision in the reform conditions are medical institutions, National Health Service of Ukraine, insurance companies, and charities. Local-level control and administration entities are defined: entities monitoring operations of a medical institution (supervisory and monitoring boards with representatives of the medical institution, local self-governance bodies); charitable foundations and organizations, insurance companies, international companies and organizations working in the field of medical services and modernization of medicine administration systems. It is ascertained that an electronic system of healthcare is forming in Ukraine, which is responsibility of the Ministry of Healthcare of

Ukraine, National Health Service of Ukraine, Elektronne Zdorovya State Enterprise, and commercial entities. Formation of the electronic healthcare system causes formation of market interconnection mechanisms and relationships between the following principal participants in the medical sector: private medical institutions; telemedicine entities; insurance agents and companies; pharmacies; diagnostic laboratories; private hospitals; academic medical centers, etc.

### References

1. Bayeva O. V. Healthcare Management: Educ. manual, K. : Center for Educational Literature, 2008, 640 p.
2. Buletsa S. B. Civil relations arising in the sphere of medical activity: theoretical and practical problems: diss. doc. lawyer. Sciences: 12.00.03. Odessa, 2016, 437 p.
3. Vasyuk M. Public administration bodies as subjects of services in the medical sector of Ukraine. *Entrepreneurship, Economy and Law*, 2018, 12, p. 172-175.
4. Vashchenko Y. V. Independent regulatory authorities in the field of health care: European experience and prospects for development in Ukraine. *Law and Civil Society*, 1, 2014, p. 211-224
5. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. The official website. URL: <http://www.dec.gov.ua/index.php/en/responsive/2013-12-12-17-11-38>
6. SE "Ukrainian Medical Certification Center" Official Website. URL: <http://www.umcs.org.ua/pro-nas/istoriia>
7. State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmaceutical Center for Quality of Medicines". The official website. URL: <http://sphu.org/farm-centr/basic-robot-and-robot-robots>
8. SE "Ukrainian Pharmaceutical Quality Institute". The official website. URL: <http://gmpcenter.org.ua>
9. SE "Central Laboratory for Analysis of Quality of Medicines and Medical Products. The official website. URL: [https://youcontrol.com.ua/catalog/company\\_details/25412778](https://youcontrol.com.ua/catalog/company_details/25412778)
10. Krivusha S. G. Constituents of the mechanism of state regulation of labor productivity in the health sector. *Young Scientist*, No. 12 (64), 2018, p. 277-282.
11. Krasnova O. I., Pluzhnikova T. V. Features of the mechanism of state regulation of health care. *Investment: practice and experience*, № 7 2018, c. 46 – 48.
12. National Health Service of Ukraine (NHA). URL: <https://nszu.gov.ua/pro-nszu>
13. National strategy for reforming the health care system in Ukraine for the period 2015 - 2020. URL: <https://moz.gov.ua/uploads/0/691-strategiya.pdf>
14. Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care. URL: <https://zakon.help/law/2801-XII>
15. Pasko M. I. Features of rendering of medical help and medical service in the conditions of formation of the market of services. *Global and National Economy Problems*, 2017, 15, p. 117-121.
16. Regulation on the State Service of Ukraine for Medicinal Products and Drug Control: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 12.08.2015 No. 647 (as amended by Resolution of August 29, 2018 # 687). URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/647-2015-п>
17. On approval of the Regulation on the Ministry of Health of Ukraine: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated 26.03.2015 No. 267. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/267-2015-p>
18. About the NHS. URL: <https://nszu.gov.ua/pro-nszu>
19. On the formation of the Commission on State Registration of Medicinal Products at the Ministry of Health of Ukraine: Order No. 178 of the Ministry of Health of Ukraine of March 20, 2012 (in the version of the Order No. 901 of December 25, 2015). URL: <http://consultant.parus.ua/?doc=09Z763FF11>
20. Sazonets I. L., Zima I. Ya. Improvement of the health care management system in the Rivne region based on the implementation of the World Bank project. *Investment: practice and experience*. 2018. № 24. S. 49–53
21. Tsiborovsky O. M., Lysenko PM Problems of the health care system of Ukraine and strategies for its reform. *Ukraine. Nation's Health*, 2014. 3, p. 68-75.
22. Chekhun O. V. Provision of Paid Medical Services: Civil Aspects. *Journal of the Kiev University of Law*, 2010, 2.
23. Yurynets Z. V., Petrukh O. A. Directions of state regulation of innovative development of health care in Ukraine. *Investment: Practice and Experience*, 22, 2018, p. 116-121.

Vinnik Yu.A., Belevtsova Yu.Yu., Sadchykova M.V.  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education  
Ukraine, Kharkiv, Amosova str 58

## ISSUES OF INDIVIDUALIZATION OF MEDICATION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

## ВОПРОСЫ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Abstract.** The purpose of this study was to search for approaches to individualization of adjuvant chemotherapeutic treatment of breast cancer based on a study of the effectiveness of anthracycline chemotherapy regimens in various molecular biological tumor subtypes.

**Materials and methods:** The study included 399 patients with breast cancer stage I-III, differing in molecular biological tumor subtypes. Of these, 205 patients received chemotherapy. The criteria for determining the molecular biological tumor subtypes were consistent with the latest recommendations of St. Gallen (Goldhirsch et al., 2013). Tumors with ER and/or PR expression and low (<20%) Ki67 were classified as luminal A. Luminal B was associated with ER expression with either high Ki67 (>20%) or HER2/neu overexpression. In triple-negative cancer (TNC), there was no expression of any of the major markers, and in the HER2/neu type, only this receptor was overexpressed. Adjuvant chemotherapy (51.4% of patients) in our study was carried out according to CAF scheme (doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>) or AS (doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) every 21 days. Radiation therapy was performed in 41.4% of patients, hormonal therapy in 64.9% of patients.

**Results:** Molecular biological subtypes of breast cancer played a decisive role in the effectiveness of chemotherapy. FAC/AC treatment was not effective in patients with luminal A type of breast cancer.

**Аннотация.** Целью данной работы является поиск подходов к индивидуализации адъювантного химиотерапевтического лечения рака молочной железы на основании исследования эффективности антрациклиновых схем химиотерапии при различных молекулярно-биологических подтипах опухоли.

**Материалы и методы:** В исследование включены 399 больных раком молочной железы I-III стадии, отличающиеся по молекулярно-биологическим подтипам опухоли. Из них 205 больных получали химиотерапию. Критерии определения молекулярно-биологических подтипов опухоли соответствовали последним рекомендациям Сан-Галлена (Goldhirsch et al., 2013). К люминальному А относили опухоли с экспрессией РЭ и/или РП и низкой (<20%) Ki67. К люминальному В относили опухоли с экспрессией РЭ, у которых были или высокий Ki67 (>20%), или гиперэкспрессия HER2/neu. При тройном-негативном раке (ТНР) нет экспрессии ни одного из основных маркеров, а при HER2/neu типе гиперэкспрессирован только этот рецептор. Адъювантная химиотерапия (51,4% больных) в нашем исследовании проводилась по схеме САФ (доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>) или АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>) каждые 21 день. Лучевая терапия проводилась у 41,4% больных, гормонотерапия – у 64,9% больных.

**Результаты:** Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы играют определяющую роль в эффективности химиотерапии. Лечение по схеме FAC/AC оказалось не эффективным у больных с люминальным А типом рака молочной железы.

*Key words: breast cancer, the effectiveness of chemotherapy, molecular biological tumor subtypes.*

*Ключевые слова: рак молочной железы, эффективность химиотерапии, молекулярно-биологические подтипы.*

**Introduction.** Breast cancer (BC) is the most common cancer in women worldwide [2, 3-5, 11]. One of the main types of treatment for breast cancer is systemic chemotherapy (CT) with the inclusion of anthracyclines. However, the issue of individualization of this CT scheme is becoming more pressing with each year [2, 9, 10]. Perou C.M. et al., examining samples of breast tumors, created a classification of breast cancer, based on variations in the pattern of gene expression. This constantly improved classification is based on the characteristics of several molecular markers: estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), HER2/neu expression. [6-8]

The purpose of this study was to search for approaches to the individualization of adjuvant

chemotherapeutic treatment of breast cancer based on a study of the effectiveness of anthracycline chemotherapy regimens for various molecular biological tumor subtypes.

### Materials and methods of the study

The study included 399 patients with breast cancer stage I-III. Patients received complex treatment at the departments of oncology, chemotherapy and the department of radiation therapy of Kharkiv Cancer Center and Kharkiv City Hospital No. 17 from 2010 to 2018. The characteristics of the patients are presented in Table 1. The observation time for patients ranged from 1 to 241 months (average observation period was 44.4 months).

The criteria for determining molecular biological tumor subtypes were consistent with the latest recommendations of St. Gallen (Goldhirsch et al., 2013). Tumors with ER and/or PR expression and low (<20%) Ki67 were classified as luminal A. Luminal B

was associated with ER expression with either high Ki67 (> 20%) or HER2/neu overexpression. In triple-negative cancer (TNC), there was no expression of any of the major markers, and in HER2/neu type, only this receptor was overexpressed.

Table 1

Characteristics of patients				
Number of patients (n)	Without chemotherapy (n=194)		Chemotherapy (n=205)	
	Number	%	Number	%
Age, years				
< 50 years	46	23.7	94	45.9
> 50 years	148	76.3	111	54.1
Stage				
Stage I	36	18.6	6	2.9
Stage II	137	70.1	100	48.8
Stage III	21	11.3	99	48.3
ER and PR status				
ER/PR-positive	113	58.2	90	41.1
ER/PR-negative	50	25.8	62	30.4
N/A	31	15	52	28.5
HER2 status				
Negative	49	84.5	82	86.3
Positive	9	15.5	13	13.7

Treatment. Adjuvant chemotherapy (51.4% of patients) in our study was carried out according to CAF scheme (doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>) or AS (doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphane 600 mg/m<sup>2</sup>) every 21 days. Radiation therapy was performed in 41.4% of patients, hormonal therapy in 64.9% of patients.

Statistical analysis. The relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) were analyzed using the Kaplan-Meier method, and these indices were compared using a log-rank test. RFS was determined from the date of surgery to the date of progression. OS was calculated from the date of surgery to the last observation or death. In OS and RFS calculation the patients, excluded from observation, were censored at the time of the analysis by the date of their last visit or telephone interview. Non-parametric data, depending on the number of observations, were analyzed using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. In all cases, a 95% confidence interval (95% CI) and a two-sided criterion of significance  $p$  were used, the difference was considered statistically significant at  $p \leq 0.05$ . Statistical analysis was performed using GraphPadPrism 5.1.

### Results and discussion

Dependence of overall and relapse-free survival on various molecular biological tumor subtypes. In our sample of patients, the predominant subtype was luminal A – 36.4%, then TNC and luminal B were the most prevalent – 27.8% and 26.5%, respectively, HER2 / neu-positive subtype ranked last – 9.3 % of patients.

The highest OS was found in the luminal A subgroup – 74.1% of patients were observed without signs of disease progression for about 8 years (93 months), and the lowest in the HER2/neu-positive cancer subgroup – during the first year 50% of patients showed disease progression. In the group with TNC

subtype, 34% of patients showed signs of distant metastasis during the first two years, and then this cohort of patients was observed for another 7.5 years without signs of progression. In the group with luminal B subtype, 30.1% of patients showed signs of tumor progression during the first 3.5 years (43 months), and in the next 5.5 years the mortality rate was not significant ( $p = 0.06$ ).

The analysis of OS showed that patients with luminal A also had a more favorable prognosis – 84.1% of patients lived 10 years. In luminal B, 52.7% of patients lived more than 10 years, whereas only 50% of patients with HER2/neu-positive subtype were alive by the 5-year observation period. The worst OS was observed in the group with TNC-subtype – 28.3% of patients lived more than 10 years ( $p = 0.06$ ). Thus, in our study, patients with luminal A phenotype had the best both OS and RFS. All major events associated with the further progression of the tumor process occurred in this group in the first 40 months, and then there was a long plateau, which in our study reached 9.5 years. The high survival rate of patients in this group may be due to hormone therapy after the completion of cytostatic treatment.

The fastest rates of progression and mortality in our study were observed among patients of the HER2/neu-positive cancer group— the first signs of progression were observed in the first year of observation, the OS was also low and was 50% by the fifth year of observation. This correlates with international studies in which these groups of patients show the worst survival rates (Mulligan et al., 2008; Dawood et al., 2011; Haque et al., 2012).

A group of patients with luminous B and HER2/neu showed comparable levels of RFS and OM, differing from the latter only in the later periods of occurrence of events. Distant metastasis in the subgroup of patients with luminal B tumor subtype

were detected in the first three years, the level of 50% OS in this subgroup was reached within 10 years.

Women with TNC also had an unfavorable prognosis. Our study showed that all cases of progression occurred in the first two years from the moment of operation, and then RFS went out on the same level and persisted for 7.5 years. The OS in this subgroup did not exceed 25%, which was 3.3 times lower than the OS in the luminal group A. Thus, we found that patients in this group also differed in their clinical outcomes: some patients progressed early and died despite treatment, and some lived without signs of progression for a long time. It is highly probable that there were unknown factors that made this group heterogeneous both clinically and at the molecular level (Mulligan et al., 2008).

Dependence of overall and relapse-free survival on medication and molecular biological tumor subtype. Patients with hormone-positive tumors with luminal A subtype who did not receive chemotherapy (87.5%) showed better RFS compared with patients who received chemotherapy (66.7%). Moreover, in the group of patients receiving chemotherapy, the first case of progression was detected 8 months after the operation, whereas in the absence of medication, the first case of progression was noted 36 months after the operation.

In the group of patients with luminal B subtype, a reverse trend was observed: in patients who did not receive chemotherapy, progression was detected after the first 3 months, while in patients who received treatment, the first signs of disease progression were recorded only after 19 months of follow-up.

In patients with TNC, regardless of chemotherapy, the first signs of distant metastasis were diagnosed early (in the first months of observation). However, in the group of patients receiving chemotherapy, after 18 months of follow-up, there were no cases of progression, while in the group that did not receive medication the last case of progression was noted after 26 months. Thus, the level of RFS in the group that did not receive chemotherapy, by the end of the observation reached 35%, and in the group of patients who received treatment it was 79%.

Assessment of the OS among patients with luminal A subtype in the first years of observation showed no significant difference between treated and untreated patients, however, as they approached 5 years of follow-up (59 months), 11% of patients who received hormone therapy but did not receive chemotherapy died due to progression. At the same time, in the group of patients who received chemotherapy in the first months after a five-year period (62 months), 20% of patients died of BC progression ( $p = 0.8$ ).

In the group of patients with hormone-positive, HER2/neu-positive tumors (luminal B), 10% of patients who did not receive chemotherapy died after 27 months of observation, but in subsequent years of observation the rest of the cohort of these patients remained alive for 10 years term. Those patients who received chemotherapy were alive for 5 years, then the

number of deaths increased, reaching 50% by 64 months, and then this group remained alive until the 10-year follow-up period ( $p = 0.8$ ).

Given that breast cancer is a very heterogeneous disease, the effect of systemic treatment varies depending on the subgroups of patients whose tumors differ in their biological characteristics. The first such observations were made in the treatment of cytotoxic drugs estrogen-positive patients. Now, as noted by Professor G. Hortobagyi, all oncologists recognize the fact that the gain that chemotherapy patients receive from hormone-positive tumors is much more modest than that in patients with hormone-negative tumors (Hortobagyi, 2007). In our study, we found the same tendency; the survival rate in the subgroups of luminal A and TNC significantly differed depending on the chemotherapy — in the TNC group, treatment improved RFS and OS.

However, it is known that estrogen-positive tumors are also heterogeneous. This group can include both luminal A tumors that do not carry HER2/neu antigens on their surface, and luminal B, which includes hormone-positive, HER2/neu positive tumors. This group of tumors proliferates faster and is probably more chemically sensitive (IBCSG, 2002). Indeed, in our study, patients of this group (luminal B) showed greater sensitivity to chemotherapy and it had a greater effect in this group, unlike the group where patients did not receive chemotherapy. Thus, in the group with luminal B without treatment, the first relapse occurred after 3 months, and in the group with luminal A after 36 months. The results of the association of chemotherapy and survival in the group of HER2/neu-positive tumors are not presented due to the small sample size. The TNC subgroup of patients without systemic treatment progressed very quickly, but with treatment — regardless of the treatment regimen — progression occurred in the first three years (Dawood et al., 2011; Lehmann, Pietsenpol, 2014).

Although, as shown in our study, adjuvant therapy prolongs the time before progression and overall survival, however, in certain subgroups of patients with BC, this type of treatment does not benefit all patients, and sometimes, perhaps, is even harmful.

### Conclusions

1. Assessment of the overall and relapse-free survival of patients with breast cancer depending on the molecular biological subtypes of the tumor has shown that this dependence corresponds to the literature data: the luminal A subtype of the tumor has the most favorable course.

2. FAC/AC treatment is ineffective in patients with luminal A type of breast cancer.

### References

1. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Палтуев Р.М. и др. Индивидуализация адъювантной терапии рака молочной железы. // Фарматека. 2011. №7. С. 8-13.
2. Carey L A., Perou C M., Livasy C A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the

- Carolina Breast Cancer Study. // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 24492-24502.
3. Carter C L., Allen C., Henson D E. et al. Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24,740 Breast Cancer Cases. // Cancer. 1989. Vol. 63. P. 181-187.
4. Ciriello G., Sinha R., Hoadley K A. et al. The molecular diversity of Luminal A breast tumors. // Breast Cancer Res Treat. 2013. Vol. 141. P. 409–420.
5. Dawood S., Hu R., Homes M D. et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. // Breast Cancer Res Treat. 2011, Vol. 126. P. 185–192.
6. Goldhirsch A., Ingle J N., Gelber R D. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. // Ann Oncol. 2009. Vol. 20. P. 1319-29.
7. Goldhirsch A., Wood W C., Coates A S. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. // Ann Oncol. 2011. Vol. 22. P. 1736-47.
8. Goldhirsch A., Winer E P., Coates A S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. // Ann Oncol. 2013. Vol. 24. P. 2206-23.
9. Haque R., Ahmed A., Inzhakova G. et al. Impact of Breast Cancer Subtypes and Treatment on Survival: An Analysis Spanning Two Decades. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012. Vol. 21. P. 1848–1855.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. // Lancet. 2012. Vol. 379. P. 432–444.
11. Lehmann B D., Pietenpol J A. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. // The Journal of Pathology. 2014. Vol. 232. P.142–150.

УДК 614.255.4:616.31-08-039.71  
ГРНТИ 76.01.11

**Belyakova A.S.**

*Candidate of medical Sciences,  
associate Professor of the Department of dentistry by  
Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs,  
Moscow*

**Kozlova M.V.**

*Doctor of medical Sciences, Professor,  
Honored doctor of the Russian Federation,  
head of the Department of dentistry by  
Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs,  
Moscow*

**Pchelin I.V.**

*Director of the «Steps» Fund,  
Moscow*

**Barsky K.A.**

*Program Manager of the «Steps» Fund,  
Moscow*

## STIGMATIZATION AND DISCRIMINATION AGAINST PEOPLE LIVING WITH HIV AS SOCIAL BARRIERS TO ACCESS DENTAL CARE

**Белякова А.С.**

*Кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры стоматологии ФГБУ ДПО  
«Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,  
Москва*

**Козлова М.В.**

*Доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный врач РФ,  
заведующий кафедрой стоматологии ФГБУ ДПО  
«Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,  
Москва*

**Пчелин И.В.**

*Председатель  
Регионального благотворительного общественного фонда  
борьбы со СПИДом «Шаги»,*



## СТИГМАТИЗАЦИЯ И ДИСКРИМИНАЦИЯ ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ КАК СОЦИАЛЬНЫЕ БАРЬЕРЫ ДЛЯ ДОСТУПА ЗА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ

**Abstract.** The article presents an analysis of the data of sociological research, the purpose of which was to show the prevalence of stigma and discrimination against patients with HIV infection at the dental attendance. According to the results of a voluntary face-to-face individual anonymous survey of 1268 people, living with HIV, aged 18 years and older, there was a high level (66.7%) of stigma and discrimination in medical organizations providing dental care. Fear of stigma has been a key factor in reducing the willingness to disclose HIV status. 36.5% of respondents do not believe in the principle of confidentiality, they are out of concern for the disclosure of the diagnosis and the consequences associated with it. In this regard, only 22.4% of those interviewed for dental care reported having HIV infection. 29.9% of respondents were asked to take an HIV test - 60% of them voluntarily, 15% in an ultimatum form, 25% of patients were under pressure. A large number of acts of discrimination were revealed in the form of a negative attitude of a physician to patients with HIV infection (25% of cases) and refusal to treat oral diseases (41.7% of cases). According to the results of the survey, the doctors, having learned about the positive HIV status of the patient, refused mainly (94%) dental surgery (tooth extraction and dental implantation). There was a high proportion of people (64.2%) who postponed the visit to the dentist due to social concerns related to their HIV status. The data of the presented study actualize the necessity for development and realization of programs to eradicate stigma and discrimination towards people living with HIV in order to timely provide qualified medical dental care, improve oral health and the quality of life of these patients.

**Резюме.** В статье представлен анализ данных социологического исследования, целью которого явилась оценка уровня распространенности стигматизации и дискриминации по отношению к пациентам с ВИЧ-инфекцией на стоматологическом приеме. По результатам добровольного очного индивидуального анонимного анкетирования 268 человек, живущих с ВИЧ в возрасте 18 лет и старше, отмечен высокий уровень (66,7%) существования стигмы и дискриминации в медицинских организациях, оказывающих стоматологическую помощь. Страх перед стигмой являлся ключевым фактором, снижающим готовность раскрыть ВИЧ-статус. 36,5% респондентов не верят в соблюдение принципа конфиденциальности, опасаются разглашения диагноза и последствий, с этим связанных. В этой связи только 22,4% опрошенных при обращении за стоматологической помощью сообщали о наличии у них ВИЧ-инфекции. 29,9% опрошиваемых было предложено пройти тест на ВИЧ, из них 60% в добровольном порядке, 15% в ультимативной форме, на 25% пациентов оказывалось давление. Выявлено большое число актов дискриминации в виде негативного отношения врача к пациентам с ВИЧ-инфекцией (25% случаев) и отказа в лечении заболеваний полости рта (41,7% случаев). По результатам анкетирования, врачи, узнав о положительном ВИЧ-статусе пациента, отказывали в основном (94%) в хирургическом стоматологическом лечении (операции удаления зуба и дентальной имплантации). Отмечалась высокая доля лиц (64,2%), которые откладывали поход к стоматологу из-за социальных опасений, связанных с их ВИЧ-статусом. Данные представленного исследования актуализируют необходимость разработки и осуществления программ по искоренению стигмы и дискриминации по отношению к людям, живущим с ВИЧ с целью своевременного оказания квалифицированной медицинской стоматологической помощи, улучшению здоровья полости рта и качества жизни данной категории пациентов.

*Key words: HIV infection, people living with HIV, stigma, discrimination, dentistry.*

*Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, люди, живущие с ВИЧ, стигма, дискриминация, стоматологическая помощь.*

**Introduction.** Modern global trends are focused on improving health and maintaining a high level of life quality of the population. However, people living with HIV (PLHIV) face many barriers to accessing medical services (including dental care). Despite some efforts to reduce stigma and discrimination due to HIV, these social phenomena continue to spread in relation to both the disease itself and HIV patients [16].

Stigma is a quality or a characteristic of an individual, which is defined by him as unacceptable, negative. UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV / AIDS) characterizes stigma as a

dynamic personality depreciation process that results in discrimination — any form of exclusion or restriction of a person based on his real or perceived HIV status. Discrimination can occur in intentional action or inaction, and is directed against those who are stigmatized. Integration of external (negative perception from the society) and internal (negative self-perception) stigma often leads to adverse mental and social consequences. Shame, inferiority, social isolation can lead to the development of depression until the occurrence of suicidal thoughts [7].

Studies on stigma and discrimination when seeking medical help indicate their high level (from 36 to 59.3%) in relation to PLHIV [4, 6]. Fear of condemnation, rejection, humiliation, refusal of treatment and / or changes in attitudes on the part of health workers, as well as concerns about confidentiality may entail concealment of the diagnosis, which makes it difficult to diagnose and treat various kinds of concomitant pathology in this population group. In this regard, 54–73% of PLHIV are afraid to disclose their HIV status to a doctor [6, 15].

Up to 45.9% of HIV-positive cases of medical care became a serious problem [6]. The health care worker's own infectious safety is one of the reasons for fear of treating an HIV-infected patient, discriminatory unprofessional behavior that violates human rights, which can result in reduced quality of services provided and denial of treatment [5, 9].

Stigma and discrimination present in the medical environment, are generally recognized barriers to PLHIV access to prevention and treatment, associated with their low accessibility of the health services they need [5]. According to the report on the study of the stigma index in the Russian Federation, 22% of respondents decided not to visit medical institutions, 17% postponed seeking medical help [4]. According to the results of the meta-analysis of H.A. Gesesew (2017) PLHIV who experience a high level of stigma are 2.4 times more likely to tolerate the start of treatment until their condition becomes seriously worse [15].

One of the main indicators of general health, well-being and quality of life is dental health, which WHO defines as a condition characterized by the absence of chronic pain in the oral cavity and in the face, infections and oral ulcers, periodontal diseases (gums), caries, tooth loss and other diseases and disorders that limit a person's ability to chew, smile, and talk, as well as his psychosocial well-being [11]. Due to the prevalence of stigmatization and discrimination of HIV-infected people in health care organizations, there is a disparity in the level of oral health and access to dental care, which is recognized as unfair and illegal in modern society [12, 13, 19].

M. Choromańska, D. Waszkiel (2006) noted a higher (up to 71%) percentage of missing teeth in the group of HIV-infected people in comparison with patients without immunodeficiency, the number of people using dentures was twice as high as the control group. Reconstruction of the dentition of the upper and lower jaws was necessary in 46.94% of cases [10]. In 30–80% of PLHIV, primary manifestations of HIV infection are observed in the form of various diseases of the oral mucosa, which, due to etiology and pathogenesis (including a tendency to relapse, a high degree of malignancy), occupy an important place in the structure of dental morbidity [2]. Timely provision of quality medical dental care to PLHIV can significantly improve oral health and the quality of life of this category of patients.

Thus, it is relevant to study the current state of the problem of stigmatization and discrimination of PLHIV when applying for dental care.

**The objective of the study** is to assess the prevalence of stigma and discrimination in relation to patients with HIV infection at a dental appointment.

**Materials and methods.** On the basis of the social-information center of the Regional Charitable Foundation for the Fight against AIDS "Steps", a voluntary individual anonymous questionnaire was conducted for 1268 people living with HIV aged 18 years and older who have applied for dental care in the last 12 months. The questionnaire contained questions with pre-defined answers.

Statistical analysis of the data was carried out in the software STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA).

#### **Results.**

According to the obtained data, 77.6% of survey participants did not report their HIV status before dental treatment (34.6% of patients do not consider this necessary; 63.4% are afraid of poor attitude of health workers; 34.6% believe that they know the doctor that HIV infection may have a negative impact on the quality of treatment, 36.5% do not believe in the principle of confidentiality, fear of disclosure of the diagnosis and consequences associated with this).

At the same time, 66.7% of HIV-infected people noted that when they applied for dental care, if their status was disclosed, problems related to refusal of treatment (41.7%) and negative doctor attitudes (25%) arose. According to the results of the survey, the doctors, having learned about the positive HIV status of the patient, refused mainly (94%) dental surgery (tooth extraction and dental implantation).

When requesting dental care, 29.9% of respondents were asked to take an HIV test, of which 60% voluntarily, 15% in the ultimatum form, and 25% of PLHIV were under pressure.

An analysis of the structure of needs in dental care revealed that 37.3% of respondents applied for the treating teeth; 53.7% about tooth extraction; 25.4% for dental implantation; 11.9% for orthopedic treatment; 28.4% for professional hygiene.

There was a high proportion of people (64.2%) who postponed their visit to the dentist due to fears related to their HIV status (stigmatization, refusal of treatment, disclosure of diagnosis, etc.).

#### **Discussion.**

A sociological study showed that despite the commitment to protecting human rights and political initiatives aimed at eliminating stigma and discrimination at all levels and in various areas of activity, the prevalence of these sociological phenomena in the medical (dental) environment remains high today (up to 66.7%).

Fear of stigma, stigmatizing beliefs, supported by cases of negative attitudes on the part of medical personnel, adversely affect readiness to disclose HIV status. Only 22.4% of respondents reported having HIV infection when seeking dental care.

A serious problem is the increase in the number of acts of discrimination in the form of a negative attitude of the doctor (25% of cases) to patients with HIV infection and refusal to treat oral diseases (41.7% of cases) to this group of patients. Prohibiting, hindering

and refusing PLHIV to access the necessary range of medical services within the competence of a doctor contradicts modern knowledge of public health and international standards that recognize equal rights to health care and medical care for all people regardless of their HIV status. 40% of respondents encountered violations of the principle of voluntary testing for HIV when applying for dental treatment.

Fears of PLHIV in connection with their status affect their unwillingness to receive the necessary dental care, which is manifested in the postponement and repeated postponement of a doctor's appointment in 64.2% of cases. Late initiation of treatment may contribute to a greater prevalence of dental pathology (including acute inflammatory processes) in HIV-infected patients as compared with patients without immunodeficiency. Thus, early detection and timely, high-quality rational medical care are an important component in maintaining dental health and a high level of quality of life for PLHIV.

A high level of fear of disclosing a diagnosis of HIV infection was noted (36.5%). Violation of the principle of confidentiality can lead to various negative consequences in all aspects of a person's life with HIV and its environment, dramatically increasing its degree of social vulnerability. Along with discrimination at the level of institutional organizations (at workplaces, in medical institutions, educational institutions and social services), a large number of cases were reported when significant psychological pressure was put on people because of their positive HIV status; the avoidance of these people by family members, peers and society as a whole; negative attitudes and degrading human actions were manifested; there were threats to health and life [3, 8]. Such illegal actions can greatly increase vulnerability and exacerbate the effects of HIV infection, which, in turn, reduces the effectiveness of the response to the epidemic.

In accordance with the Russian legislation, the violation of the rights of people living with HIV, including disclosure of the diagnosis of the disease, the results of medical examinations and treatment regimens entails the administrative and other responsibility of the medical worker. However, today, along with the knowledge of the majority of PLHIV about the existence of legal documents defining the obligations of the state regarding their protection, fear of public stigma and its consequences prevails, which prevents the appeal of this category of persons to the appropriate instances of violation of their rights.

Overcoming stigma and discrimination against HIV-infected people in the health care system can be enhanced by increasing the level of knowledge of healthcare professionals on HIV / AIDS. Today, antiretroviral therapy allows for recovery of the immune status with maximum suppression of viral replication in cells of the immune system (undetectable viral load) and the absence of clinical manifestation [1]. Successful treatment of HIV infection (reducing the level of viremia to an undetectable level) is highly effective in preventing transmission of the virus, as

confirmed by randomized, multicenter studies and controlled clinical trials [14, 18].

Education, focused on developing the competence of HIV / AIDS in health care workers (training in epidemiology, prevention of modern methods of treating HIV infection, occupational risks, etc.), informing about the negative effects of discriminatory actions is an important condition for increasing the tolerance to PLHIV that It has a significant impact on the ability to provide qualified assistance to this category of patients and to improve the quality of medical services provided.

A feature of the professional activity of the dentist is direct contact with biological fluids (blood, saliva), which accompany most dental procedures, which is a risk factor for HIV transmission. Therefore, the need to increase the level of social guarantees and the provision of means to comply with universal security measures and prevent HIV infection in the workplace are of particular importance.

It should be noted that despite all the problems and obstacles, 35.8% of PLHIV continue to seek dental care, strive for optimal oral health and try to overcome the difficulties associated with their diagnosis of HIV infection.

#### **Conclusion**

Thus, today there is a high level of stigma and discrimination associated with the problems of HIV infection in the segment of medical organizations that provide dental care. Given the particular seriousness of the consequences of these social phenomena, it is necessary to intensify efforts to weaken the stigmatizing attitude and discriminatory behavior towards PLHIV by health professionals at the dental reception, as well as to raise awareness of modern methods of treating and preventing HIV infection, including areas of occupational hazards.

#### **Abbreviations**

HIV - human immunodeficiency virus  
WHO - World Health Organization  
PLHIV - people living with HIV  
AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome  
UNAIDS - Joint United Nations Program on HIV / AIDS

#### **References**

1. Human immunodeficiency virus-medicine: a guide for doctors, edited by N. A. Belyakov, A. G. Rakhmanova. SPb.: Baltic medical educational center; 2011. (in Russ).
2. Gazhva S. I., Stepanyan T. B., Goryacheva T. P. Prevalence of dental diseases of the oral mucosa and their diagnostics // international journal of applied and fundamental research. 2014. No. 5-1. Pp. 41-44. (in Russ).
3. Living with HIV in Eastern Europe and the CIS: consequences of social exclusion / United Nations development Programme (UNDP). URL: [www.unrussia.ru/sites/default/files/doc/AIDS%20russ\\_7\\_12\\_2008.pdf](http://www.unrussia.ru/sites/default/files/doc/AIDS%20russ_7_12_2008.pdf).

4. The stigma index the people living with HIV in Russia: a study Report / by the Levada Center. URL: <http://www.stigmaindex.org/russian-federation>.
5. Ioannidi E. A., Chernyavskaya O. A., Kozyrev O. A. Some ethical and legal aspects of the problem of providing medical care to people living with HIV / AIDS // *Bioethics*. 2013. No. 1. Pp. 41-46. (in Russ).
6. Ruziev, M. M., Bandaev I. S., Son I. M., Raupov F. O. Results of sociological research to identify forms of stigmatization and discrimination of persons living with HIV infection in Tajikistan // *Social aspects of public health*. 2018. No. 1. Pp. 1-10. (in Russ).
7. Stigma, discrimination and human rights violations related to HIV: Case studies of successful programmes / joint United Nations programme on HIV/AIDS (UNAIDS). URL: [http://data.unaids.org/publications/irc-pub06/jc999-hrviolations\\_ru.pdf](http://data.unaids.org/publications/irc-pub06/jc999-hrviolations_ru.pdf).
8. Cheshko N. N., Pokhodenko-Chudakova I. O., Zhavoronok S. V. Manifestations of HIV infection in the oral cavity and maxillofacial region. The provision of specialized care, professional prophylaxis: proc.-method. benefit. Minsk: Belarusian state medical University, 2012. (in Russ).
9. Brondani M.A. Phillips J.C., Kerston R.P., Moniri N.R. Stigma around HIV in dental care: patients' experiences // *J. Can. Dent. Assoc.* 2016. 82. g1. URL: <https://www.jcda.ca/g1>.
10. Choromańska M., Waszkiel D. Prosthetic status and needs of HIV positive subjects // *Adv. Med. Sci.* 2006. Vol. 51(1). P. 106–109. (in Russ).
11. Continuous improvement of oral health in the 21st century- the approach of the WHO Global Oral Health Programme: World Oral Health Report / World Health Organization. URL: [https://www.who.int/oral\\_health/publications/world-oral-health-report-2003/en/](https://www.who.int/oral_health/publications/world-oral-health-report-2003/en/)
12. Dougall A. Martinez Pereira F., Molina G., Eschevins C., Daly B. Faulks D. Identifying common factors of functioning, participation and environment amongst adults requiring specialist oral health care using the International Classification of Functioning, disability and health // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13(7). P. e0199781. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199781>.
13. Equity, social determinants and public health programmes / World Health Organization. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44289/9789241563970\\_eng.pdf?sequence=](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44289/9789241563970_eng.pdf?sequence=)
14. Fleming T.R. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission // *JAIDS*. 2016. Vol. 375. P. 830–839.
15. Gesesew H.A. Tesfay Gebremedhin A., Demissie T.D., Kerie M.W., Sudhakar M., Mwanri L. Significant association between perceived HIV related stigma and late presentation for HIV/AIDS care in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12(3). P. e0173928. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173928>
16. Hatzenbuehler M., Phelan J., Link B. Stigma as a fundamental cause of population health inequalities // *Am. J. Public Health*. 2013. №103(5). C.813–821.
17. Reznik D.A. Oral manifestations of HIV disease // *Top HIV Med.* 2005. Vol. 13(5). P. 143–148.
18. Safren S.A. Adherence to Early Antiretroviral Therapy: Results from HPTN 052, A Phase III, Multinational Randomized Trial of ART to Prevent HIV-1 Sexual Transmission in Serodiscordant Couples // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015. Vol. 69(2). P. 234–240.
19. Watt R.G. Heilmann A., Listl S., Peres M.A. London Charter on Oral Health Inequalities // *J. Dent Res.* 2016. Vol. 95(3). 245–247.

**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 на 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, инфузионной 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, неинвазивные 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 клинков, набором эндотрахеальных трубок с проводниками для них, набором орофарингеальных воздухопроводов Гведела, ротарасширителем, тонометром, фонендоскопом, манипуляционным столиком [8].

Предоперационное обследование пациентов разнится, 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 быстрого 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 инфузионной 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 быстрого 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, этомидат. Необходимо наличие ататактиков: диазепам, мидазолам. Показано применение местных анестетиков для интратрахеального или эпидурального введения: лидокаин, бупивокаин (в том числе и

гипербарический раствор), ропивокаин. 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].

#### **Выводы.**

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. Бунятяна. — 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 / С. 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.



## ABOUT THE MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE GLANDS AND LYMPHOID STRUCTURES OF THE URINARY BLADDER IN THE POSTNATAL ONTOGENESIS

**Resume.** The glands and lymphoid structures of the urinary bladder are characterized by age, regionally, individuality, genitally peculiarities in the postnatal ontogenesis. At all stages of postnatal ontogenesis the quantity and density of glands and lymphoid structures in the lower part of a urinary bladder are more, than in upper and the middle parts. The quantity and morphometric indexes of glands and lymphoid structures in a sphincter more those near a sphincter. In the postnatal ontogenesis, the genital peculiarities of glands and lymphoid structures of organ discovered at teenage, youth and I mature ages. To these structures is characteristic also the age features. At the earliest stages of postnatal ontogenesis, i.e. in the newborns the glands of a urinary bladder have well formalized. The greatest development is noted in I mature age. After those periods – at elderly and senile ages are noted an involution of glands. Lymphoid structures as much as possible develop at early child's age. After this age, there is a morphological regress of a lymphoid tissue. Individually features characterize glands and lymphoid structures of the human urinary bladder. Their broad individual variability at mature, elderly and senile ages is established.

*Key words: gland, lymphoid structures, morphology, human urinary bladder*

Wall components of tubular and cavitated organs include small glands and lymphoid derivatives, along with internal nerve and veins [11, 13-14]. Information on the normal features of the wall structure of tubular organs allows us to think about the regularities of their pathomorphogenesis [14 - 15]. The results, reflecting the morphological features of the small glands and lymphoid derivatives on the walls of these organs are clinical importance, meeting the requirements of immunomorphology and morphological exocrinology. Macromicroscopic method (Sinelnikov and Hellman methods) is the most effective method for the study of small glands and lymphoid structures. Histological studies allow to determine the morphometric dimensions of the gland and lymphoid structures and their microtopographic, microscopic interactions [1-7, 12]. Postnatal ontogenesis has been carried out to investigate the glands and lymphoid structures of various tubular organs and their morphological regularities have been identified [1, 3, 4, 6-7, 9-10, 12, 16-17]. The results of our research on the glands and lymphoid structures of the urinary bladder wall revealed the unique morphological features of this organ [5, 18, 19]. It is known that the flow of the urinary glands ducts as an "entry gate" for the transfer of out from the urinary bladder into the depths of the wall and the internal environment of the body [11, 14, 15]. This is closely related to the properties of secretion heterogeneity, periodicity and involutivity. The structure of the wall elements of the tubular organs is typical to the morphology of glands and lymphoid structures of the urinary bladder. The urinary bladder glands consist of one to six sections. They are histochemically complex alveolar glands with active secretory function. At all ages of postnatal ontogenesis alveolar sections of the glands are found in the mucous membrane of the urinary bladder. The ducts of alveolar parts is join with each other to form the flow of the alveolar section's and general gland ducts. The glands ducts forms the S-shape curvature and width - ampule.

This increases the secretory activity in the ducts, creating favorable conditions for reabsorbtion and condensation [5, 21]. The urinary bladder glands are differentiate in localization - single and group, regular and unregularly distributed. In the last stages of postnatal ontogenesis, the glandular areas are not found in the upper parts of these organs. Hereditary programming or local atrophy or involution because of various diseases of the glands may cause these areas [21].

In all ages of postnatal ontogenesis, lymphoid nodules and diffuse lymphoid tissue are found on the wall of the urinary bladder. Lymphoid structures are also characterized by age, regionally, individuality, genitally peculiarities. These structures prevent the microorganisms and pathogenic creatures from leaking into the wall depths of the urinary bladder and eventually into the internal environment. Lymphoid nodules near the glands duct apparatus and diffuse lymphoid tissue cells near the alveolar glandulocytes perform immune surveillance, guarding activities. Lymphoid nodules and diffuse lymphoid tissue have the same cellular structure as other peripheral organs of the immune system [14,15]. The lymphoid tissue contains small and medium lymphocytes, reticular cells, lymphoblasts, macrophages, plasmatic cells is determined. The reproductive centers have not mentioned in the lymphoid nodules. This is due to the poor antigen activity of urine in the internal environment. Only, on the elderly and senile ages in the upper part of urinary bladder, lymphoid nodules are not detectable or are episodic.

Another common features of the gland and lymphoid structures in the walls of human urinary bladder is a regionally peculiarities. Regardless of age, the quantity of glands and lymphoid structures increases in the lower part of the bladder [5, 18, 21]. During the same age of postnatal ontogenesis, the quantity of glands in the lower part of the bladder increases by 1.4-1.8 times compared to the upper part.

This feature applies to other dimensions as well. This feature is not accidental. It is associated with the microtopographic association of lymphoid tissue with the gland in the bladder wall and the potential for urogenic infections [15]. This feature is confirmed during the investigated of gland and lymphoid structures of other tubular organs [1, 3-4, 6-7, 9-10, 12, 16-17]. This is due to the location in the lower part of the urinary bladder the internal urethral sphincter, the right and left ureters sphincters. The sphincters of the cavitated organs are autonomous parts and participate in the removal of the need, the physiological discharge of the organ, and are involved in enhancing antireflux activity [2, 8, 14]. It is characterized by thickening of the circular muscle layer, contraction of the organ, increased nerve and vascular, microcirculation, glands and lymphoid tissues density [2, 8]. In the areas of the sphincter of the human urinary bladder, found "glandular ring" and near there are - lymphoid nodules [14]. This is morphological regularity characterized by an excess of the quantity and morphometric parameters of the glands and lymphoid structures in the area of the urinary bladder sphincters, relative to the sphincter trophic area. Thus, in the inner urethral sphincter the alveolar departments in the thickness 1.1-1.6, in the area 1.1-1.3 times increase. Area of alveolar parts in 1.2-1.5, area of general ducts in 1.1-1.5 times more observed. Similar changes are also detected in the area of the ureters sphincters. The right and left ureter sphincters have with the same structure principle.

In postnatal ontogenesis, the involution regularity in glands and lymphoid structures of the urinary bladder is typical. At birth, the urinary bladder already has a well-developed gland and lymphoid structures. Maximal development of the glands are found in 1<sup>st</sup> period of mature age and lymphoid structures in early childhood period. This is explained by the adaptation to living conditions at the intended age [12, 14, 18, 21]. In 1<sup>st</sup> period of mature age increase in the quantity of glandulocytes in the alveoli, expansion in the alveolar cavity and retention the secretory mass indicate maximum secretory activity in this period. The 2.4-fold expansion of the general duct gland shows the optimum performance of its transmission. The urinary bladder glands are subjected to age involution starting at an elderly age. Thus, in senile age compared with 1<sup>st</sup> period maturity age there is a 1.7-fold ( $p < 0.05$ ) reduction in the quantity of alveoli of the glands of the urinary bladder. This is reflected in the reduction of the quantity of glandulocytes, the alveoli and area its cavity, and the increase in the percentage of stroma. This is reflected in the reduction of the quantity of alveols and of glandulocytes, and of area its cavity, and the increase in the percentage of stroma. The percentage of stroma in the alveolar departments in the 1<sup>st</sup> period of mature age is 14.7%, whereas in the senile age it is 19.6%.

This morphological characteristic of the glands in the wall of urinary bladder also applies to lymphoid structures. Thus, the maximum increase in quantity of lymphoid nodules and in cell of diffuse lymphoid tissue compared with newborns in early childhood is due to

the general regularity of the immune system peripheral organs morphogenesis [13]. According to this regularity, after an early childhood period of postnatal ontogenesis found the involution of lymphoid tissues of the urinary bladder. In the senile age, lymphoid nodules no are noted in the upper and middle parts of the bladder, is accidentally discovered [21]. In the senile age the lymphopoietic processes weaker compared with early childhood. This indicates the activation of destruction processes in lymphoid tissue during the last age of postnatal ontogenesis.

In postnatal ontogenesis, along with the quantitative and morphometric indications of the urinary bladder glands and lymphoid apparats, of their structures also have involution peculiarities. One of the involuntary features is the changes made in the duct of the glands during the old age. In this age the quantity of gland ducts that produce diverticulum, ampule, and S-shaped curvature increases. In the senile age, the glands with ampule shaped ducts make up 45.9%. This is 1.5 times more than 1<sup>st</sup> mature age. Excess of these expansions in the elderly and senile ages contributes to the compensations function and of to stay longer secretory mass in the background of hyopsection [14, 21]. In senile ages, lymphoid structures are also characterized by shape changes. In the 1/3 lower part of the urinary bladder are found triangular lymphoid nodules.

Other morphological regularities of the urinary bladder glands are detected in the genital characteristics. In these cases, the genital difference of glands is not found in newborns, early childhood and senile ages, but noted in reproductive stages of postnatal ontogenesis (adolescent, 1<sup>st</sup> period of mature age) is detected. Thus, the quantity of alveoli in adolescence increases in girls compared with boys by 1.3-1.5 times, and in 1<sup>st</sup> period mature age females during 1.4-1.6 time's compared with men. This is explain by the hormonal and the trophic effects of estrogen in the reproductive period [21, 22].

The subsequent regularity of the morphogenesis of the urinary bladder glands and lymphoid tissues is related to individual variability as in other tubular organs [4, 6, 7, 9]. Their broad individual variability at mature, elderly and senile ages is established. Exclusion of the minimum and maximum limits of individual variability of morphometric measurements is less in child's ages than the age of adulthood. If the minimum and maximum quantity of alveoli of the newborn range varies from 7 to 15, this indicator equal to 7-25 in old age. It depends on the pathology of the urinary bladder, the medication intake, the bad habits, and the quality content of the urine in the healthy person and the process of its decomposition.

### Referense

1. Аллавердиев М. К. Основные аспекты структурно-функциональных характеристик железистого и лимфоидного аппаратов внепеченочных желчевыводящих путей человека. - Азмеджурнал. 2006;1: 42-49

2. Баженов Д.В., Блинова Н.В. Женский мочеиспускательный канал и его сфинктерный аппарат. Тверь: Триада. - 2009.- 80 с.
3. Гусейнов Б. М. Количественные показатели клеточного состава лимфоидного аппарата трахеи и главных бронхов людей разного возраста. - Морфология. 2008;4:64-65
4. Гусейнов Б. М. Некоторые топографоанатомические особенности и размерноколичественные показатели лимфоидных образований трахеи и главных бронхов человека в возрастном аспекте. - Морфологические ведомости. - 2008;1(2):41-43
5. Гусейнова Г.А., Никитюк Д.Б. О возрастных и регионарных особенностях количества желез мочевого пузыря человека. - Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - Воронеж. - 2010;9(1):18-20
6. Джаббарова Н.Р. Морфологическая характеристика желез женского мочеиспускательного канала в постнатальном онтогенезе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Баку. - 2008. -21 с.
7. Джафарова У.Т. Структурная характеристика и закономерности морфогенеза желез и их взаимоотношения с лимфоидными образованиями пищевода человека в норме и при частичной атрезии этого органа: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - Баку. - 2011. - 22 с.
8. Колесников Л.Л. Сфинктерология. Москва: Гэотар-мед. - 2008. - 452 с.
9. Мовсумов Н.Т. Морфогенез желез гортани человека в норме и в эксперименте при некоторых бальнеологических воздействиях: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Баку. - 2004. - 41 с.
10. Никитюк Д.Б. Структурно-функциональная характеристика и морфогенез железистого аппарата толстой кишки взрослого человека: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Москва. - 1994. - 34 с.
11. Никитюк Д.Б., Колесников Л.Л., Шадлинский В.Б., Баженов Д.Б., Алексеева Н.Т., Ключкова С.В. Многоклеточные железы стенок пищеварительной и дыхательной систем (вопросы функциональной морфологии). Тверь: Научная книга. - 2017. - 278 с.
12. Никитюк Д.Б., Шадлинская С.В. Изменчивость лимфоидных структур преддверия влагалища в разные фазы овариально-менструального цикла. - Медицинский вестник Башкортостана. - 2018; 13(2): 47-51
13. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. Москва: Джангар. - 2000. - 184 с.
14. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Чава С.В. Функциональная анатомия полых органов. Элиста: Джангар. - 2013. 88 с.
15. Сапин М.Р., Николенко В.Н., Чава С.В., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б. Вопросы классификации малых желез стенок полых внутренних органов. - Журнал анатомия и гистопатология. - 2013; 2(1):9-17
16. Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т. Железистолимфоидные взаимоотношения в стенках гортани у людей пожилого и старческого возраста. - Морфология. - 2002;121(2-3):174
17. Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т., Гиясбейли И.А. Морфологические особенности лимфоидных образований сфинктерного аппарата женской уретры. - Sağlamlıq. 2005; 1:46-47
18. Шадлинский В.Б., Гусейнова Г.А. Морфологические особенности лимфоидных узелков мочевого пузыря в постнатальном онтогенезе. - Витебск. - 2014. - С. 215-218
19. Шадлинский В.Б., Гусейнова Г.А. Морфологические изменения лимфоидных структур мочевого пузыря в эксперименте при бальнеопроцедурах. - Актуальные вопросы морфологии. - Смоленск. - 2014. - С.92-94
20. Middendorp S., Nieuwenhuis E. NKT cells in mucosal immunity. Journal Mucosal Immunology. 2009; 5 (2):393-402
21. Sadlinski V.B., Hüseynova G.A. Sidik kisəsi vəziləri və limfoid törəmələrinin morfoloji xüsusiyyətləri. Bakı: Elm. - 2013. - 186 s.
22. Shadlinski V.B., Huseynova G.A. The genital structural features of the urinary bladder gland apparatus of people in different age. - Archiv Euromedica. - 2011;150-153

**Zakirova I.D.**

dentist

GBUZ GKB No. 21

**Kiekbayeva E.R.**

dentist

GBUZ RB Dental Clinic №6 Ufa

## CHANGES IN THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH RETAINING APHTHOSIS STATOMIT USE IN THE TREATMENT OF THE PRODUCT «STOMATOFIT A»

**Закирова И.Д.**

врач-стоматолог-терапевт

ГБУЗ ГКБ № 21

**Киекбаева Э.Р.**

врач-стоматолог-терапевт

ГБУЗ РБ Стоматологическая поликлиника №6 г. Уфа

## ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ АФТОЗНЫМ СТОМАТИТОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТА «СТОМАТОФИТ А»

**Summary.** The paper presents the results of the use of the “Stomatofit A” conditioner in the complex treatment of recurrent aphthous stomatitis and changes in the quality of life in patients

**Резюме.** В работе представлены результаты применения ополаскивателя «Стоматофит А» в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита и изменения качества жизни у пациентов

*Key words:* *aphthous stomatitis, quality of life, rinse aid “Stomatofit A”.*

*Ключевые слова:* *афтозный стоматит, качество жизни, раствор «Стоматофит А».*

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) относится к хроническим заболеваниям слизистой оболочки рта (СОР) воспалительного характера, которое характеризуется образованиям резко болезненных эрозий - афт. РАС относится к инфекционно-аллергическим заболеваниям СОР. К основным этиологическим факторам относятся аллергические состояния, которые имеют повышенную чувствительность к различным аллергенам (микробным, пищевым, лекарственным веществам), перенесенные вирусные заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта, травматические поражения СОР [5,6].

Афтозный стоматит проявляется при обострении хронических общесоматических заболеваний, чаще тонзиллита, синусита, гастрита и пародонтита, при приеме лекарственных препаратов, вызывающих аллергическую реакцию, гиповитаминозах В и С, а также при наличии очагов хронической одонтогенной инфекции.

Клиническая картина РАС сопровождается сильным болевым симптомом, затруднением приема пищи, нарушением социализации пациента, что приводит к нарушению качества жизни.

Качество жизни (по ВОЗ) - это способ жизни в результате комбинированного воздействия факторов, влияющих на здоровье и счастье, включая индивидуальное благополучие в окружающей физической и психологической среде, удовлетворительную работу, образование, социальный успех, а также свободу, возможность свободных действий, справедливость и отсутствие

какого-либо угнетения [1,2,3,4].

**Целью исследования** явилось определение влияния местного применения препарата «Стоматофит А» в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита на качество жизни этих пациентов.

### **Материалы и методы исследования.**

Было проведено обследование 64 пациента (30 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 25 до 35 лет с диагностированным РАС. Все обследованные были разделены на 2 клинические группы: 1 группа (32 человека) получала традиционное лечение РАС, во 2 группе в комплексное лечение был включен раствор «Стоматофит А».

Традиционное лечение состояла антисептической обработки 0,05% раствором хлоргексидина, обезболивании СОР и применение в качестве кератопластического средства комплекса «Аевит».

Раствор «Стоматофит А» представляет собой вязкую жидкость темно-коричневого цвета, с характерным растительно-лекарственным запахом, содержащая комплексный препарат из 7 лекарственных растений (цветки ромашки, кора дуба, листья шалфея, трава арники, корень аира, листья мяты перечной, трава тимьяна) и анестезина. Он обладает обезболивающим, антисептическим, вяжущим и противовоспалительным свойствами. При применении необходимо флакон препарата взболтать, при помощи ватной палочки нанести раствор на участки слизистой оболочки полости рта, на которых есть эрозии или язвы. После этого следует воздерживаться от приема пищи и

полоскания полости рта в течение нескольких часов. Обработка проводится 3-4 раза в день, курс лечения – не более 5 дней.

Для оценки уровня качества жизни применяли специальный валидизированный стоматологический опросник ОНП-49-RU (Oral Health Impact Profile – степень важности стоматологического здоровья, предложенный Slade G., Spenser J. в 1994).

ОНП-49-RU – «Профиль влияния стоматологического здоровья» – это русскоязычная валидизированная версия опросника (Гилева О.С. и соавт., 2009), данный опросник является надежным методом оценки уровня качества жизни групп наблюдения. ОНП-49-RU включает в себя 49 вопросов, разделённых на 7 основных блоков: ограничение функции (ОФ), физический дискомфорт и боль (ФД), психологический дискомфорт (ПД), физическая нетрудоспособность (ФН) и психологическая нетрудоспособность (ПН), ущерб (У) и социальная дезадаптация (СД). В блоке ОФ оценивается уровень нарушений функций организма, которые обусловлены патологическими состояниями органов и тканей полости рта: трудности приеме пищи, при произношении звуков, восприятию вкуса и т.д. Профили ФД и ПД характеризуют ощущения боли и наличие дискомфорта при какой-либо стоматологической патологии и оценивают частоту и силу болевого симптома, отклонения в психоэмоциональной сфере, ограничение привычного рациона питания при наличии дискомфорта и боли. Шкалы ФН, ПН и СД показывают наличие и уровень ограничений в жизнедеятельности. В блоке У оцениваются материальные, физические и психологические, формы ущерба. Ответы в данном опроснике построены по типу Lickert scale, оценка производится по сумме полученных баллов, по отдельным блокам и в целом по всему опроснику. Высокие показания индекса ОНП-49-RU соответствуют низким показателям качества жизни пациента.

#### Результаты исследований.

В 1 группе разрешение афт определялась с 5 дня лечения, полная эпителизация наступала на 7 день. Во 2 группе пациенты сразу отмечали снижение боли, полная эпителизация наступала на 5 день.

При изучении показателей качества жизни суммарный индекс ОНП-49-RU составил  $57,7 \pm 3,2$  балла, в норме данный показатель составляет 24 балла. Снижение качества жизни составило в

профилях «Ограничение функций»  $13,9 \pm 0,81$  балла, «Физический дискомфорт»  $13,9 \pm 1,63$  балла, «Психологический дискомфорт»  $12,7 \pm 0,76$  балла, «Ущерб»  $4,1 \pm 0,72$  балла, «Социальная дезадаптация»  $14,7 \pm 0,57$  балла, «Физическая нетрудоспособность»  $3,5 \pm 0,46$  балла и «Психическая нетрудоспособность»  $1,1 \pm 0,38$  балла.

После лечения суммарный показатель индекса ОНП-49-RU во 2 группе снизился почти в 2,0 раза и составил  $28,4 \pm 1,05$  балла (против  $31,5 \pm 6,7$  баллов в 1 группе). Показатель «Ограничение функций» составил во 2 группе  $7,1 \pm 0,02$  балла, в первой –  $10,7 \pm 0,421$  балла, «Физический дискомфорт» во 2 группе  $6,8 \pm 0,32$  балла, в 1 –  $9,9 \pm 0,33$  балла, «Психологический дискомфорт» и «Психологическая нетрудоспособность» –  $2,1 \pm 0,42$  балла во 2 группе, в 1 –  $3,9 \pm 0,23$  балла).

**Вывод.** Применение в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита препарата «Стоматофит А» позволило сократить сроки лечения и улучшить показатели качества жизни.

#### Список литературы

1. Барер Г.М. Использование стоматологических измерений качества жизни / Г.М.Барер, К.Г.Гуревич, В.В.Смирнягина Е.Г.Фабрикант // Стоматология для всех. – 2006. – №2. – С. 4-7.
2. Вагнер В.Д. Значение стоматологического здоровья для качества жизни пациента / В.Д.Вагнер, К.Г.Гуревич, М.В.Пешков, О.Н.Архарова // Проблемы стоматологии. – 2013. – №2. – С. 21-25.
3. Гилева О.С. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU / О.С.Гилева, Е.В.Халилаева, Т.В.Либик, Р.В.Подгорный, И.Н.Халыгина, Е.С.Гилева // Уральский медицинский журнал. – 2009. – №8. – С. 104-109.
4. Гилева О.С. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни / О.С.Гилева, Т.В.Либик, Е.В.Халилаева и др // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т.6. – №3. – С. 6-11.
5. Горбачева И.А. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта / И. А. Горбачёва [и др.] // Пародонтология. – 2009. – №3 (52). – С. 3-7.
6. Янушевич, О. О. Стоматологическая заболеваемость населения России / О. О. Янушевич. – М.: МГМСУ, – 2009. – 228 с

УДК: 617-089.844.616-018

ГРНТИ: 76.29.39

01601, м. Київ,

бульвар Т.Шевченка,13

**O.I. Zakhartseva***PhD student,**Department of surgery**with emergency and vascular surgery**Bogomolets National Medical University,**Kyiv, Ukraine***Y.M. Susak***Doctor of medical sciences,**professor of the department of surgery**with emergency and vascular surgery**Bogomolets National Medical University,**Kyiv, Ukraine***L.Yu. Markulan***Candidate of medical science,**associate professor of the department of surgery**with emergency and vascular surgery**Bogomolets National Medical University,**Kyiv, Ukraine***V.V. Khrapach***Doctor of medical sciences,**professor of the department of surgery**with emergency and vascular surgery**Bogomolets National Medical University,**Kyiv, Ukraine*

## **HISTOLOGICAL CHANGES OF THE MAJOR PECTORAL MUSCLE AFTER PRIMARY AUGMENTATION MAMMOPLASTICS AND IT'S CORRELATION WITH PROSTHESIS ROTATION**

**Захарцева О.И.***Аспирант кафедры хирургии с курсом неотложной и сосудистой хирургии**Национальный Медицинский университет имени А.А.Богомольца***Сусак Я.М.***Доктор медицинских наук, професор,**заведующий кафедры хирургии с курсом неотложной и сосудистой хирургии**Национальный Медицинский университет имени А.А.Богомольца***Маркулан Л.Ю.***Кандидат медицинских наук,**доцент кафедры хирургии с курсом неотложной и сосудистой хирургии**Национальный Медицинский университет имени А.А.Богомольца***Храпач В.В.***Доктор медицинских наук, професор,**кафедры хирургии с курсом неотложной и сосудистой хирургии**Национальный Медицинский университет имени А.А.Богомольца*

## **ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БОЛЬШОЙ ГРУДНОЙ МЫШЦЫ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ АУГМЕНТАЦИОННОЙ МАММОПЛАСТИКИ И ИХ СВЯЗЬ С РОТАЦИЕЙ ПРОТЕЗОВ**

**Summary.** The rotation of anatomical breast prostheses after submuscular augmentation mammoplasty occurs in 0.9% - 14% of cases and requires reoperation. One of the causes of rotation may be atrophy of the major pectoral muscle that occurs under the influence of the implant, however, this issue remains poorly understood.

The aim of the work was to evaluate the morphological changes in the major pectoral muscle in female patients after a year submuscular augmentation mammoplasty and their connection with the rotation of anatomical implants of the mammary gland.

Material and research methods. In the comparison group (group C, n = 15), histological examination and calculation of the percent area of muscle fibers of the major pectoral muscle were performed when performing primary submuscular augmentation mammoplasty, in group I (group I, n = 18), when replacing breast implants with a larger size in 11-14 months after the previously performed submuscular augmentation mammoplasty, the

degree of rotation of breast implants and their relationship with the percentage of muscle fiber area were also evaluated. In I group, anatomical silicone prostheses with a round base, high and ultra-high projection, with a volume of 215 to 425 ml (Natrell Style 410 (Allergan PLC, Dublin, Ireland)) were primarily implanted. Rotation was determined by ultrasound using an ESAOTE apparatus from the Technos Partner model with a linear sensor at a frequency of 12.5 MHz.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the statistical package IBM SPSS Statistics 22.

Results In group I, signs of dystrophy and a decrease in the percentage of muscle fiber area to  $81.43 \pm 1.75\%$  versus  $94.04 \pm 0.48\%$  in group C were found,  $p < 0.001$ . The decrease in the percentage of muscle fiber area depended on the mass of the prosthesis (linear  $R^2 = 0.326$ ).

One year after submuscular augmentation mammoplasty, 9 (50.0%) women were diagnosed with rotation of one or two implants, including 8 of them had different degree. Clinically significant rotation was recorded for two implants - 5.6%, clinically insignificant rotation - for 13 (36.1%), in 21 (58.3%) the implants was not rotated. At the same time, 9 (25.0%) implants were rotated at an angle of 30 degree, at an angle of 60 degree - 4 (11.1%), at an angle of 90 degree - 1 (2.8%) and at an angle of 180 degree - 1 (2.8%).

Correlation analysis found a negative relationship between the rotation value and the percentage of muscle fiber area ( $r = -0.710$ ,  $p < 0.001$ ), and linear regression analysis revealed a relationship between these indicators (linear  $R^2 = 0.383$ ).

#### Conclusion

In one year after submuscular augmentation mammoplasty, one or two implants have been rotated: clinically significant - 5.6%, clinically insignificant - (36.1%). Implants rotation (linear  $R^2 = 0.383$ ) depends on the decrease of the percentage of muscle fibers of the major pectoral muscle in one year after surgery.

The obtained data indicate the need of improvement of the technique of submuscular augmentation mammoplasty, considering changes in the major pectoral muscle in the distant period.

**Резюме.** Ротация анатомических протезов молочной железы после субмулярной аугментационной маммопластики возникает в 0,9% - 14% случаях и требует повторной операции. Одной из причин ротации может быть атрофия большой грудной мышцы, возникающая под воздействием имплантата, однако этот вопрос остается недостаточно изученным.

Целью работы было оценить морфологические изменения большой грудной мышцы женщин через год после субмулярной аугментационной маммопластики и их связь с ротацией анатомических протезов молочной железы.

Материал и методы исследования. В группе сравнения (группа С,  $n=15$ ) проводили гистологическое исследование и расчет процента площади мышечных волокон большой грудной мышцы при выполнении первичной субмулярной аугментационной маммопластики, в группе И (группа И,  $n=18$ ) - при замене протезов молочной железы на больший размер через 11 - 14 месяцев после ранее выполненной субмулярной аугментационной маммопластики, а также оценивали степень ротации протезов молочной железы, и их связь с процентом площади мышечных волокон. В группы И первично были имплантированы анатомические силиконовые протезы с круглым основанием, высокой и сверхвысокой проекции, объемом от 215 до 425 мл (Natrell стиль 410 (Allergan PLC, Дублин, Ирландия)). Ротацию протезов определяли с помощью ультразвукового исследования с использованием аппарата фирмы ESAOTE модель Technos Partner с линейным датчиком с частотой 12,5 МГц.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета IBMSPSS Statistics 22.

Результаты исследования В группе И обнаружены признаки дистрофии и снижение процента площади мышечных волокон до  $81,43 \pm 1,75\%$  против  $94,04 \pm 0,48\%$  в группе С,  $p < 0,001$ . Снижение процента площади мышечных волокон зависило от массы протеза (линейный  $R^2=0,326$ ),

Через год после субмулярной аугментационной маммопластики у 9 (50,0 %) женщин диагностирована ротация одного или двух протезов, в том числе у 8 из них разной степени. Клинически значимая ротация зафиксирована для двух протезов - 5,6 %, клинически незначимая - для 13 (36,1 %), 21 (58,3 %) протез не был ротируется. При этом на угол  $30^0$  ротировались 9 (25,0 %) протезов, на угол  $60^0$  - 4 (11,1%), на угол  $90^0$  - 1 (2,8%) на угол  $180^0$  - 1 (2,8%).

Корреляционный анализ установил отрицательную связь величины ротации с процентом площади мышечных волокон ( $r = -0,710$ ,  $p < 0,001$ ), а линейный регрессионный анализ выявил зависимость между этими показателями (линейный  $R^2 = 0,383$ ).

#### Вывод

Через год после субмулярной аугментационной маммопластики возникает ротация одного или двух протезов: клинически значимая - 5,6 %, клинически незначимая - (36,1 %). Ротация протезов зависит (линейный  $R^2 = 0,383$ ) от величины снижения процента мышечных волокон большой грудной мышцы через год после операции

Полученные данные свидетельствуют о необходимости совершенствования техники субмулярной аугментационной маммопластики, учитывающую изменения большой грудной мышцы в отдаленном периоде.

*Keywords: Breast implants rotation, major pectoral muscle, percentage of muscle fiber area, submuscular augmentation mammoplasty.*

*Ключевые слова Ротация протезов молочных желез, большая грудная мышца, процент площади мышечных волокон, субмускулярная аугментационная маммопластика.*

**Постановка проблемы.** Аугментационную маммопластику (АМП) выполняют почти 1,5 миллионам женщин во всем мире [1]. Только в США в 2018 году увеличение груди перенесли 329914 женщин [2]. Специфическими особенностями АМП является относительно высокий процент повторных операций в отдаленном послеоперационном периоде от 10% через 2 года и 20% через 6 - 10 лет [3, 4]. Причины повторных операций разные, но преобладают те, что связаны с деформацией контура молочной железы (МЖ), изменениями ее объема, и перемещением протеза с первичной локации – мальпозиция, ротация [5, 6]. Одним из недостаточно изученных осложнений АМП является ротация анатомических протезов, которая также имеет другие дефиниции: мальротация, мальпозиция, ротация [7] Под ротацией протеза понимают его круговое смещение в плоскости или в 3D пространстве. При этом в плоскости протез движется вокруг определенного центра или точки ротации, а в 3D пространстве вращение происходит вокруг линии, которую называют осью вращения [8]. Вследствие асимметричной поверхности анатомических имплантов их ротация вокруг одной или нескольких осей приводит к серьезным деформациям профиля груди.

Данные о частоте клинически значимой ( $90^\circ$  и более) фронтальной ротации протезов молочной железы (РПМЖ) противоречивы от 0,9% до 14% [8, 9, 10], но частота ротации на меньшие градусы должна быть значительно больше [11, 12].

Среди причин РПМЖ определенную роль могут играть изменения грудных мышц, которые фиксируют протез в случае его субмускулярного расположения. Ведь при данных условиях на грудные мышцы осуществляется постоянное давление со стороны протеза МЖ, что приводит к существенному уменьшению объема мышцы [13]. В то же время, морфологические изменения структуры мышц под влиянием протеза МЖ и их связь с ротацией до сих пор не изучены.

**Целью исследования** было определить гистологические изменения грудных мышц женщин после субмускулярной АМП (САМП) в однолетнем послеоперационном периоде и их связь с ротацией протеза.

**Материал и методы исследования** В исследование включено 33 женщины, которым по их желанию была выполнена САМП. Критериями включения были возраст от 18 до 30 лет, индекс массы тела от 19 до 25 кг/м<sup>2</sup> и использование противозачаточных гормональных средств. Критериями невключения были протоз МЖ, семейный анамнез рака МЖ, рак МЖ, подозрение на злокачественность, сопутствующие заболевания, хронические системные заболевания,

беременность, кормление грудью, избыточный вес тела в анамнезе, курение, интенсивные физические нагрузки.

Женщин разделены на две независимые группы. Женщинам группы сравнения (группа С - 15 человек) выполнялась первичная САМП; женщинам группы исследования - группа И (18 человек) выполнялась (по их желанию) замена протезов МЖ на больший размер через год (от 11 месяцев до 14 месяцев) после ранее выполненной САМП. У женщин группы И изучали только гистологическую структуру большой грудной мышцы (БГМ), у женщин группы И - гистологическую структуру БГМ, величину РПМЖ, и их связь. Женщины группы И и группы С не отличались ( $p < 0,05$ ) по возрасту ( $24,8 \pm 4,5$  лет и  $25,6 \pm 4,3$  соответственно) и ИМТ ( $19,9 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup> и  $20,8 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup> соответственно).

Пациенткам группы И при первичной САМП были имплантированы анатомические силиконовые протезы с круглым основанием, высокой и сверхвысокой проекции, объемом от 215 до 425 мл (Natrell стиль 410 (Allergan PLC, Дублин, Ирландия)). Объем имплантата выбирали на основе стандартных измерений груди [14] и пожелания пациенток.

Гистологический материал получали интраоперационно. Образцы БГМ размером 1,5x1,5x0,5 см брали в нижнем ее крае в проекции сосковой линии. Из каждого кусочка мышцы изготавливали 5 срезов. Морфометрические исследования проводили с помощью пространственной сетки с 100-тест-точками с шагом 1 мм [15]. Проводили подсчет точек (ок.10, об.10) путем случайных совпадений с мышечными волокнами и фиброзной тканью в 10 полях зрения каждого среза и определяли в нем среднее значение процента площади мышечных волокон (ППМВ). В дальнейшем вычисляли среднее значение ППМВ у каждой пациентки отдельно слева и справа, как среднее значение ППМВ 5-ти срезов.

РПМЖ определяли с помощью ультразвукового исследования с использованием аппарата фирмы ESAOTE модель Technos Partner с линейным датчиком с частотой 12,5 МГц. Ротацию протеза диагностировали сопоставляя линию симметрии протеза (ЛСП) - условная линия, соединяющая маркеры на передней поверхности протеза с сосково-срединноключичной линией. Поскольку при выполнении первичной САМП протез размещали таким образом, чтобы ЛСП находилась именно в проекции этого анатомического ориентира. Как и другие авторы в случае поворота ЛСП на угол более  $30^\circ$  по отношению к выбранному анатомическому ориентиру протез считали ротируемым [12] а



ротацию протеза на угол  $\geq 90\%$  считали клинически значимой [12].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета IBMSPSS Statistics 22. Выполняли описательную (дискриптивную) статистику. Оценка нормальности распределения переменных проведена с помощью теста Шапиро-Вилка. Сравнение двух независимых групп по одной количественному признаку проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, сравнение групп по качественному признаку проводили с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона; анализ связи двух переменных (признаков) осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена, для визначена вероятности возникновения события в зависимости от значений показателя выполняли линейный

регрессионный анализ. Нулевую гипотезу равенства переменных отклоняли при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

У пациенток группы II морфологическая картина БГМ соответствовала нормальному строению скелетной мышечной ткани. На поперечных и продольных срезах определялось большое количество мышечных волокон, которые были сгруппированы в пучки и разделены соединительнотканными перегородками, содержащие нервные волокна и кровеносные сосуды (рис. 1 А). Каждое мышечное волокно состояло из миофибрилл, в которых было хорошо заметно поперечную исчерченность (рис. 1 Б). Отмечалась равномерная окраска мышечных волокон, которые в основном имели одинаковую толщину.

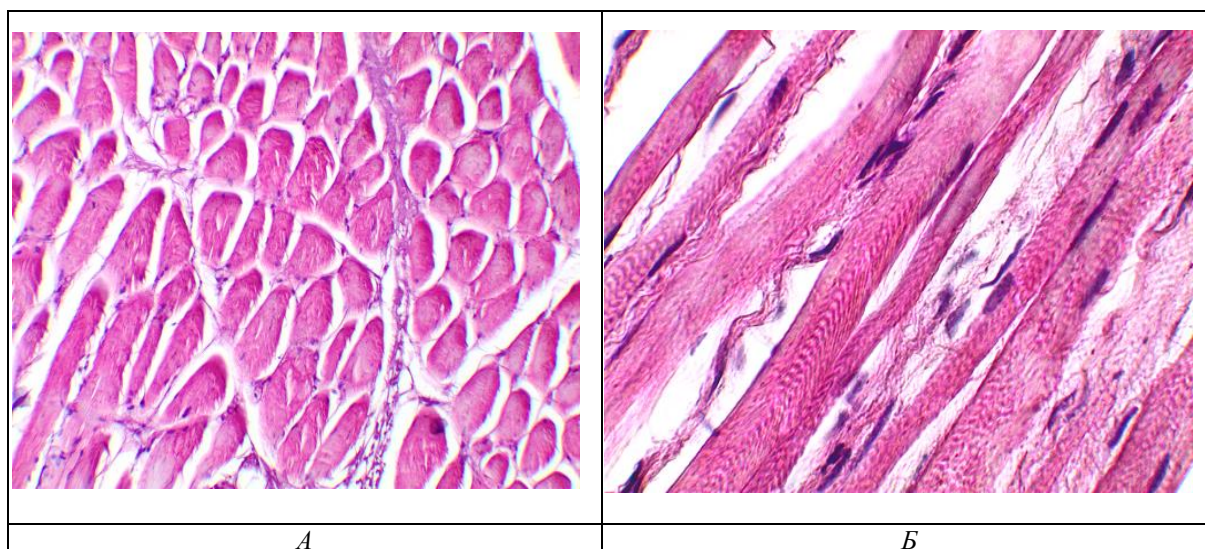


Рис. 1. Группа II, БГМ. Окраска гематоксилин-эозином.

А - Поперечно срезанные волокна. Волокна сгруппированы, разделены соединительнотканными перегородками. Ув. 200.

Б - Продольно срезанные волокна. хорошо выраженная поперечная исчерченность мышечных волокон. Ув. 400.

В препаратах ПГМ пациенток группы I отмечалось разрастание фиброзной ткани с очаговым замещением мышечных волокон (рис. 2 А). Некоторые участки мышечных волокон окрашивались неравномерно, исчезала поперечная исчерченность. В части волокон отмечались

дистрофические изменения, за счет которых волокна приобретали деструктивный вид. Отдельные волокна были истончены, другие - гипертрофированны, но обычно с ячейками дистрофических изменений.

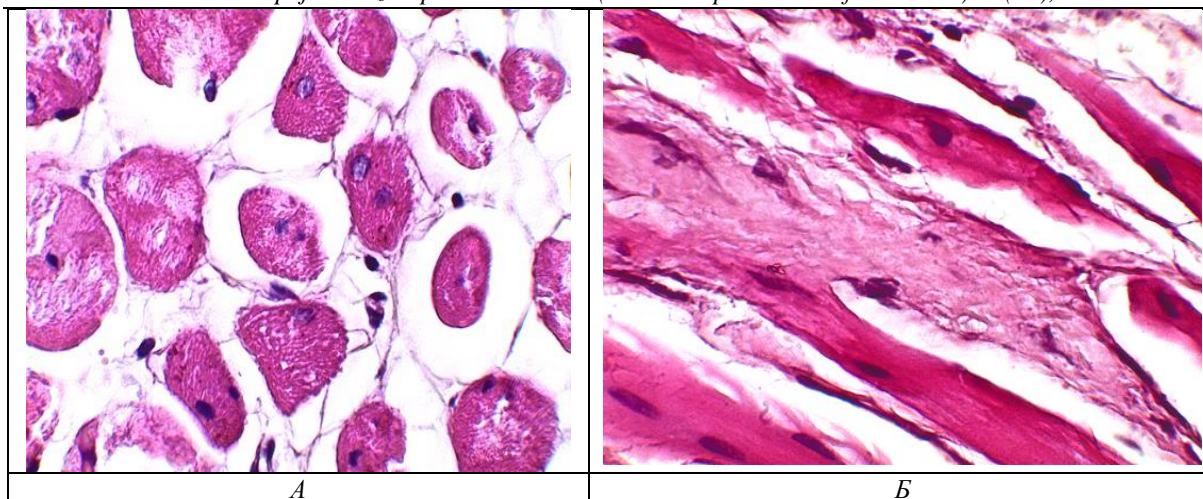


Рис. 2. Группа II, БГМ. Окраска гематоксилин-эозином.

А - Поперечно срезанные волокна - разрастание фиброзной ткани между мышечных волокон. Ув. 400.  
Б - Продольно срезанные волокна - разрастание фиброзной ткани между мышечных волокон. УВ. 400.

Часть волокон ОГМ в группе II были с выраженными дистрофическими изменениями, за счет чего имели особенности гистологического строения в виде неоднородной поверхности, рис. 3.

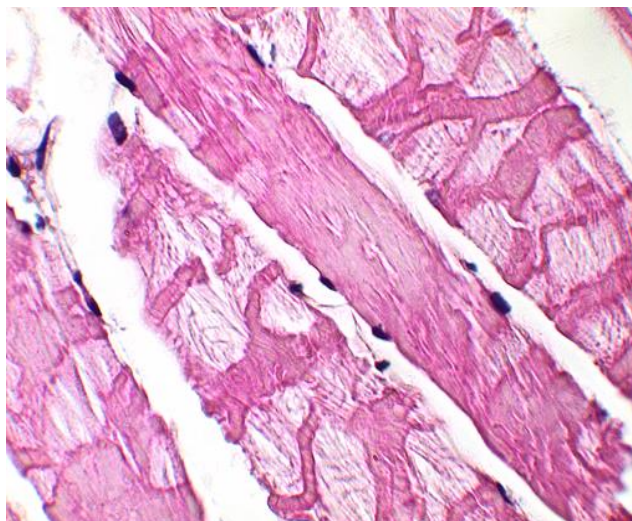


Рис. 3. Группа II. БГМ - волокна с выраженными дистрофическими изменениями, с особенностями гистологического строения в виде неоднородной поверхности. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Наряду с изменениями структуры мышечных волокон БГМ у женщин после первичной САМП отмечалось достоверное уменьшение ППМВ в препаратах по сравнению с группой II. По данным морфометрического исследования фрагментов грудной мышцы у пациенток группы II величина ППМВ была достоверно большей, чем в группе I и составляла в среднем  $94,04 \pm 0,48\%$  (от 95,61% до 93,20%) против  $81,43 \pm 1,75\%$  (от 84,73% до 78,32%),  $p < 0,001$ .

Следует отметить, что величина ППМВ у одной женщины отличалась между МЗ. Так в

группе II эта разница составляла ( $M \pm m$ )  $0,21 \pm 0,06\%$  (от 0,1% до 1,0%), против в  $0,72 \pm 0,25\%$  (от 0,1% до 4,4%) группе I ( $p = 0,088$ ).

Корреляционный анализ установил достоверную ( $p < 0,001$ ) отрицательную связь между ППМВ и массой протеза после САМП ( $r = -0,514$ ).

По данным линейного регрессионного анализа существовала зависимость между уменьшением ППМВ и увеличением массы протеза (линейный  $R^2 = 0,326$ ), рис.4.

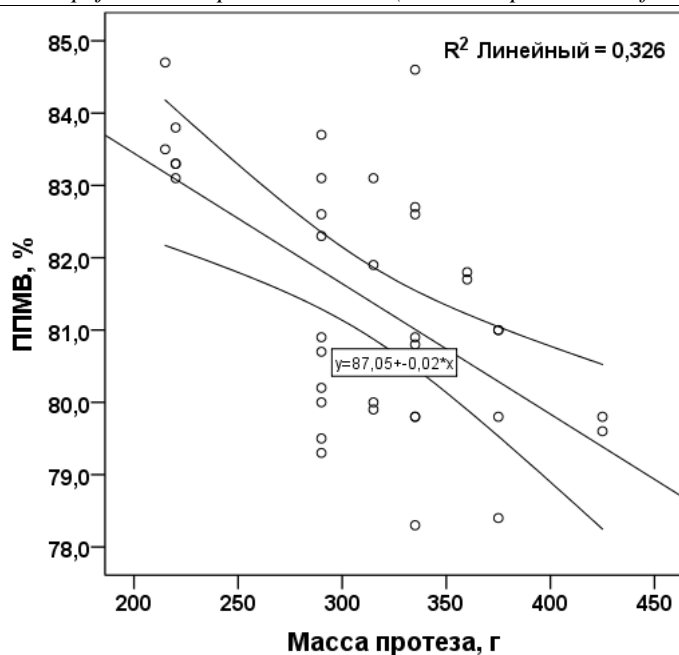


Рис. 4. Диаграмма рассеивания с 95% доверительным интервалом. Зависимость ППМВ через год после САМП от массы протеза.

Через год после САМП у 9 (50,0 %) женщин диагностирована ротация одного или двух протезов МЗ, причем у 8 из них разной степени. Клинически значимая РПМЖ зафиксирована для двух протезов – 5,6 %, клинически незначимая – для 13 (36,1 %),

21 (58,3 %) протез не был ротирован. При этом на угол 30° ротировались 9 (25,0 %) протезов, на угол 60° - 4 (11,1 %), на угол 90° - 1 (2,8 %) на угол 180° - 1 (2,8 %), табл. 2.

Таблица 2

**Распределение женщин группы II в зависимости от соотношения углов РПМЖ**

РПМЖ, градус	0/0	0/30	30/30	0/60	30/60	30/90	30/180	Всего
Абс.	9	2	1	1	3	1	1	18
%	50,0	11,1	5,6	5,6	16,7	5,6	5,6	100

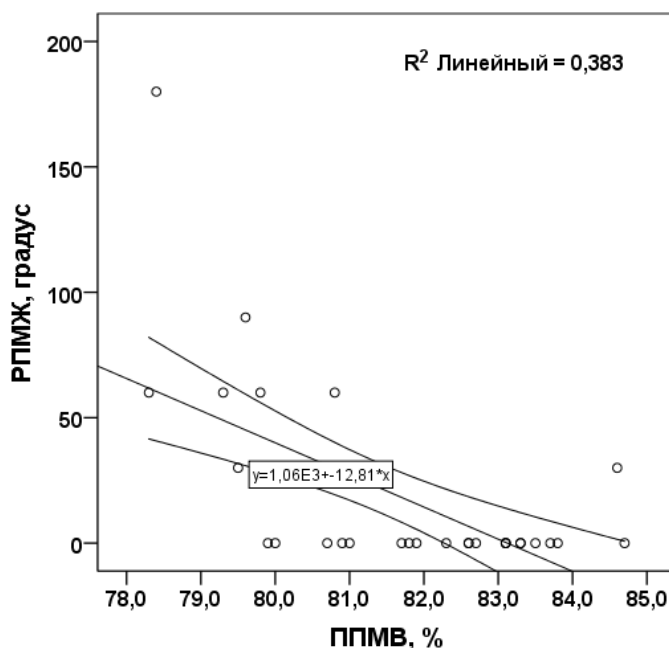


Рис. 5. Диаграмма рассеивания с 95 доверительными интервалами. Зависимость степени РПМЖ от ППМВ через год после САМП.

Никаких значительных осложнений или побочных явлений, таких как капсульная контрактура, инфекция или кровотечение не произошло ни у одной из пациенток в рамках этого исследования.

#### Обсуждение результатов

Причины РПМЖ недостаточно понятны. В любом случае необходимым условием РПМЖ является преобладание размеров субмускулярного хирургического кармана над объемом протеза [16, 17]. В качестве потенциальной причины РПМЖ рассматривается наличие капсулярной жидкости [18], формирование двойной перипротезной капсулы [19, 20]. Считалось, что прикрепление текстурированного устройства к окружающей ткани является нормой, и теоретически должно препятствовать скоплению капсулярной жидкости и РПМЖ даже при большом субмускулярном хирургическом кармане [21]. Однако до настоящего времени нет аргументированных публикаций, подтверждающих «прилипание» текстурированных имплантов к окружающим тканям.

Среди возможных факторов риска клинически значимой РПМЖ, (до/послеоперационный размер чашки бюстгалтера, индекс массы тела, наличие детей) была обнаружена связь только с дооперационным размером чашки бюстгалтера [9]. По мнению авторов операция на большой груди увеличивает риск скопления гематомы и/или жидкости, препятствующих прилипанию протеза.

Внедрение в клиническую практику ультрасонографии высокого разрешения позволило диагностировать субклиническую РПМЖ (< 90 %) [11]. Оказалось, что РПМЖ при САМП возникает в 25 раз чаще, чем это считалось ранее [12]. Возможность диагностировать ранние признаки РПМЖ способствуют лучшему выявлению факторов риска. Однако, в единственной пока работе, учитывающей все варианты РПМЖ Sieber D.A. et al. [12] не нашли связи между характеристиками импланта (производитель, ширина основания, высота, проекция) и характеристиками пациенток с частотой РПМЖ.

Возможно РПМЖ, как и другие варианты малпозиции вызваны сокращением мышц и их утолщением [22]. Однако, известно, что мышечная ткань при длительной компрессии склонна к повреждению вследствие ишемии и деформации миоцитов [23]. В исследовании Roxo AC et al, было показано с, что через год после САМП большая грудная мышца атрофируется с потерей объема в среднем на 49,8% за счет давления на нее имплантом [13].

Несмотря на значительный научный и практический интерес к определению морфологических изменений БГМ при САМП этих исследований недостаточно.

Причина отсутствия таких работ лежит в этической плоскости, поскольку невозможно сформировать группу пациенток, которые бы

согласились на взятие у них биопсии мышцы в определенные сроки послеоперационного периода. Поэтому выполнение продольного исследования невозможно. В нашей работе мы сравнили результаты гистологического исследования БГМ в независимых группах пациенток, которым выполнялась первичная аугментация маммопластика и повторное увеличение груди через год после САМП.

По нашим гистологическим данным у женщин, которым выполнена САМП через год после операции возникает атрофия мышечных волокон, разрастание фиброзной ткани с замещением мышечных волокон и соответственно, уменьшение процента мышечной ткани с  $94,04 \pm 0,48\%$  до операции до  $81,43 \pm 1,75\%$  по сравнению с группой женщин до операции,  $p < 0,001$ . Эти данные согласуются с данными Roxo AC et al, об атрофии БГМ через год после САМП [13]. Снижение ППМВ обратно коррелировало с массой протеза ( $r = -0,514$ ). Линейный регрессионный анализ установил зависимость между уменьшением ППМВ и увеличения массы протеза (линейный  $R^2 = 0,326$ ).

По нашим данным РПМЖ, с учетом клинически незначимой, через год после САМП возникла у 9 (50,0 %) женщин (15 - 41,7 % протезов), причем у 8 из них разной степени. Клинически значимая РПМЖ зафиксирована для двух протезов (две женщины), клинически незначимая – для 13 (36,1 %), 21 (58,3 %) протез не был ротирован.

РПМЖ была связана с дистрофическими изменениями БГМ, отражением которых является уменьшение процента площади мышечных волокон в гистологических препаратах. Корреляционный анализ установил отрицательную связь величины РПМЖ с ППМВ ( $r = -0,710$ ,  $p < 0,001$ ). Линейный регрессионный анализ показал, что степень РПМЖ зависела от величины ВПМВ ( $R^2 = 0,383$ ). Характерные изменения БГМ через год после САМП вызывают дисбаланс сил, удерживающих протез в заданном положении, вероятно, увеличение объема субмускулярного хирургического кармана и, как следствие ротацию протеза. Полученные данные свидетельствуют о необходимости совершенствования техники САМП, учитывающие изменения БГМ в отдаленном периоде.

#### Вывод

Через год после субмускулярной аугментационной маммопластики возникает ротация одного или двух протезов: клинически значимая – 5,6 %, клинически незначимая – (36,1 %). Ротация протезов зависит (линейный  $R^2 = 0,383$ ) от величины снижения процента мышечных волокон большой грудной мышцы через год после операции.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости совершенствования техники субмускулярной аугментационной маммопластики, учитывающую изменения большой грудной мышцы в отдаленном периоде.

**Список литературы**

1. The International Study on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2016. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. <http://www.isaps.org/Media/Default/Current%20News/GlobalStatistics2016.pdf>. Accessed December 11, 2017.
2. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics 2018. Available at: <https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2018.pdf>
3. Stevens WG, Calobrace MB et al. Nine-year core study data for Sientra's FDA-approved round and shaped implants with high-strength cohesive silicone gel. *Aesthet Surg J.* 2016;36:404-416. DOI: 10.1093/asj/sjw015
4. Maxwell GP, Van Natta BW et al. Natrelle style 410 form-stable silicone breast implants: core study results at 6 years. *Aesthet Surg J.* 2012;32:709-717. DOI: 10.1177/1090820X12452423
5. Adams WP Breast deformity caused by anatomical or teardrop implant rotation. *Plast Reconstr Surg* (2003) 111: 2110–2111. DOI: 10.1097/01.PRS.0000057704.93273.17
6. Choudry U, Kim N. Preoperative assessment preferences and reported reoperation rates for size change in primary breast augmentation: A survey of ASPS members. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:1352–1359. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31826d9f66
7. Schots JM, Fechner MR, Hoogbergen MM, van Tits HW. Malrotation of the McGhan Style 510 prosthesis. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(1):261-265. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181dab295
8. Jack Fisher, Neal Handel Problems in Breast Surgery: A Repair Manual 2014 by Taylor&Francis Group, LLC:151
9. Montemurro P, Papas A, Hedén P. Is Rotation a Concern with Anatomical Breast Implants? A Statistical Analysis of Factors Predisposing to Rotation. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Jun;139(6):1367-1378. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003387
10. Panettiere P, Marchetti L, Accorsi D. Rotation of anatomic prostheses: A possible cause of breast deformity. *Aesthetic Plast Surg.* 2004;28:348–353. DOI: 10.1007/s00266-004-0068-7
11. Hahn M, Kuner RP, Scheler P, et al. Sonographic criteria for the confirmation of implant rotation and the development of an implant-capsule-interaction (“interface”) in anatomically formed textured breast implants with texturised Biocell-surface. *Ultraschall Med.* 2008;29(4):399-404. DOI: 10.1055/s-2007-963020
12. Sieber D. A., Stark R. Y et al Clinical Evaluation of Shaped Gel Breast Implant Rotation Using High-Resolution Ultrasound // *Aesthet Surg J.* 2017, 37 (3), 290-296. DOI: 10.1093/asj/sjw179
13. Roxo AC, Nahas FX et al Volumetric Evaluation of the Mammary Gland and Pectoralis Major Muscle following Subglandular and Submuscular Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2016 137 (1), 62-9. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001874
14. Tebbetts JB, Adams WP. Five critical decisions in breast augmentation using five measurements in 5 minutes: the high five decision support process. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(7):2005-2016. DOI: 10.1097/01.prs.0000191163.19379.63
15. Автандилов, Г. Г. Медицинская Морфометрия / Г. Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990. - 384 с (Avtandilov, G. G. Meditsinskaya Morfometriya / G. G. Avtandilov. - M.: Meditsina, 1990. – 384)
16. Baeke JL Breast deformity caused by anatomical or teardrop implant rotation. *Plast Reconstr Surg* (2002) 109: 2555–2564. DOI: 10.1097/01.PRS.0000057704.93273.17
17. Heitmann C, Schreckenberger C, Olbrisch RR. A silicone implant filled with cohesive gel: Advantages and disadvantages. *Eur J Plast Surg.* 1998;21:329–332.
18. Brink RR Sequestered fluid and breast implant malposition. *Plast Reconstr Surg* (1996) 98:679–684.
19. Friedman T, Davidovitch N et al Comparative double blind clinical study on round versus shaped cohesive gel implants. *Aesthet Surg J.* 2006;26:530–536. DOI: 10.1016/j.asj.2006.08.004
20. Giot JP, Paek LS, Nizard N, et al. The double capsules in macro-textured breast implants. *Biomaterials* 2015;67:65–72. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.06.010
21. Maxwell GP, Scheflan M et al Benefits and limitations of macrot textured breast implants and consensus recommendations for optimizing their effectiveness. *Aesthet Surg J.* 2014;34:876–881. DOI: 10.1177/1090820X14538635
22. Lesavoy MA, Trussler AP, Dickinson BP. Difficulties with subpectoral augmentation mammoplasty and its correction: the role of subglandular site change in revision aesthetic breast surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:363–371. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181c2a4b0
23. Serra F, Aboudib JH, Marques RG. Intramuscular technique for gluteal augmentation: Determination and quantification of muscle atrophy and implant position by computed tomographic scan. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131:253e–259e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182789d68

**Ishchenko P. V.**  
Candidate of medical Sciences,  
Donetsk National Medical University  
of the Ministry of Health of Ukraine

**Borisenko A. V.**  
Doctor of medical Sciences, Professor,  
Medical University named after. O.O. Bogomolets

## ANALYSIS OF THE USE OF CLAIMED AND TRADITIONAL IMPLANT SYSTEMS USING LASER DOPPLER FLOWMETRY IN PATIENTS WITH DEFECTS IN THE LATERAL MANDIBULAR SITE AND GENERALIZED PERIODONTITIS IN THE STABILIZATION STAGE

**Ищенко Павло Васильович**

Кандидат медичних наук,  
Донецький Національний медичний університет  
МОЗ України

**Борисенко Анатолій Васильович**

Доктор медичних наук, професор,  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

## АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАЯВЛЕНИХ І ТРАДИЦІЙНИХ ІМПЛАНТАЦІЙНИХ СИСТЕМ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОКАЗНИКІВ ЛАЗЕРНОЇ ДОПЛЕРОВСЬКОЇ ФЛОУМЕТРІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ЗУБНОГО РЯДУ У БІЧНІЙ ДІЛЯНЦІ НА НИЖНІЙ ЩЕЛЕПІ ТА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ В СТАДІЇ СТАБІЛІЗАЦІЇ

**Summary. Relevance:** Generalized periodontitis is one of the common diseases in dentistry, where a comprehensive approach is used in the treatment of this pathology. In the presence of defects in the dentition, it is possible to use a variety of implant systems: both subperiosteal and endosseous.

**Purpose:** To study clinically with the help of LDF research which implantation system is better perceived for bone when working in the area of responsibility of the provoked periodontist.

**Materials and Methods:** A clinical study using subperiosteal and endosseous implantation systems was conducted in two groups of patients who had generalized periodontitis in the stabilization stage. There were 30 patients in each group, the study group and the control group. The distribution of patients by age and diagnosis in both groups was identical and comparable.

**Results obtained:** During the entire RI study period, the dynamics of the development of inflammation was more restrained in patients with dental defects and implants in the study group. The improvement in dynamics in the percentage of the study group to the control group was  $3.5 \pm 1.2$  %.

For the whole period of the study VpS for patients with dental defects and implants, the dynamics of the development of inflammation, which appears more restrained in the study group. Percentage improvement in the study group over the 18 months of the study was  $3.9 \pm 1.5$  %.

**Conclusion:** According to the results of the work, the advantage of the proposed dental implants in the restoration of the dentition in patients with generalized periodontitis in the stage of stabilization with lateral defects of the dentition in the lower jaw in terms of RI and VpS using LDF.

**Анотація. Актуальність:** Генералізований пародонтит є одним з поширених захворювань в стоматології, де при лікуванні даної патології застосовується комплексний підхід в лікуванні. При наявності дефектів зубного ряду можливе використання різноманітних імплантаційних систем: як субперіостальних так і ендосальних.

**Мета:** Клінічно обґрунтувати за допомогою ЛДФ дослідження яка імплантаційна система краще сприймається для кістки при роботі у зоні відповідальності спровокованого пародонту.

**Матеріали та методи:** Клінічне дослідження з використанням субперіостальних та ендосальних імплантаційних систем було проведено у двох групах пацієнтів, які мали генералізований пародонтит у стадії стабілізації. У кожній групі було по 30 пацієнтів - група дослідження та група контролю. Розподіл хворих за віком та діагнозом захворювання в обох групах було ідентичним і порівняним.

**Отримані результати:** За весь період дослідження RI для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами динаміка розвитку запалення більш стримана виявлена в групі дослідження. Покращення динаміки у відсотковому співвідношенні групи дослідження до групи контролю склало  $3,5 \pm 1,2$  %.

За весь період дослідження VpS для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами динаміка розвитку запалення, що з'являється більш стримана виявлена в групі дослідження. Покращення в досліджуваній групі у відсотковому співвідношенні за 18 місяців дослідження на  $3,9 \pm 1,5$  %.

**Висновок:** За результатами проведеної роботи виявлено перевагу запропонованих дентальних імплантатів при відновленні зубного ряду у хворих на генералізований пародонтит у стадії стабілізації з бічними дефектами зубного ряду на нижній щелепі за показниками RI та VpS за допомогою ЛДФ.

**Keywords:** *generalized periodontitis in the stage of stabilization, LDF studies, implantation systems.*

**Ключові слова:** *генералізований пародонтит у стадії стабілізації, ЛДФ дослідження, імплантаційні системи.*

**Актуальність.** Поширеність генералізованого пародонтиту як в Україні так і в усьому світі зростає [1, 2]. Це захворювання потребує тільки комплексного лікування з залученням фахівців багатьох спеціальностей і тільки комплексне, всеоб'ємне лікування призводить до отримання стійкої, пролонгованої стабілізації у хворих на генералізований пародонтит [3]. Заміщення кінцевих дефектів зубних рядів у пацієнтів з генералізованим пародонтитом у стадії стабілізації можливо поводити за допомогою імплантаційних систем [4]. Ми для лікування даних пацієнтів застосували субперіостальні заявлені імплантати та порівняли їх з відомими ендосальними конструкціями [5-8].

**Мета.** З'ясувати за допомогою дослідження, які з використаних імплантаційних систем при лікуванні хворих на генералізований пародонтит с стадії стабілізації покажуть себе краще у зоні своєї відповідальності за допомогою показників лазерної доплеровської флоуметрії (ЛДФ) [9, 10].

**Матеріали та методи.** Нами була вивчена та проаналізована група пацієнтів з 60 хворих на

генералізований пародонтит у стадії стабілізації. Попередньо їм було проведено комплексне лікування генералізованого пародонтита. У досліджуваній групі зі станом пародонта в стадії стабілізації перебувало 30 людей – група із заявленими новими досліджуваними імплантатами. Та група із імплантатами відомими традиційними – у кількості 30 людей у групі.

При цьому бічні дефекти зубного ряду виправлялись конструкціями мостоподібних протезів.

Розподіл хворих за віком і діагнозом захворювання в обох групах було ідентичним і порівняним.

**Отримані результати.** Проведений аналіз результатів у пацієнтів з дефектом зубного ряду у бічних ділянках з генералізованим пародонтитом у стадії стабілізації за показниками ЛДФ на нижній щелепі дав наступні результати (таб.1).

**Дослідження кровотока бічних сегментів н/щ**

Таблиця 1

**RI. Група пацієнтів з дефектами зубного ряду й імплантатами**

Група	$\bar{X} \pm m$			
	До лікування	6 місяців	12 місяців	18 місяців
Контроль (n=30)	0,65±0,031	0,641±0,033	0,63±0,033	0,611±0,032
Дослідження (n=30)	0,62±0,022	0,6±0,022	0,583±0,022	0,56±0,022
Рівень значимості відмінності між групами, p	0,16	0,06	0,06	0,05*

Примітка: \* – відмінність між групами є статистично значимою, p<0,05.

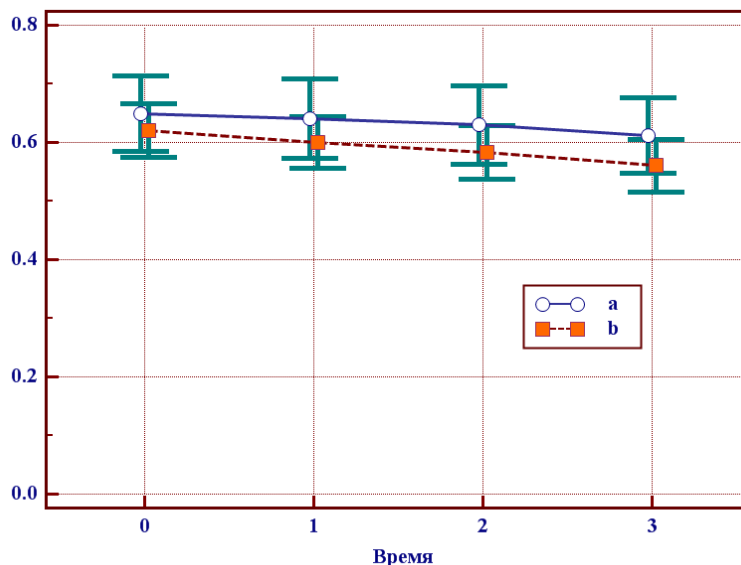
При проведенні аналізу встановлено, що до проведення лікування середнє значення RI для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами в групі контролю (0,650±0,031) і групі дослідження (0,620±0,022) статистично значимо не відрізняються (p=0,16). Не було виявлено статистично значимої відмінності (p=0,06) середнього значення RI для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами і через 6 місяців після закінчення лікування: у групі контролю (0,641±0,033) і групі дослідження (0,600±0,022). Не була виявлена відмінність (p=0,06) середнього значення RI через 12 місяців після закінчення лікування: у групі контролю (0,630±0,033) і групі дослідження (0,583±0,022). Виявлена відмінність (p=0,05) середнього значення RI через 18 місяців після закінчення лікування: у групі контролю (0,611±0,032) і групі дослідження (0,560±0,022).

У групі пацієнтів з дефектами зубного ряду й імплантатами при дослідженні заявлених конструкцій для відновлення функціональної цілісності зубного ряду була виявлена перевага в

стримуванні запального процесу, що з'являється, по індексу RI у групі дослідження в порівнянні із групою контролю, де використовувалися традиційні ортопедичні конструкції й внутрішньокісткові імплантати. Отже, якщо до проведення лікування показники кровотоку між групами не різнилися (p>0,05), то із часом у 18 місяців спостерігалася поступова розбіжність значень цих показників. Це дозволяє говорити про те, що в групі дослідження опір кровотока зменшується більш стрімко (p<0,05). Зниження індексу за період спостереження 18 місяців у групі дослідження на 0,060 одиниці говорить про більш повільне залучення в запальний процес спровокованого судинного русла. Аналогічний показник у групі контролю 0,039 свідчить про більш жорстке прогресування запалення в судинному руслі. Зміна на зменшення опору відбувається з меншою динамікою.

На малюнку 1. наведена динаміка зміни значення RI для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами в групі контролю й групі

дослідження. Був виявлений лінійний тренд зниження значення RI з часом у групі контролю ( $p < 0,001$ ) і в групі дослідження ( $p < 0,001$ ).



Мал. 1. Динаміка зміни RI для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами в групі контролю (a) і групі дослідження (b), наведено середнє значення й 95% ДІ.

Так: 0 – показник до лікування, 1 – через 6 місяців, 2 – через 12 місяців, 3 – через 18 місяців.

При проведенні аналізу встановлено, що через 18 місяців значення RI для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами в групі контролю

знизилося, у середньому, на  $6,5 \pm 0,9\%$ , а в групі дослідження – на  $10,0 \pm 0,8\%$  ( $p = 0,001$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**VpS. Група пацієнтів з дефектами зубного ряду й імплантатами**

Група	$\bar{X} \pm m$			
	До лікування	6 місяців	12 місяців	18 місяців
Контроль (n=30)	35,4±1,9	35,7±1,9	36,3±1,9	36,8±1,9
Дослідження (n=30)	36,5±2,9	37,2±2,9	37,8±2,9	39,1±2,8
Рівень значимості відмінності між групами, p	0,60	0,89	0,83	0,94

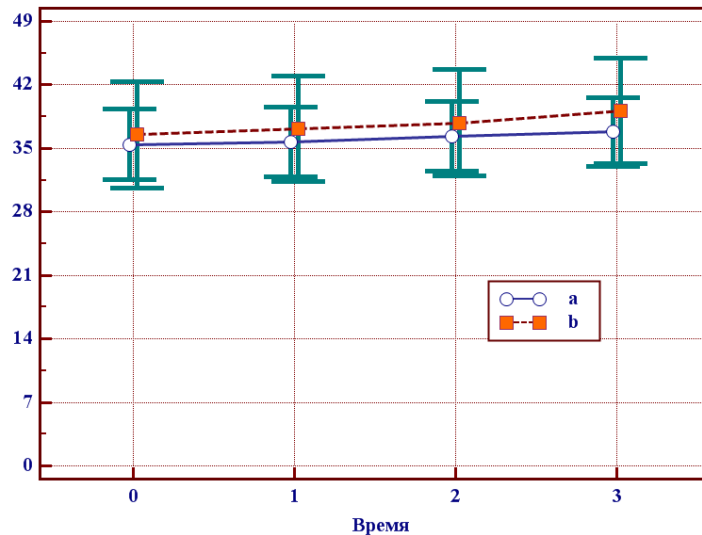
При проведенні аналізу встановлено, що до проведення лікування середнє значення VpS для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами в групі контролю ( $35,4 \pm 1,9$ ) і групі дослідження ( $36,5 \pm 2,9$ ) статистично значимо не різняться ( $p = 0,60$ ). Через 6 місяців після закінчення лікування статистично значимої відмінності середнього значення VpS для хворих з дефектом зубного ряду й імплантатами так само не виявлено ( $p = 0,89$ ): у групі контролю ( $35,7 \pm 1,9$ ) і групі дослідження ( $37,2 \pm 2,9$ ). Через 12 місяців після закінчення лікування середнє значення VpS у групі контролю ( $36,3 \pm 1,9$ ) також статистично значимо не відрізняється ( $p = 0,83$ ), від групи дослідження ( $37,8 \pm 2,9$ ). Так само не виявлена відмінність ( $p = 0,94$ ) середнього значення VpS і через 18 місяців після закінчення лікування: у групі контролю ( $36,8 \pm 1,9$ ) і групі дослідження ( $39,1 \pm 2,8$ ).

У групі пацієнтів з дефектами зубного ряду й імплантатами при дослідженні заявлених конструкцій для відновлення функціональної

цілісності зубного ряду була виявлена перевага в стримуванні ознак запального процесу, що з'являється згодом по індексу VpS у групі дослідження в порівнянні із групою контролю, де використовувалися традиційні ортопедичні конструкції й внутрішньокісткові імплантати. Динаміка росту індексу VpS у судинному руслі за 18 місяців у досліджуваній групі становить 2,6 одиниць, а в контрольній 1,4 одиниць приросту швидкості еритроцитів, що підтверджує більш повільний ріст запального процесу, що з'являється, у групі з використанням ортопедичних конструкцій і заявлених субперіостальних імплантатів.

На малюнку 2. наведена динаміка зміни VpS для хворих з дефектом зубного ряду й імплантатами в групі контролю й групі дослідження. Для виявлення лінійного тренда був використаний дисперсійний аналіз для повторних вимірів (використане логарифмічне перетворення), виявлено підвищення VpS з часом у групі контролю ( $p = 0,001$ ) і в групі дослідження ( $p < 0,001$ ).





Мал. 2. Динаміка зміни VpS для хворих з дефектом зубного ряду й імплантатами в групі контролю (a) і групі дослідження (b), наведено середнє значення й 95% ДІ.

Так: 0 – показник до лікування, 1 – через 6 місяців, 2 – через 12 місяців, 3 – через 18 місяців.

При проведенні аналізу встановлено, що через 18 місяців значення VpS для хворих з дефектом зубного ряду й імплантатами в групі контролю підвищилося, у середньому, на  $4,6 \pm 1,3$  %, а в групі дослідження – на  $8,5 \pm 0,8$  % ( $p < 0,001$ ).

**Обговорення отриманих результатів.** За весь період дослідження RI для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами динаміка розвитку запалення більш стримана виявлена в групі дослідження, де використовувалися заявлені ортопедичні конструкції й субперіостальні імплантати. Так у групі дослідження відбулося зниження на  $10,0 \pm 0,8$  %, що характеризує стриманість запального процесу. У групі контролю зниження RI на  $6,5 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ), що характеризує розвиток більш високого рівня запалення, що з'являється, у судинах. Покращення динаміки у відсотковому співвідношенні групи дослідження до групи контролю склало  $3,5 \pm 1,2$  %.

За весь період дослідження VpS для хворих з дефектами зубного ряду й імплантатами динаміка розвитку запалення, що з'являється більш стримана виявлена в групі дослідження. Швидкість кровотока в групі дослідження підвищилася на  $8,5 \pm 0,8$  % у порівнянні з контрольною групою, де швидкість кровотоку зросла тільки на  $4,6 \pm 1,3$  % ( $p < 0,001$ ). Покращення в досліджуваній групі у відсотковому співвідношенні за 18 місяців дослідження на  $3,9 \pm 1,5$  %.

**Висновки.** За результатами проведеної роботи виявлено перевагу запропонованих дентальних імплантатів при відновленні зубного ряду у хворих на генералізований пародонтит у стадії стабілізації з бічними дефектами зубного ряду на нижній щелепі за показниками RI та VpS за допомогою ЛДФ.

### Список літератури

1. Борисенко А. В. Заболевания пародонта / Борисенко А. В. – К.: «Медицина», 2013. – 456 с.
2. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. М.: «МИА», 2009. – 336 с.
3. Копейкин В.Н. Ортопедическое лечение заболеваний пародонта / Копейкин В.Н. – М.: «Триада-Х», 1998. – 176 с.
- Параскевич В.Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики. – 3-е изд. / Параскевич В.Л. – М.: ООО «МИА», 2011. – 400 с.
5. Іщенко П.В. Деклараційний патент на корисну модель U200702301 № 25356 А 61С8/00, заявлено 03.03.2007, опубліковано 10.08.2007. / Іщенко П.В., Кльомін В.А., Вольваков В.В. // Бюл. №12.
6. Іщенко П.В. Деклараційний патент на корисну модель U200903293 № 44942 А 61С8/00, заявлено 06.04.2009, опубліковано 26.10.2009. / Іщенко П.В., Кльомін В.А., Кашанський І.В. та інші. // Бюл. №20.
7. Іщенко П.В. Деклараційний патент на корисну модель U200903295 № 44943 А 61С8/00, заявлено 06.04.2009, опубліковано 26.10.2009. / Іщенко П.В., Кльомін В.А., Неледва В.В. та інші // Бюл. №20.
8. Іщенко П.В. Деклараційний патент на корисну модель U200910533 № 51497 А 61С8/00, заявлено 19.10.2009, опубліковано 26.07.2010. / Іщенко П.В., Кльомін В.А., Гаврилов О.Є. // Бюл. №14.
9. Куропаткина А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Куропаткина, В.В. Сидорова – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
10. Кречина Е.К. Определение микроциркуляции в тканях пародонта с использованием метода лазерной и ультразвуковой доплерометрии / Кречина Е.К., Маслова В.С., Рахимова Э.Н. – М.: Медицина, 2008. – 19 с.

*Ischenko V.A.*(1) — *Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnepr, Ukraine*(2) — *Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Dnepr, Ukraine***DIABETIC RETINOPATHY AND CLUSTERS OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS***Ищенко В.А.*(1) — *Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, г. Днепр, Украина*(2) — *Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница, г. Днепр, Украина***ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ И КЛАСТЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Resume.** The purpose of the research is to study clusters of the metabolic syndrome (MS) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) at different stages of the diabetic retinopathy (DR). **Materials and methods.** The research was carried out on 83 patients (166 eyes), who were divided into two groups. **Results.** In the study of morphometric and biochemical clusters of MS in 59 patients with type 2 DR (average age —  $58.20 \pm 0.99$  year, average length of DM —  $9.19 \pm 0.16$  year) at different stages of DR with the help of the analysis of variance and binominal distribution law it has been shown that DR develops in patients with obesity — 83.4 % cases (with an increase in waist circumference), arterial hypertension (AH) — 71.4 % patients, hypercholesterolemia — 61.9 %, dyslipidemia — 47.6 % and hypertriglyceridemia — 52.3 %. Further DR progression associates statistically significantly with AH, dyslipidemia with android obesity, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. **Conclusions.** Patients with type 2 DM at the proliferate stage of DR are in at a higher risk for development of vascular events including in the fundus, which should be considered in surgical, physiotherapeutic and medical treatment.

**Резюме.** Цель исследования: изучить кластеры метаболического синдрома (МС) при диабетической ретинопатии (ДР). Материалы и методы. Исследования проведены у 83 пациентов (166 глаз), разделенных на две группы. Результаты. При исследовании морфометрических и биохимических кластеров МС у 59 пациентов с СД 2-го типа (средний возраст —  $58,20 \pm 0,99$  года, средняя длительность СД —  $9,19 \pm 0,16$  года) на разных стадиях ДР с помощью дисперсионного анализа и закона биномиального распределения показано, что ДР формируется на фоне ожирения у 83,4 % больных (с увеличением окружности талии), артериальной гипертензии (АГ) — у 71,4 % больных, гиперхолестеринемии — у 61,9 %, дислипидемии — у 47,6 % больных и гипертриглицеридемии — у 52,3 %. Дальнейшее прогрессирование ДР статистически значимо ассоциируется с АГ, дислипидемией на фоне андроидного ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Выводы. Пациенты с СД 2-го типа на пролиферативной стадии ДР находятся в группе повышенного риска возникновения сосудистых событий, в том числе и на глазном дне, что необходимо учитывать при хирургическом и медикаментозном лечении данной группы пациентов.

*Keywords: diabetic retinopathy; metabolic syndrome*

*Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; метаболический синдром*

**Introduction**

Recently the interest in metabolic syndrome (MS) has started to move from cardiology [17] toward other medical fields, which can be observed in appearance of scientific publications dedicated to study of MS clusters in particular in ophthalmology, urology and naturally diabetology. Thus the influence of diabetes mellitus (DM) on the spread of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 DM with MS [3], clinical functional and metabolic correlation between ischemic heart disease and DR in patients with type 2 DM [2], role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in development of MS, DM and vascular complications

[7], biometric and biochemical indicators of MS or risk of occurrence in patients with benign prostatic hyperplasia have been studied [5].

**Purpose:** to study MS clusters in patients with type 2 DM at different stages of DR.

**Materials and methods**

The research was conducted on 83 patients (166 eyes), who were divided into two groups. The first group (control) included patients with MS without type 2 DM (24 people of both genders, average age was  $49.26 \pm 2.14$  years), the second group included 59 patients of both genders with type 2 DM, MS and DR (average age was  $58.20 \pm 0.99$  years, average duration

of DM was  $9.19 \pm 0.16$  years), which was divided into 3 study subgroups depending on the stage of DR.

Inclusion criterion was patient informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were: presence of endocrine and somatic pathology leading to obesity (Cushing syndrome, hypothyroidism, postpubertal form of dyspituitarism, polycystic ovary syndrome, other endocrine pathologies, including hereditary, cerebral obesity), type 1 DM, acute infectious diseases, oncologic diseases (including a history), decompensation of comorbid pathology, psychological disorders, use of antipsychotics and antidepressants, presence of proteinuria, maculopathy, glaucoma and cataract.

The study was carried out in accordance with Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008). The study and treatment of patient with type 2 DM was made by Unified Clinical Protocol on First and Secondary (Specialized) Medical Help "Type 2 Diabetes Mellitus" and Order of Ukrainian Ministry of Health # 1118 of 21 December, 2010 "On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Aid in Type 2 Diabetes Mellitus".

All patients who were included in the study and control group were examined: height, body weight, body mass index (BMI) was calculated, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were registered, concentration of total cholesterol (TCH) was determined, high density lipoprotein cholesterol (HDL CH), low density lipoprotein cholesterol (LDL CH) and triglycerides (TG). The presence of MS in the control group of patients was determined according to the accepted by the World Health Organization Work Criteria developed by experts from the National Institute of Health, USA (Adult Treatment Panel III, ATP III, 2001) and Consensus of the International Diabetes Federation (IDF) [11, 13].

Ophthalmologic examination was carried out according to the generally accepted methodology including visometry, tonometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, fluorescent angiography, if needed coherent retinal tomography. Diagnosis DR was

established according to the classification suggested by E. Kohner and M. Porta (1992), in which there are 3 main stages of diabetic retinopathy: non-proliferate, pre-proliferate and proliferate [15].

Comparison of independent data was made using analysis of variance. Initially distribution of the quantitative indicators was made in all samples in compliance with Gauss's law. Depending on the data distribution type Fisher's exact (parametric) test or non-parametric criterion of Kruskal-Wallis were used. Statistical characteristics were shown in the form of arithmetic mean (M) and standard error (m), as well as 95 % confidence interval (95% CI). To compare the results with the alternative variation of the trait (increase-decrease) to assess the significance of the difference the formula for defining Student's criterion t was used concerning related samples, what follows from the binominal distribution law (according to van der Warden formula) [12]. The level of statistical significance of differences was  $p < 0.05$ . Statistical analysis of data was carried out using software SPSS9.0.

### Results

Average BMI in patients with type 2 DM corresponded to I degree of obesity, in the control group – II degree of obesity, though the confidence interval contained individual data, which indicated the presence of first and second degrees of obesity in all groups. At that relative frequency of obesity with different degree of manifestation in both groups of patients with DM was statistically more significant at the first stage of DR ( $p < 0.001$ ) and statistically less significant at the second stage of DR ( $p < 0.001$ ). Nevertheless on the whole relative obesity rate in all studied groups was statistically significantly lower than in the control group ( $p < 0.001$ ). Increase in waist circumference (WS) over the recommended norm (more than 94 cm in men and 80 cm in women) was revealed in all studied groups and in the comparison group. Statistically significant differences ( $p = 0.01$ ) manifested in the biggest WS in women at the second stage of DR in comparison with the control group (Tab. 1).

Table 1

Some morphometric clusters of the metabolic syndrome at different stages of DR (M±m)

Indicator	Statistic indicator	Obesity (control)	Diabetic Retinopathy		
			I stage	II stage	III stage
			1	2	3
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	N	23	42	9	8
	M±m	35.2±1.1	32.8±0.8	33.7±1.7	33.7±1.8
	95% CI	33.6-36.7	31.7-34.1	31.3-36.3	31.1-36.3
Relative Frequency BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	N	22	35	6	6
	M±m	95.70±4.23	83.40±5.74 $P_1 < 0.001$	66.70±15.71 $P_{1-2} < 0.001$	75.00±15.31 $P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.05$ $P_3 < 0.1$
Waist Circumference (M), cm	N	13	20	4	4
	M±m	114.3±3.8	114.4±2.7	106.7±6.1	108.0±6.1
	85% CI	109.4-119.1	110.5-118.3	98.0-115.4	99.2-116.7

Waist Circumference (F), cm	N M±m 95% CI	10 101.80±4.24 95.7-107.8	22 107.50±2.86 103.4-111.6	5 120.2±6.0 111.6-128.7 P <sub>1</sub> =0.01	4 107.5±6.70 97.8-117.1
--------------------------------	--------------------	---------------------------------	----------------------------------	---	-------------------------------

Note: N – number of the studied patients; P – level of statistical significance of differences; M – males; F – females.

Increase in SBP over the upper acceptable limit of the norm was typical for both patients with DM and for the patients in the control group. Among patients with type 2 DM maximal SBP was determined at the third stage of DR whereas the minimal one was observed at the second stage of DR. At that the relative rate of the arterial hypertension (AH) (by SBP) was *была* statistically more significant at the first and third stages of DR in comparison with the control ( $p < 0.001$ ) and had the highest value at the third stage of DR. Statistically significant ( $p < 0.001$ ) decrease in relative frequency of AH (by SBP) was revealed at the second

stage of DR in comparison with other stages. Increase in the normal level of DBP was revealed at the first, third stages of DR and in the control group, whereas at the second stage of DR DBP was statistically less significant ( $p = 0.05$ ) in comparison with other stages of DR. Relative frequency of AH by DBP was statistically more significant ( $p < 0.02$ ) at the first and third stages of DR in comparison with the control group and statistically less significant ( $p < 0.001$ ) – at the second stage of DR in comparison with the other stages and the control group (Tab. 2).

Table 2

Functional clusters of the metabolic syndromes at different stages of DR (M±m)

Indicator	Statistic indicator	Obesity (control)	Diabetic Retinopathy		
			I stage	II stage	III stage
		1	2	3	4
SBP, mm Hg	N	21	42	9	8
	M±m	140.8±5.25	149.20±3.72	140.20±8.02	152.30±8.51
	95%	133.4-48.3	143.9-154.4	128.9-151.5	140.3-164.3
Relative Frequency SBP > 139 mm Hg, %	N	11	30	4	6
	M±m	52.4±10.9	71.4±6.9	44.4±16.5	75.0±15.3
			P <sub>1</sub> <0.001	P <sub>2</sub> <0.001	P <sub>1,3</sub> <0.001
DBP, mm Hg	N	21	42	9	8
	M±m	87.00±2.78	88.30±1.97	80.00±4.25	89.70±4.51
	95% CI	83.1-90.9	85.5-91.1	74.0-85.9	83.3-96.1
				P <sub>2</sub> =0.05	
Relative Frequency DBP > 89 mm Hg, %	N	10	25	2	5
	M±m	47.6±10.8	59.50±7.57	22.20±13.80	62.5±17.1
			P <sub>1</sub> <0.02	P <sub>1,2</sub> <0.001	P <sub>1</sub> <0.02 P <sub>3</sub> <0.001

Note: N – number of the studied patients; P – level of statistical significance of differences.

Study of the biochemical (laboratory) parameters of MS revealed that patients with obesity and patients with type 2 DM average concentration of GCH exceeded the upper limit of the norm. At that in the group of the diabetic patients the content of GCH in blood plasma was lower than that in the control group, which was confirmed when comparing the relative frequency of hypercholesterolemia. Thus it was revealed its statistically significant decrease at all stages of DR ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.02$ ,  $p < 0.01$  respectively) without statistically significant intergroup differences between them. The concentration of total HDL CH was

within normal values both in the studied groups and in the control group with statistically significant ( $p = 0.04$ ) increase in its content in the group of patients with the second stage of DR in comparison with the first stage. Relative frequency of the decrease concentration of CH HDL turned out statistically less significant in all the studied groups in comparison with the control group ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  respectively). Nevertheless it has been determined that among the patients with DM statistically significant highest relative frequency of the decreased CH HDL concentration was typical for the first stage of DR (Tab. 3).

Table 3

**Biochemical clusters of the metabolic syndromes at different stages of DR (M±m)**

Indicator	Statistic indicator	Obesity (control)	Diabetic Retinopathy		
			I stage	II stage	III stage
			1	2	3
Total cholesterol, mM/l	N	20	42	9	8
	M±m	6.19±0.28	5.59±0.19	5.49±0.41	6.01±0.44
	95%	5.80-6.59	5.32-5.86	4.90-6.08	5.38-6.63
Relative Frequency of Hypercholesterolemia, %	N	16	26	6	5
	M±m	80.00±8.94	61.90±7.49	66.70±15.71	62.50±17.12
			P <sub>1</sub> <0.001	P <sub>1</sub> <0.02	P <sub>1</sub> <0.01
HDL CH, mM/l	N	20	42	9	8
	M±m	1.15±0.07	1.14±0.05	1.37±0.11	1.18±0.11
	95% CI	1.04-1.35	1.06-1.21	1.22-1.53	1.02-1.35
Relative Frequency HDL CH < 1.03 mM/l, %	N	12	20	2	2
	M±m	60.0±10.9	47.60±7.71	22.2±13.8	25.0±15.3
			P <sub>1</sub> <0.01	P <sub>1,2</sub> <0.001	P<0.001

Note: N – number of the studied patients; P – level of statistical significance of differences.

Content of LDL CH unlike HDL CH exceeded the upper limit of norm both in the control group and in the patients with type 2 DM with statistically significant (p = 0.02) decrease at the first stage of DR in comparison with the control group. It was revealed that the relative frequency of dyslipidemia (by LDL CH) was statistically more significant at all stages of DR in comparison with the control group (p < 0.01, p < 0.001, p < 0.05 respectively). At that the statistically significant (p < 0.01) increase in the relative frequency of dyslipidemia (by LDL CH) takes place in patients at the second stage of DR compared with the first stage, as well as statistically significant decrease in the relative frequency of the sought dyslipidemia in the group with the third stage of DR in comparison with the

second stage (p < 0.02) (Tab. 4). It is typical that the value of the relative dyslipidemia at the third stage of DR (37.5 ± 17.1) (%) in fact reached the value typical for the first stage (40.50 ± 7.57) (%). Concentration of TG in all the studied groups and in the control group was above the upper limit of normal reaching the level of the control group of the patients at the first stage of DR and decreased in patients with the second and third stages of DR. At that it has been revealed that statistically significant decrease in the relative frequency hypertriglyceridemia was typical for patients with the second and third stages of DR in comparison with the first (p < 0.01) and control groups (p < 0.01) (Tab. 4).

Table 4

**Laboratory clusters of the metabolic syndromes at different stages of DR (M±m)**

Indicator	Statistic indicator	Obesity (control)	Diabetic Retinopathy		
			I stage	II stage	III stage
			1	2	3
HDL CH, mM/l	N	20	42	9	8
	M±m	3.82±0.20	3.31±0.13	3.62±0.30	3.78±0.31
	95%	3.53-4.10	3.11-3.50	3.19-4.04	3.33-4.24
Relative Frequency HDL CH > 3.3 mM/l	N	5	17	5	3
	M±m	25.00±9.68	40.50±7.57	55.6±16.5	37.5±17.1
			P <sub>1</sub> <0.01	P <sub>1</sub> <0.001	P <sub>1</sub> <0.05
TG, mM/l	N	20	41	9	8
	M±m	2.46±0.36	2.45±0.25	1.59±0.55	1.99±0.58
	95% CI	1.94-2.98	2.10-2.81	0.81-2.36	1.16-2.81
Relative Frequency TG > 1.68 (F) and 1.78 (M), %	N	20	42	9	8
	M±m	55.0±11.1	52.30±7.71	33.4±15.7	37.5±17.1
				P <sub>1</sub> <0.01	P <sub>1</sub> <0.01
				P <sub>2</sub> <0.01	P <sub>2</sub> <0.01

Note: N – number of the studied patients; P – level of statistical significance of differences; M – males; F – females.

**Discussions**

The results of the carried out research on studying morphometric, functional and biochemical clusters of MS in patients with type 2 DM at different stages of DR

revealed that all patients with DR have phenotypic and clinical-biochemical signs of the metabolic syndrome in particular obesity according to BMI (31.7–36.3 kg/m<sup>2</sup>), increase in WS regardless of gender (up to

118.3 cm in males and up to 128.7 cm in females), arterial hypertension (SBP up to 164 mm Hg and DBP up to 96 mm Hg), dyslipidemia (increase in LDL CH to 4.24 mM/l) on the background (to 6.63 mM/l) and hypertrygliceridemia (up to 2.81 mM/l). The data similar to ours but without arranging the patients by stages of the diabetic retinopathy, were obtained by R. Huseynova and V. Mirzazade (2010) [3]. The results of the examination of 115 patients with type 2 DM with MS and 45 patients with type 2 DM without MS have been analyzed in our study. The authors in their research demonstrated increase in BMI, SBP, DBP, triglycerides, total cholesterol and LDL CH along with normal values of HDL CH in patients with type 2 DM with MS, however with the unexplained absence of significant difference of these values with the patients with type 2 DM without MS.

According to the results of the work it can be seen that DR starts on the background of obesity in 83.4 % patients (with increase in WS), AH — in 71.4 % patients, hypercholesterolemia — in 61.9 %, dyslipidemia — in 47.6 % patients and hypertrygliceridemia — in 52.3 %. Development of DR is accompanied by such unfavorable statistically significant changes in values of MS as increase in relative frequency (specific gravity of patients) AH (by SBP and DBP), increase in relative frequency of dyslipidemia on the background of obesity, hypercholesterolemia and hypertrygliceridemia.

Further development of DR is associated with the increase in weight circumference in women (at the second stage), certain decrease in specific gravity of patients with obesity (at the second and third stages), increase in specific gravity of patients with dyslipidemia (by LDL CH) (at the second stage) along with retaining high specific gravity of patients with AH by SBP and DBP (at the third stage), hypercholesterolemia, stable values of HDL CH and decrease (but not up to the norm) of TG concentration in blood (at the second and third stages).

Increase in relative frequency of AH indicates that the patients at the third stage of DR are in the greater risk group for occurrence of vascular events including in the fundus since the level of control over the arterial pressure does not correspond to the accepted international and Ukrainian protocols and clinical recommendations. Thus, scientific evidence analysis, carried out by Y.M. Sirenko (2012) [6], show that the optimal levels of the arterial pressure for preventing development of cardio-vascular complications in patients with type 2 DM are the following values: SBP — 130–135 mm Hg and DBP — < 80 mm Hg, but not < 140/80 mm Hg as it is stated in European recommendations on prevention of cardio-vascular diseases released in 2012 [10]. Considering the presence of national clinical recommendations “Arterial Hypertension” and a Unified Clinical Protocol approved by the Order of Ukrainian Health Ministry # 384 as of 24 May 2012 [1], according to Ukrainian cardiologists, the target level of AP for patients with type 2 DM stated in them, should not be changed and should remain 130/< 80 mm Hg. In our study patients with DR do not reach the optimal level of control over the blood pressure.

The role of AH as second (after compensation of carbohydrate metabolism) significant risk factor for development and progression of DR was determined as it is shown in the literature review and clinical studies by M.L. Kyrylyk (2012) [4], M.A. Testa et al. [16] as early as 1985, who revealed that even the slightest increase in BP within ranges from 130/80 to 140/90 mm Hg expedites the progression of DR.

Research WESDR [14] shows that in case of DM high DBP is a powerful risk factor as well as unsatisfactory compensation of DM. Presence of AH in the beginning of the disease was accompanied by the increase in the risk for the development of the proliferate stage of DR by 91 %. The lowest risk of DR is observed at DBP < 75 mm Hg. The other authors also revealed that the development and progression of DR to a greater extent correlates with the level of diastolic BP [9].

Analysis of own biochemical data shows that the concentration of HDL CH in the blood of patients with obesity and in patients with DR does not correspond to the clinical recommendations developed by the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) in 2016 [8], according to which the concentration of LDL CH in blood of patients with MS and type 2 DM (these two pathologies are not considered separately nowadays) should not exceed 2.6 mM/l and trygliceridemia on an empty stomach and after eating should be less than 1.8 mM/l. The fact of a decrease in relative frequency of hypertrygliceridemia at the second-third stages of DR probably indicates that it plays an important role at early stages of DR being one of the pathogenetic triggers.

Assuming the obtained results of analysis of forming and manifestation in clusters of MS in patients with type 2 DM in ophthalmological patients it is reasonable to state that the patients with DR are the patients with the forming android obesity, AH, hypercholesterolemia, dyslipidemia, hypertrygliceridemia, that is with classical clusters of MS.

Some features can be noted: patients with type 2 DM and DR have the lower value of relative obesity frequency, hypercholesterolemia, hypertrygliceridemia and have the higher value of the relative AH frequency.

### Conclusions

1. The occurrence of the non-proliferate stage of DR is characterized by the statistically significant negative dynamics of MS clusters such as increase in specific gravity of patients with AH and dyslipidemia on the background of obesity in comparison with the control group.

2. Transition to the pre-proliferate stage of DR is characterized by statistically significant further increase in the relative frequency of dyslipidemia in comparison with the first stage and formation of the abdominal obesity (increase in WS) in women.

3. Development of the proliferate stage of DR is associated with the statistically significant increase in the relative frequency of AH in comparison with the second stage against the background of obesity, dyslipidemia and hypertrygliceridemia.

4. Patients with type 2 DM at the third stage of DR are in the high-risk group for occurrence of vascular events including in the fundus which should be considered in surgical, physiotherapeutic and medical treatment.

**Conflict of interest.** Authors claim that there is no conflict of interest in this paper.

#### List of references

1. Arterialna hipertenzija. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Dodatok do Nakazu MOZ Ukrainy № 384 vid 24.05.2012 "Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry arterialniy hipertenziji" [Arterial Hypertension. Updated and Adapted Evidence-Based Clinical Recommendation. Supplement to the Order of the Ministry of Health of Ukraine # 384 as of May 24, 2012 "On Approval and Implementation of Medical and Technological Documents on Standardization of Medical Assistance for Hypertension"] — [www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120524\\_384.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html).

2. Bodanova A.A., Mkrtumyan A.M., Davydov A.L. et al. Struktura pozdnikh sosudistyx oslozhneniy pri vpervye vyavlennom sakharnom diabete 2 tipa // Sakharnyy diabet. — 2006. — T. 9, № 4. — S. 35-37. [Bodanova A.A., Mkrtumyan A.M., Davydov A.L. et al. The structure of late vascular complications in firstly diagnosed type 2 diabetes mellitus // Diabetes mellitus. - 2006. - V. 9, # 4. - P. 35-37.] — DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-6187>.

3. Guseynova R.R., Mirzazade V.A. Vliyaniye dlitelnosti sakharnogo diabeta na rasprostranennost diabeticheskoy retinopatii u bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa s metabolicheskim sindromom // Sakharnyy diabet. — 2010. — T. 13, № 2. — S. 94-96. [Huseynova R.R., Mirzazade V.A. The influence of the duration of diabetes on the development of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome // Diabetes mellitus. - 2010. - V. 13, # 2. - P. 94-96.] — DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5682>.

4. Kirilyuk M.L. Medikamentoznoye lecheniye i profilaktika diabeticheskoy retinopatii pri sakharnom diabete 1 tipa // Mizhnarodnyy yendokrinologichnyy zhurnal. — 2012. — № 5(45). — S. 70-75. [Kirilyuk M.L. Drug treatment and prevention of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus // International Endocrinology Journal. - 2012. - # 5 (45). - P. 70-75.

5. Kyrylyuk M.L., Kostyev F.I., Pidayev A.V., et al. Biometrychni ta biokhimichni pokaznyky metabolichnoho syndromu abo ryzyku yoho vynyknennya u khvorykh iz dobroyakisnoyu hiperplaziyeyu peredmikhurovoyi zalozy // Klinichna endokrynolohiya i endokryna khirurhiya. — 2012. — № 3(40). — S. 53-58. [Kirilyuk M.L., Kostyev F.I., Pidayev A.V., Shatalyuk S.S. Biometric and biochemical indicators of metabolic syndrome or risk of its occurrence in patients with benign prostatic hyperplasia // Clinical endocrinology and endocrine surgery. - 2012. - # 3 (40). - P. 53-58].

6. Sirenko Y.M. Tsilovyy riven AT pry tsukrovomu diabete 2-ho typu: otsinka naukovykh

dokaziv // Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal. — 2012. — № 6(46). — S. 10-14. [Sirenko Y.M. Targeted blood pressure level in type 2 diabetes mellitus: evaluation of scientific evidence // International Endocrinology Journal. - 2012. - # 6 (46). - P. 10-14].

7. Shestakova M.V. Rol tkanevoy renin-angiotenzin-aldosteronovoy sistemy v razvitii metabolicheskogo sindroma, sakharnogo diabeta i yego sosudistyx oslozhneniy // Sakharnyy diabet. — 2010. — T. 13, № 3. — S. 14-19. [Shestakova M.V. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications // Diabetes mellitus. - 2010. - V. 13, # 3. - P. 14-19.] — DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.

8. Catapano A.L., Graham I., de Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // European Heart Journal. — 2016. — Vol. 37, Issue 39. — P. 2999-3058. — doi:10.1093/eurheartj/ehw272.

9. Chase H.P., Garg S.K., Jackson W.E. et al. Blood pressure and retinopathy in type 1 diabetes // Ophthalmology. — 1990. — № 97. — P. 155-159.

10. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33(13). — P. 1635-1701.

11. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486-2497.

12. Glantz S.A. Primer of biostatistics. 4th Edition. — McGraw-Hill, New York, St. Louis, San-Francisco, Madrid, Milan, Sydney, Tokyo, Toronto; 1994.

13. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 2735-2752. — <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.

14. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 1801-1805.

15. Kohner E.M., Porta M. Screening for diabetic retinopathy in Europe: A field handbook. — Boehringer Mannheim, Italy, 1992.

16. Testa M.A., Puklin J.E., Sherwin R.S. et al. Clinical predictors of retinopathy and its progression in patients with type 1 diabetes during CSII and conventional insulin treatment // Diabetes. — 1985. — Vol. 34(Suppl. 3). — P. 61-68.

17. The metabolic syndrome and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H.-M. Lakka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka [et al.] // JAMA. — 2002. — Vol. 283. — P. 2909-2916.

**Karimdjanoва Гузал Акмалджанова***Assistant of the Department of faculty internal diseases.  
Tashkent pediatric medical Institute (Republic of Uzbekistan).***EFFECTIVENESS OF ANTIOXIDANT THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN COMBINATION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE.****Каримджанова Гузал Акмалджановна***Ассистент кафедры факультетских внутренних болезней.  
Ташкентский педиатрический медицинский институт  
(Республика Узбекистан).***ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК.**

**Summary.** In 30 patients with chronic heart failure and kidney dysfunction, the dynamics of lipid peroxidation and antioxidant system indicators in the course of therapy revealed that the use of elfunate helps to reduce the content of products of free radical oxidation in the blood of patients and activation of indicators of the antioxidant system.

**Аннотация.** 30 больных хронической сердечной недостаточностью и дисфункцией почек динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в процессе терапии выявлено, что применение элфуната способствует снижению содержания продуктов свободно радикального окисления в крови пациентов и активацией показателей антиокислительной системы.

*Key words:* Chronic heart failure, chronic kidney disease, antioxidant, elfunate, Malone dialdehyde.

*Ключевые слова:* Хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, антиоксидант, элфунат, малоновый диальдегид.

**Актуальность:** Наличие уремической интоксикации при ХБП в сочетании с ХСН приводит к альтерации мембран клеток с избыточной продукцией макрофагами и нейтрофилами активных форм кислорода [1, 7]. Повреждение клеточных структур почек активными формами кислорода и повышение чувствительности почечных структур к медиаторам воспаления рассматривается как один из механизмов патогенеза хронической болезни почек. Функцию естественной защиты почек от повреждающего действия избытка активных форм кислорода выполняют эндогенные антиоксиданты. Однако у больных ХБП нередко отмечается недостаточность антиоксидантного потенциала и, как следствие, нарушение равновесия в системе ПОЛ/АОС с развитием оксидативного стресса [6, 7]. Восстановление равновесия в этой системе путем введения экзогенных антиоксидантов может рассматриваться как необходимое дополнение к существующей стандартной схеме лечения больных ХСН в сочетании с ХБП, рассчитанное на повышение эффективности базисной терапии и, в итоге, на улучшение качества жизни.

**Цель исследования:** определить показатели продуктов перекисного окисления липидов: малонового диальдегида (МДА), а также показатели активности антиоксидантной системы у

больных ХСН в сочетании с ХБП для оценки их клинического значения и коррекции этих нарушений элфунатом.

Известно, что Элфунат эффективно предотвращает свободнорадикальное окисление, активно реагирует с перекисными радикалами фосфолипидов в биологических мембранах [4, 2]. Кроме того, он также является антигипоксантом, активизирует функции митохондрий. Препарат повышает внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот, способствует синтезу и внутриклеточному накоплению АТФ, улучшает реологические свойства крови, улучшает деятельность иммунной системы [3, 2].

**Материалы и методы.** Обследовано 30 больных ХСН в сочетании с ХБП С3. Из них мужчин было 18 человек, женщин – 12. Средний возраст больных 59,6±3,1 года. В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на две группы: 1-я группа включала 15 больных, в комплексную терапию которых был включен антиоксидант (элфунат); 2-я группа состояла из 15 больных, не получавших элфунат. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц.

Элфунат назначали по 100 мг - 4 мл внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10 дней в составе комплексной традиционной терапии.



Таблица 1

**Исходные показатели продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ХСН в сочетании с ХБП**

Показатели	1 группа	2 группа	Конт- рольная группа	p	p1	p2
Диеновые конъюгаты (нмоль/мл)	33,99±2,05	32,44±2,02	19,08±1,81	>0,05	<0,001	<0,001
Гидроперекисные липиды (нмоль/мл)	25,35±1,13	24,95±1,05	18,91±1,15	>0,05	<0,01	<0,01
МДА (нмоль/мл)	5,39±0,65	5,16±0,47	2,17±0,16	>0,05	<0,001	<0,001

*Примечание:* p – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп; p1 – между показателями контрольной и 1 группами; p2 – между показателями контрольной и 2-й группами.

Таблица 2

**Динамика показателей антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у больных ХСН в сочетании с ХБП в ходе терапии элфунатом**

Показатели	1 группа	2 группа	p
Диеновые конъюгаты (нмоль/мл)	<u>33,99±2,05</u>	<u>32,44±2,02</u>	<0,01
	46,55±1,93	33,63±1,03	
Гидроперекисные липиды (нмоль/мл)	<u>25,35±1,13</u>	<u>24,95±1,05</u>	<0,05
	15,95±1,01	24,56±0,92	
МДА (нмоль/мл)	<u>5,39±0,65</u>	<u>5,16±0,47</u>	<0,05
	3,51±0,22	1,49±0,15	

*Примечание:* p – достоверность различия между показателями 1-й и 2-й группы после лечения.

**Результаты.** У всех обследованных больных ХСН в сочетании с ХБП в 1-й и 2-й группе (табл. 1), по сравнению с контрольной группой, наблюдается активация продуктов ПОЛ, снижение показателей антиоксидантной системы, что согласуется с литературными данными [3, 5]. Так, уровень МДА и ДК в 1-й группе был выше в 2,5 раза и в 1,78 раза в сравнении с контрольной группой, во 2-й группе – выше в 2,38 и 1,67 раза, соответственно. Изучение исходных показателей ферментов антиоксидантной системы свидетельствует о снижении их активности у всех обследованных больных. По результатам исследования назначение элфуната больным ХСН в сочетании с ХБП приводило к снижению интенсивности процессов ПОЛ (табл. 2): достоверно снижался уровень МДА, ДК и ГП. У больных получающих комплексную терапию без элфуната, исходно повышенный уровень концентрации продуктов ПОЛ снижался недостоверно (табл. 2). Однако у больных 1-й группы снижение продуктов ПОЛ было достоверно более выраженным, чем во 2-й группе ( $p > 0,001$ ). Жалобы на слабость, утомляемость, снижение работоспособности уменьшились больше в группе больных, получавших элфунат. Применение элфуната в комплексной терапии у больных ХСН в сочетании с ХБП позволило получить положительную динамику ряда клинико-лабораторных показателей в течение 10 дней.

Полученные данные свидетельствуют о том, что включение элфуната в состав комплексного лечения у больных ХСН в сочетании с ХБП способствует устранению дисбаланса в системе ПОЛ/АОС, тем самым, способствуя стабилизации клинических проявлений заболевания.

**Выводы.** У больных ХСН в сочетании с ХБП уровень активации процессов ПОЛ превышает таковой у здоровых людей на фоне снижения АОС. Антиоксидант элфунат, в составе комплексной терапии у больных ХСН в сочетании с ХБП, повышает эффективность комплексной терапии и улучшает показатели системы перекисного окисления липидов и активизирует показатели антиоксидантной системы.

**Список литературы:**

1. Антиоксидантные свойства производных 3- оксипиридина: мексидола, эмоксипина, проксипина /Г.И.Клебанов, О.В.Васильева, Ю.В.Климов// Вопросы медицинской химии.-2003.-Т.47.-С.288-300.
2. Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Чеча О.А., Горошко О.А., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. Влияние антиоксидантов на напряжение кислорода в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-1. – С. 56-58;
3. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Изменение функции почек у больных ХСН // Сердечная недостаточность. 2007. № 8 (2). С. 89–94.
4. Wratten ML., Tetta C., Ursini F., Sevanian A.Oxidant stress in hemodialysis: prevention and treatment strategies.//Kidney Int. Suppl. 2000 Aug. Vol. 76. –p. 126-132.
5. Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failurepopulations: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2015; 196: 98-106.

6. Nadkarni GN, Konstantinidis I, Patel A, et al. Trimetazidine Decreases Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015; 20 (6): 539-46.

7. Маслова, течения хронической сердечной недостаточности у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // *Современные проблемы науки и образования (электронный журнал).* – 2012. – № 2;

УДК 579.26:615.451:616.31

**Makarenko O. A.**

*doctor of biology,*

*Odessa national University named after I. I. Mechnikov*

**Sevostyanova T. O.**

*State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery  
National Academy of Medical Science of Ukraine»*

**Tsevukh L. B.**

*candidate of medical Sciences,*

*Odessa national medical University*

**Novikova Z. O.**

*candidate of medical Sciences,*

*Odessa national medical University*

## ANTIDYSBIOSIS EFFICIENCY OF TOOTH ELIXIR KVERTULIN IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**Макаренко Ольга Анатоліївна**

*доктор біологічних наук,*

*Одеський національний університет імені І.І. Мечникова*

**Севостьянова Тетяна Олександрівна**

*Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Національної академії медичних наук України»*

**Цевух Людмила Борисівна**

*кандидат медичних наук,*

*Одеський національний медичний університет*

**Новікова Жанна Олексіївна**

*кандидат медичних наук,*

*Одеський національний медичний університет*

## АНТИДИСБІОТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ КВЕРТУЛІН У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

**Summary.** The **Aim** of the work is to investigate the effect of the Kvertulin tooth elixir on the microbiocenosis of the oral cavity of patients with acute pancreatitis.

**Materials and methods.** The research was conducted on the basis of the Odesa Clinical Medical Center "Vodnik Hospital". There were 32 male patients who were admitted to a hospital with a diagnosis of acute pancreatitis. Patients were divided into two groups - basic and comparison. After diagnosis of acute pancreatitis patients were prescribed standard treatment of acute pancreatitis (comparison). In order to normalize microbiocenosis in the oral cavity, additional rinsing with a solution of the tooth elixir "Kvertulin" after each meal (the main one) was additionally prescribed. Oral fluids were collected on the first and fifth day. The activity of urease and lysozyme was investigated; the ratio of their relative activity was calculated by the degree of dysbiosis in the oral cavity.

**Results** It has been shown that in patients with acute pancreatitis in an oral cavity the antimicrobial defense is significantly reduced, and increased activity of urease and degree of dysbiosis. An additional appointment to the basic therapy of pancreatitis of the tooth elixir with the contents of quercetin and inulin contributed to the restoration of antimicrobial protection of the oral cavity and reduction of the degree of dysbiosis.

**Conclusion** The obtained results of the research allow recommending tooth elixir "Kvertulin" for patients with acute pancreatitis to improve antimicrobial protection in the oral cavity for the prevention of dental diseases.

**Анотація. Мета роботи.** Вивчити вплив зубного еліксиру Квертуліну на мікробіоценоз порожнини рота хворих на гострий панкреатит.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводилося на базі Одеського клінічного медичного центру "Лікарня Водник". 32 пацієнти чоловічої статі було госпіталізовано з діагнозом «гострий панкреатит». Пацієнтів було розділено на дві групи – основну і групу порівняння. Після постановки діагнозу гострого панкреатиту хворим призначали стандартне лікування (порівняльна група). Для нормалізації

мікробіоценозу в порожнині рота після кожного прийому їжі (основна група) додатково призначали полоскання розчином зубного еліксиру «Квертулін». Ротову рідину збирали на першій і п'ятій день. Досліджували активність уреазі і лізоциму, розраховували співвідношення їх відносної активності за ступенем дисбактеріозу в порожнині рота.

**Результат.** Показано, що у хворих на гострий панкреатит в порожнині рота значно знижується антимікробний захист, а також підвищується активність уреазі і ступінь дисбактеріозу. Додаткове призначення зубного еліксиру з вмістом кверцетину та інуліну сприяло відновленню антимікробного захисту порожнини рота і зниженню ступеня дисбіозу.

**Висновок.** Отримані результати дослідження дозволяють рекомендувати зубний еліксир «Квертулін» хворим на гострий панкреатит для поліпшення антимікробного захисту порожнини рота з метою профілактики стоматологічних захворювань.

*Key words: acute pancreatitis, oral fluid, degree of dysbiosis, quercetin, inulin.*

*Ключові слова: гострий панкреатит, ротова рідина, ступінь дисбіозу, кверцетин, інулін*

Слизова оболонка порожнини рота є місцем ранніх проявів клінічних ознак патології шлунково-кишкового тракту, значне місце в структурі яких займає панкреатит. Нерозривний зв'язок захворювань підшлункової залози з ураженнями слизової порожнини рота свідчить про актуальність проблеми вивчення особливостей перебігу, своєчасної діагностики, диференційованого лікування та профілактики рецидивів захворювань слизової оболонки порожнини рота у хворих на хронічний панкреатит [1, 2].

Розвиток стоматологічних захворювань при панкреатиті логічно тягне за собою зміни мікробіоценозу в порожнині рота [3, 4]. Тому дослідження стану ротової порожнини, а саме стан мікробіоценозу, у хворих на панкреатит є важливою проблемою для розробки адекватної терапії та профілактики стоматологічних ускладнень панкреатиту. В наших попередніх дослідженнях встановлено антидисбіотичні властивості кверцетину та інуліну в складі таблеток, порошку для перорального застосування, а також зубного еліксиру [5].

**Мета роботи** – дослідити вплив зубного еліксиру «Квертулін» на стан мікробіоценозу порожнини рота хворих на гострий панкреатит.

**Матеріали та методи дослідження** Дослідження були проведені на базі Одеського клінічного медичного центру «Лікарня Водників». Обстежені були 32 пацієнта чоловічої статі, що

поступили у стаціонар з діагнозом гострий панкреатит. Пацієнти були розподілені на дві групи – основну та порівняння. Після встановлення діагнозу гострий панкреатит пацієнтам призначали стандартне лікування гострого панкреатиту (порівняння). Для нормалізації мікробіоценозу в порожнині рота додатково призначали ополіскування розчином зубного еліксиру «Квертулін» після кожного прийому їжі (основна).

Збір ротової рідини здійснювали на першу та п'яту добу [6]. Досліджували активність уреазі [7] та лізоциму [8], по співвідношенню їх відносних активностей розраховували ступінь дисбіозу в порожнині рота [8].

**Результати дослідження та їх обговорення**

Результати дослідження швидкості саливації, рН і біохімічних показників мікробіоценозу в ротовій рідині пацієнтів хворих на гострий панкреатит до і через 10 днів після лікування представлені у таблиці.

Призначена терапія гострого панкреатиту сприяла не тільки нормалізації біохімічних параметрів крові пацієнтів, але і достовірному зниженню швидкості саливації і підвищенню рН ротової рідини, як в групі порівняння, так і в основній групі, пацієнти якої додатково застосовували зубний еліксир «Квертулін». Після лікування ці параметри ротової рідини в обох групах відповідали нормальному рівню (таблиця).

Таблиця

**Вплив лікування на деякі показники ротової рідини у обстежених пацієнтів, хворих на гострий панкреатит**

Показники	До лікування	Після лікування	
		група порівняння	основна група
Швидкість саливації, мл/хв. норма=0,63±0,05	1,31 ± 0,09 p < 0,05	0,69 ± 0,07 p > 0,3 p <sub>1</sub> < 0,001	0,82 ± 0,10 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> > 0,2
рН норма=6,9±0,45	5,2 ± 0,05 p < 0,01	6,8 ± 0,05 p > 0,6 p <sub>1</sub> < 0,01	6,1 ± 0,09 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01
Активність уреазі, мк-кат/л норма=0,11±0,02	0,28 ± 0,04 p < 0,05	0,25 ± 0,03 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,5	0,17 ± 0,01 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,02 p <sub>2</sub> < 0,02

Активність лізоциму, од/л норма=115±12	58,0 ± 6,0 p < 0,01	71,0 ± 5,9 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,1	96,0 ± 10,0 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05
Ступінь дисбіозу норма=1,00±0,01	5,09 ± 0,76 p < 0,001	3,64 ± 0,40 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,05	1,90 ± 0,25 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01

Примітка: p – вірогідність по відношенню до норми, p<sub>1</sub> – вірогідність по відношенню до лікування, p<sub>2</sub> – вірогідність між показниками в групі порівняння та основною.

При цьому в ротовій рідині пацієнтів групи порівняння, яка отримувала тільки медикаментозне лікування гострого панкреатиту, активність уреазі збереглася на високому рівні. Активність лізоциму в цій групі дещо підвищилася, але зміни достовірно незначні (p > 0,1), що свідчить про недостатній рівень антимікробного захисту в порожнині рота цих пацієнтів. Ймовірно, що висока активність уреазі, а значить і ступінь мікробної контамінації, в ротовій рідині цієї групи може бути пов'язана з низькою активністю лізоциму.

В результаті розрахунків ступеню дисбіозу в порожнині рота пацієнтів групи порівняння показав, що, незважаючи на вірогідне зниження, цей показник зберігся дуже високим – в 3,6 рази вище нормальних значень.

На відміну від того, що викладено вище, в ротовій рідині пацієнтів з гострим панкреатитом, яким додатково до основного лікування патології призначали гігієну порожнини рота зубним еліксиром «Квертулін», активність уреазі зменшилася на 39,3 % (p < 0,02 і p<sub>1</sub> < 0,02). Активність лізоциму в ротовій рідині цих пацієнтів збільшилася на 65,5 % (p < 0,01 і p<sub>1</sub> < 0,05). Незважаючи на те, що досліджувані показники не досягли значень норми, високий відсоток зміни їх рівня може свідчити про виражену лікувально-профілактичну ефективність зубного еліксиру «Квертулін».

Необхідно звернути увагу на те, що активність уреазі в ротовій рідині пацієнтів основної групи після додаткового лікування зубним еліксиром з лізоцимом була достовірно нижче, ніж відповідні значення в ротовій рідині групи порівняння (p<sub>1</sub> < 0,02). Це говорить про значно низький ступень обсіменіння ротової порожнини цих пацієнтів умовно-патогенної мікробіотою. Низьку активність уреазі в ротовій рідині основної групи можна пояснити високими значеннями активності лізоциму (достовірно вище, ніж в групі порівняння, p<sub>1</sub> < 0,05).

В результаті позитивної зміни активності уреазі і лізоциму в ротовій рідині пацієнтів з гострим панкреатитом, які додатково застосовували зубний еліксир «Квертулін», ступінь дисбіозу в порожнині рота знизилася в 2,7 разів, що значно краще, ніж в групі порівняння (в 1,4 рази).

Таким чином, результати проведеного біохімічного дослідження ротової рідини спостережуваних пацієнтів з гострим панкреатитом свідчать про те, що курс лікування гострого

панкреатиту істотно не змінює стан антимікробного захисту (активність лізоциму), мікробного обсіменіння (активність уреазі) і ступінь дисбіозу в порожнині рота пацієнтів.

Як показали наші біохімічні дослідження ротової рідини додаткове призначення до базового лікування гострого панкреатиту зубного еліксиру «Квертулін» ефективно підвищує активність неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота, як наслідок – знижує рівень мікробного обсіменіння і ступінь дисбіозу.

Отримані результати стійкого зниження активності уреазі і ступеня дисбіозу в ротовій рідині пацієнтів, які отримували комплексне лікування гострого панкреатиту, можна пояснити підвищенням неспецифічної резистентності в ротовій порожнині, зокрема активністю антимікробного захисту (активності лізоциму), а також, в більшій мірі, додатковою гігієною порожнини рота за допомогою зубного еліксиру з вмістом кверцетину та інуліну.

**Висновки.** 1. Курс лікування гострого панкреатиту істотно не змінює активність лізоциму, уреазі і ступінь дисбіозу в порожнині рота пацієнтів.

Додаткове призначення до базового лікування гострого панкреатиту зубного еліксиру «Квертулін» ефективно підвищує активність неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота, як наслідок – знижує рівень мікробного обсіменіння і ступінь дисбіозу.

#### Список літератури

1. Багненко С. Ф. Острый панкреатит – современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов // Альманах ин-та хирургии им. А. В. Вишневского. – 2008. – № 3. – С. 104-112.
2. Морозова С. И. Заболевания слизистой оболочки полости рта: Атлас. / С. И. Морозова, Н. А. Савельева. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 272 с.
3. Горовиц Э. С. Комплексная оценка состояния микробиоценоза кишечника у больных хроническим панкреатитом / Э. С. Горовиц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2013. – № 4. – С. 73-76.
4. Лавровская Я. А. Особенности течения заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне хронического панкреатита (Обзор литературы) / Я. А. Лавровская // Журнал

Гродненского Государственного Медицинского Университета. – 2015. – № 3 (51). – С. 18-22.

5. Фитоадаптогены в профилактике и лечении кариеса зубов / Левицкий А. П., Макаренко О. А., Деньга О. В. [и др.] – Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2013. – 120 с.

6. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2005. – Спецвыпуск, № 2. – С. 7-8.

7. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области /Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. Выпуск. – С. 49-50.

8. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. [и др.]. – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 23 с.

#1(53), 2020 часть 1

Восточно Европейский научный журнал  
(Санкт-Петербург, Россия)  
Журнал зарегистрирован и издается в России В  
журнале публикуются статьи по всем научным  
направлениям.  
Журнал издается на русском, английском и  
польском языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого  
месяца.  
Периодичность: 12 номеров в год.  
Формат - А4, цветная печать  
Все статьи рецензируются  
Бесплатный доступ к электронной версии  
журнала.

Редакционная коллегия

Главный редактор - Адам Барчук

Миколай Вишневецки

Шимон Анджеевский

Доминик Маковски

Павел Левандовски

Ученый совет

Адам Новицки (Варшавский университет)

Михал Адамчик (Институт международных  
отношений)

Питер Коэн (Принстонский университет)

Матеуш Яблоньски (Краковский  
технологический университет имени  
Тадеуша Костюшко)

Петр Михалак (Варшавский университет)

Ежи Чарнецкий (Ягеллонский университет)

Колуб Френнен (Тюбингенский  
университет)

Бартош Высоцкий (Институт  
международных отношений)

Патрик О'Коннелл (Париж IV Сорбонна)

Мацей Качмарчик (Варшавский  
университет)

#1(53), 2020 part 1

Eastern European Scientific Journal  
(St. Petersburg, Russia)  
The journal is registered and published in Russia  
The journal publishes articles on all scientific  
areas.  
The journal is published in Russian, English  
and Polish.

Articles are accepted till the 30th day of each  
month.  
Periodicity: 12 issues per year.  
Format - A4, color printing  
All articles are reviewed  
Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor-in-chief - Adam Barczuk

Mikolaj Wisniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Pawel Lewandowski

Scientific council

Adam Nowicki (University of Warsaw)

Michal Adamczyk (Institute of International  
Relations)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jablonski (Tadeusz Kosciuszko  
Cracow University of Technology)

Piotr Michalak (University of Warsaw)

Jerzy Czarnecki (Jagiellonian University)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Institute of International  
Relations)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (University of Warsaw)

**Давид Ковалик (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)**

**Питер Кларквуд (Университетский колледж Лондона)**

**Игорь Дзедзич (Польская академия наук)**

**Александр Климек (Польская академия наук)**

**Александр Роговский (Ягеллонский университет)**

**Кехан Шрайнер (Еврейский университет)**

**Бартош Мазуркевич (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)**

**Энтони Маверик (Университет Бар-Илан)**

**Миколай Жуковский (Варшавский университет)**

**Матеуш Маршалек (Ягеллонский университет)**

**Шимон Матысяк (Польская академия наук)**

**Михал Невядомский (Институт международных отношений)**

**Главный редактор - Адам Барчук**

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»

198320, Санкт-Петербург,

Город Красное Село,

ул. Геологическая,

д. 44, к. 1, литера А

«Восточно Европейский Научный Журнал»

Электронная почта: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),

<https://eesa-journal.com/>

**Dawid Kowalik (Kracow University of Technology named Tadeusz Kościuszko)**

**Peter Clarkwood (University College London)**

**Igor Dzedzic (Polish Academy of Sciences)**

**Alexander Klimek (Polish Academy of Sciences)**

**Alexander Rogowski (Jagiellonian University)**

**Kehan Schreiner (Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Tadeusz Kościuszko Cracow University of Technology)**

**Anthony Maverick (Bar-Ilan University)**

**Mikołaj Żukowski (University of Warsaw)**

**Mateusz Marszałek (Jagiellonian University)**

**Szymon Matysiak (Polish Academy of Sciences)**

**Michał Niewiadomski (Institute of International Relations)**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

1000 copies.

Printed by Logika + LLC

198320, Region: St. Petersburg,

Locality: Krasnoe Selo Town,

Geologicheskaya 44 Street,

Building 1, Litera A

"East European Scientific Journal"

Email: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),

<https://eesa-journal.com/>