



#4(56), 2020 część 1

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe**  
(Ukraina, Kijów)

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

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

**Zespół redakcyjny**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**Rada naukowa**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

#4(56), 2020 part 1

**East European Scientific Journal**  
(Ukraine, Kiev)

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

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

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

**Editorial**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**The scientific council**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

**Dawid Kowalik (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College  
London)**

**Igor Dziedzic (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Kehan Schreiner(Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

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

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**1000 kopii.**

**Wydrukowano w Ukraina, Kijów,  
Pobedy Avenu, 56/1, Biuro 115**

**Sp. z o.o."Grupa Konsultingowa  
"Образование и наука"**

**Ukraina, Kijów, Pobedy Avenu, 56/1,  
Biuro 115**

**E-mail: info@eesa-journal.com,**

**<http://eesa-journal.com/>**

**Reprezentacja czasopisma naukowego  
w krajach afrykańskich.**

**Republika Angoli.**

**ADAMSMAT\_SU\_LDA,**

**Sede: Rio Longa\_ prédio Z11 Quarteirão Z,  
N\*23, Município: BELAS, província: LUANDA**

**E\_mail: Adamsmat@mail.ru**

**Contribuinte n\* 5417331007**

**Tel:+244-929527658**

**Dawid Kowalik (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College  
London)**

**Igor Dziedzic (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Kehan Schreiner(Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

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

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**1000 copies.**

**Printed in the Ukraine, Kiev, Pobedy  
Avenue, 56/1, office 115**

**LLC "Consulting group  
"Образование и наука"**

**Ukraine, Kiev, Pobedy Avenue, 56/1,  
office 115**

**E-mail: info@eesa-journal.com,**

**<http://eesa-journal.com/>**

**Representation of a scientific journal in  
African countries:**

**Republic of Angola**

**ADAMSMAT\_SU\_LDA,**

**Sede: Rio Longa\_ prédio Z11 Quarteirão Z,  
N\*23, Município: BELAS, província: LUANDA**

**E\_mail: Adamsmat@mail.ru**

**Contribuinte n\* 5417331007**

**Tel:+244-929527658**

# СОДЕРЖАНИЕ

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<b>Radeva S.</b> PROBLEMS RELATED TO MEDICAL DOCUMENTATION IN MEDICAL STRUCTURES .....	4
<b>Arutiunian B.A., Kozlova M.V., Vasilev A.Yu.</b> MODERN METHOD FOR THE ASSESSMENT OF THE STRUCTURAL CHANGES IN THE MAJOR SALIVARY GLANDS...	8
<b>Баймаганбетова А.С., Абдурахманов Б.А., Арыбжанов Д.Т.</b> МЕСТО ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ КАК ЭФФЕКТИВНОГО И ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	13
<b>Boruta N.V.</b> LECTINOSPECIFIC CHARACTERISTICS OF CELL COMPONENTS IN THE ERYTHROBLASTIC ISLET IN RATS WHEN ADMINISTRATING CRYOPRESERVED PLACENTA DURING THE EXPERIMENTAL INFLAMMATION .....	18
<b>Гурова Н. Е., Сумная Д. Б., Садова В. А., Кинзерский С. А., Родин А. А., Титухов Р.Ю., Григорьева Н. М.</b> БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С КОКСАРТРОЗОМ ПРИ ВНУТРИСУСТАВНОМ ВВЕДЕНИИ ЭНДОПРОТЕЗОВ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПОД УЗ-НАВИГАЦИЕЙ.....	21
<b>Kravets O.V., Cherniienko V.V., Burtyn O.V.</b> THE PROGNOSTIC ROLE OF HISTOPATHOLOGICAL GRADE FACTOR IN PATIENTS WITH RESECTABLE ADVANCED ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA .....	27
<b>Gryzunov V.V., Kim Y.V., Kuchinskaia S.A., Gaponenko I.N.</b> ZONALITY OF MICRONHEMODYNAMICS EXPOSED TO HIGH-INTENSE FOCUSED ULTRASOUND.....	33
<b>Халимова З.Ю., Мирсаидова У.А., Урманова Ю.М.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АКТГ-ЗАВИСИМЫМ СИНДРОМОМ КУШИНГА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ .....	38
<b>Олимхонова К.Н.</b> ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ДО ДИАЛИЗНЫХ СТАДИЙ .....	44
<b>Пахратдинова Г.А.</b> ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ КИСТЫ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ВСТРЕЧАЮЩИЙСЯ С 3-Х ДО 15-И ЛЕТНОМ ВОЗРАСТЕ.....	48
<b>Кунназарова З.У., Нурполатова С.Т.</b> ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО_СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН .....	49
<b>Негреба Т.В., Погуляева Т.Н., Волошина Н.П., Коляда Т.И., Киржнер В.М.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СО СПОРАДИЧЕСКОЙ И СЕМЕЙНОЙ ФОРМАМИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА .....	51
<b>Саипова Д.С., Эгамбердиева Д.А.</b> ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТОЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК .....	56
<b>Эгамбердиева Д.А.</b> СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ФАКТОРОВ РИСКА .....	61

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

*Svetlana Radeva*

*Specialized hospital of obstetrics  
and gynecology for active treatment „Prof. D. Stamatov”,  
bul. "Tcar Osvoboditel" № 150, Varna 9000;*

## PROBLEMS RELATED TO MEDICAL DOCUMENTATION IN MEDICAL STRUCTURES

**Abstract.** Medical documentation tracks the patient's path during the diagnostic and treatment process and recreates in writing all the services rendered, therapeutic and diagnostic procedures. A visual representation of the data allows you to track changes in the patient's condition and therapeutic response to treatment. It is essential that everything is documented and supported by materials (research, protocols, photos, dependencies, records, etc.). Primary medical documents are subject to regulatory requirements. Proper replenishment guarantees adequate treatment and care. Creating documents with different content leads to moral and legal consequences, which also affect the adequacy of the treatment and the desired effect.

The General law regulating the collection and processing of medical information for citizens is the Health law. According to him, health information is personal data related to the state of health, physical and mental development of people, as well as any other information contained in medical prescriptions, prescriptions, protocols, certificates and other medical documentation. The preparation of individual medical documents is regulated by the National framework agreement on medical activities for medical care contractors (hospital and outpatient). According To the law on the protection of personal data information from the medical records of individuals is protected personal data.

The Health law defines the circle of persons who have the right to process personal data of citizens related to their health status. These are medical and medical institutions, competent state authorities in the field of health and medical insurance, as well as relevant medical specialists.

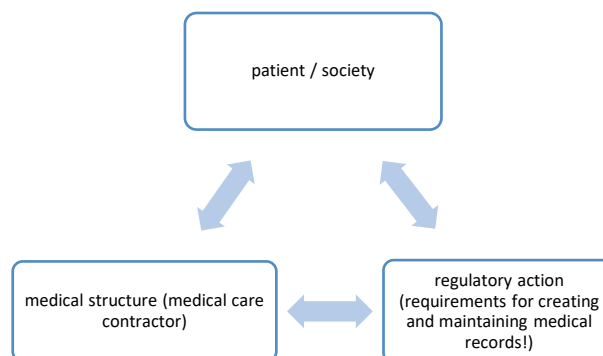
The processing, use and storage of unidentified details of the individual medical data and the exchange of medical and statistical information is carried out in accordance with the regulations of the Minister of health, agreed with the National statistical Institute.

*Keywords: medical data, documents, hospital, regulations, responsibilities.*

**Introduction:** Medical professionals have legal grounds for collecting and processing "confidential" personal data [6]. They collect medical history, check and record results and symptoms, conduct research, and save the results. The concepts of medical or medical dossier are used both for the physical carrier of information and for the information itself contained on a specific carrier [5]. The information contained in medical records allows medical service contractors to quickly learn the patient's medical history in order to be informed when making decisions about performing the necessary medical measures [5]. A medical document (cardboard, medical History, etc.) is an information source for planning patient care and documenting the relationship between the patient and the contractor of health care and service activities. The medical dossier is intended to ensure that the documentation complies with institutional, professional or legal regulations in the field of health care. A medical document has legal significance and represents the chronological history of the disease (diagnosis, treatment, care, etc.) of each individual patient [3,4]. Medical documentation is a document that directly connects the patient with the activities performed and care for their health condition [7]. Every medical professional must know the relevant medical documents and training forms and be able to fill them out properly, clearly and legibly, with facts and reliable information. Confidentiality is a condition

that accompanies the workflow and relationships with colleagues and patients [1,2].

**Exposure:** In medical institutions, all medical and non-medical activities carried out during the treatment and diagnostic process are recorded qualitatively and quantitatively, through special reporting documents that are regulated by the relevant laws and acts of the Ministry of health. They reflect information about the health of the patient, the user of medical services. under article. 27, paragraph 1 of The Health law: "Health information is personal data related to the state of health, physical and mental development of people, as well as any other information contained in medical prescriptions, prescriptions, protocols, certificates and other medical documentation." Regulatory requirements are regulated in laws and regulations (the law on health, in regulations confirming medical standards) and internal regulatory rules, precepts and guidelines (Rules of the device, activity and internal order of the medical institution, Rules of document management circulation, orders and instructions) (Fig.1). In The Health law, all medical events are registered qualitatively and quantitatively in special accounting and reporting forms. They are mandatory and the same for all medical institutions. You must fill in clearly, accurately, legibly, and grammatically correct. Medical personnel are required to know well all forms of training that they use in their work and to conduct them in good faith.



Rice.1. Patient relationship-health services-regulatory requirements.

The creation of medical documentation is carried out in accordance with the requirements for the medical care contractor and the coverage of medical services provided. This requires a preliminary explanation to the consumer (patient) of the need to collect health information related to their condition through the point. grenade. informed consent. Informed consent sets the scope for non-medical activities that medical professionals can perform after the patient's prior consent. Medical documents that are created by the primary and subsequent, for different depending on the scope of services performed. The main medical documents created in hospital structures can be classified by their nature: normative and internally institutional, as well as General and specific:

I. 1. Normative: These are the laws, regulations, medical standards, Guidelines and regulations of the Ministry of health; and the national framework agreement on medical activities.

2. Internal institutional: rules for the organization, operation, and internal order of the hospital / and individual structures; rules for coordination between structures; rules for document flow of documentation; rules for personal data protection; rules for the activities of hospital commissions created by order of the Manager / Board of Directors;

II. **General:** 1. Medical history (MH) - a document that gives a complete picture of the development of the disease, the treatment and diagnostic process, the outcome of the disease of each patient taken for inpatient treatment. Everyone who is related to the patient should document the course of the medical activities carried out.

MH consists of several parts that give an idea of the patient (passport part-names, years, gender, physique, etc.), his condition at his admission, about the factors related to his disease-symptoms and complaints. Every day needs to be filled: Decurso Morbi (disease development). The results of all conducted studies are noted in the MH, such as study omissions attached to the MH. All medical professionals (doctors/ health professionals) who are involved in the provision of medical and diagnostic interventions should be well aware of this document, as they use it for references on appointments, research, diet, regimen, consultations, etc. responsible persons are appointed by order to maintain good order and appearance.

2. Temperature sheet-filled in for each patient and recorded three names, age, address, date of admission, day of illness, number MH. In it, it graphically notes the patient's temperature, pulse, and breathing; digital diuresis, specific gravity of urine, blood pressure, and body weight (with certain signs). The regime, diet, therapy, and Some studies are applied. Thus, the filled, temperature sheet is an important component of the MH. It serves medical professionals for reference and checking doctor's appointments.

3. Epicriz-reduced information about all data from the MH prepared at the exit, when the patient is discharged/ transferred to another structure (stage or final).

4. Medicine plate-consists of medication sheets (recipes) that are used only in the hospital. They were collected in a scroll, numbered, prosciutto, and stamped from the hospital. All medications and supplies for the Department are provided through it. This is a financial report document filled in in 2 or 3 copies. It is filled in grammatically correctly, in Latin, they are entered-compartment, date, room number and bed, three names of the patient, his age, the MH and all prescribed medications from the attending physician. Passes must be clear and legible. Special attention is paid to the dosage of drugs. A sign with the medication signed by the doctor and a specialist in the field of health (nurse/midwife).

5. The book about accepted patients (General hospital and individual structures) - is filled in the receiving and diagnostic unit and takes into account the movement of patients in structures/ departments. It contains three names of each patient, information about their age, home address, diagnosis, when they were admitted, when they were discharged, how many patients they have, and much more.

6. Report book-serves for transferring and receiving patients from one team to another. It is maintained for day and night duty. It reflects everything that happened while on duty. In it, health care professionals send names for observation of seriously ill patients, additional appointments, preparation for research, reflect changes in the condition of patients, data on their movement (reception, discharge, translation). This Book is an important document that reflects not only the condition of patients, but also the work of day and night shift specialists on duty. You must behave carefully, clearly and accurately.

7. Patient movement list-reflects changes in the number of patients per day-received, transferred, discharged, deceased, and the number of available seats. In it, accepted and discharged patients are marked with three names, room and bed numbers, a diagnosis, for those transferred – and in which Department they are transferred. The deceased are listed by three names, a diagnosis, and the exact time of death. Information is required for statistics.

8. The bypass notebook is maintained daily. Appointments for a particular patient are marked, medications, diets, and diet. Based on appointments, a healthcare professional can develop a care / midwifery plan for any patient. The notebook is modeled.

9. A notebook for manipulations and procedures-it is kept in departments, in manipulation and dressing rooms, diagnostic and Advisory offices of hospital structures. It is noted that a specific patient was committed (injections, washing, bandages).

10. Slotted sheet-represents a request from the Department to the nutritional supply unit of patients, while noting the number of patients and the number of diets. Diets are determined by the patient's condition in accordance with his illness.

**Specific:** 1. The intensive care sheet is for the seriously ill sectors and branches of intensive therapy. According to the doctor's prescription, it can be noted at certain hours (half an hour, one or two hours, etc.) vital signs (pulse, breathing, temperature, blood pressure, water balance), therapy, regime, diet. The number of infusions and secreted fluids is noted. It is stored in the repository at the MH.

2. Pre-anaesthetic consultation sheet - the anaesthetic risk class of Asa is determined (in points), through a patient questionnaire and a physical examination by a specialist doctor.

3. Anesthetic list-performed in operating structures, during surgical interventions, indicating the conduct of anesthesia, participants, used drugs and infusion solutions.

4. Preoperative epicrisis sheet - having the task to briefly present the problems that led to the need for surgical intervention, problems that increase the operational risk, its assessment and recommendations for the upcoming operation.

5. Operational Protocol-reflects in detail the performed surgical intervention-date, patient names, indications, operation progress, blood loss, complications, involved medical specialists, comments and appointments.

6. Various protocols and slides for analysis of blood, urine, sputum, etc.; x-ray studies, ultrasound studies; records-cardiographic (ECG), cardiocardiographic (nst), dopplers, etc.

7. Declaration of payment, according to the decree on the exercise of the right to access medical care of the Ministry of health, resolution 2 of March 27, 2019. for medical and other services, article 82, paragraph 1 and 3 of the health Act and the terms of their approval, use and payment, etc.

8. Informed consent for various medical and diagnostic interventions that clearly and in detail

describe the possible benefits, risks, complications and emerging risks for the patient and his condition.

9. Other: a quick notice about a communicable infection.; Birth report; perinatal death Report; death Report; Specific records and reporting forms.

Problems: 1. The problems that accompany the creation of medical documentation are directly dependent on the patient's condition, the urgency of his service, the knowledge and skills of medical specialists, the readiness of the structure to provide appropriate medical care or service, and so on.the Regulatory requirement is timely and correct for filling out medical documentation in chronological order. However, in emergency, life-saving situations, this is completely impossible, because as the efforts of all doctors are aimed at saving human life, at mastering the life-threatening condition, as well as at improving the patient's condition. Subsequent filling out of the documentation hides the risks of inaccurate and incomplete identification of the medical and diagnostic measures taken. Documentation must be correct and legible so that it can be properly understood and lead to concrete actions aimed at improving the patient's condition.

2. The introduction of the regulation year (EU) 2016/679 of 25.05.2018 from 27.04.2016-the General data protection regulation (GDP) has had an impact on the work of medical institutions, so the lack of specific recommendations for its application in the field of health has proved to be a serious deficit to this day. The European hospital and the health Federation have come up with recommendations to member States regarding the application of the rule, the most important of which is "providing hospitals and other health facilities and organizations with sector-specific advice and recommendations, as well as training of the national governing body that is necessary to demonstrate compliance with regulatory requirements"). According to the regulations, medical institutions process a certain category of data that is perceived as confidential personal data, so processing is allowed under certain rules. Patients have the right to information and consent regarding the processing of personal data: data that identifies them and contact data for the purposes of processing for which the personal data is intended, as well as the legal grounds for their processing. Users of medical activities and services should also be informed about how to exercise their individual rights: for example, how they can request that their personal data be corrected or deleted; how informed consent can be revoked; and how to file complaints. The right of a patient to "be forgotten" will create many problems related to tracking their status and condition. Data on patient records, records, etc. are stored in the structures of their creation and consumed for the purposes of statistics and other regulatory authorities. Confrontation occurs if the patient wants to be forgotten, over time, for some reason, a check is appointed through the control body, and by law, the documentation is stored for at least 50 years. (then it is destroyed-in the appropriate order / transferred to the State archive). Unlike some other sectors where the

right to be forgotten will often apply, in health care it will be difficult for the patient to have this option. There is a serious misconception that patients can tell a medical institution that they want to delete their data and make it possible. Thus, if the patient is being examined, it is necessary to constantly monitor him, so his personal data can not be simply deleted. The regulation applies to national framework contracts and their annexes, medical standards, the health act, the health insurance act, and numerous regulations. The absence of e-health and the maintenance of a huge amount of paper documentation creates additional risks for its correct and legal processing.

3. Hospitals maintain an extremely large amount of paper documentation. The real challenge is to create and implement algorithms to ensure compliance. The regulatory requirement is to draw up a list of cases with retention periods for each medical and non-medical document created on the territory of the structures of the medical institution. It guarantees and classifies documentation and determines how long it can be stored, accessed, and how it can be transferred or destroyed. It is important to organize timely digitization of medical records, such as technical implementation, in accordance with regulatory sustainability for fully electronic documents. Unstructured data (word, superiority, FDF personal data files) is a serious problem and does not guarantee security. There are almost no such documents to protect yourself in a normal window environment, unfortunately, such data remains "alive" even when the computer is damaged. It is very important to draw:

- objective risk assessment based on: 1. the nature, range, context, and purpose of processing; 2. possible risks to the rights and freedoms of individuals and their probability and severity; 3. consequences for the rights and freedoms of persons with access to specific medical information;

- internal instructions / rules / procedures/ - privacy Policy in the relevant medical institution.

It is necessary to take the problem seriously: identify employees or a team in the medical institution that will be responsible for bringing the activities of the medical institution-the administrator of personal data in accordance with the new regulatory requirements in the field of personal data protection. Must know: regulation 2016/679 (General data protection regulation), The law on the protection of personal data and regulations on its application, the guidelines and guidelines of the working group on article 29 (after 25.05.2018-the European data protection Committee) and The Commission for the protection of personal data. It is necessary to work on creating and regularly updating internal registers of personal data processing activities in a medical institution.

4. The health law lists cases where health information can only be provided to third parties by exception. These are cases where there is a threat to the health or life of other people, or it is necessary to identify the human body or to determine the cause of death. The law on health pays special attention to the right to protect personal data related to the state of

health of people. The patient has the right to have full access to health information related to them, including copies of their medical documents. At the death of a patient, his heirs and relatives by rights and by conditional line up to the fourth degree, among other things, have the right to get acquainted with his medical information, as well as to make copies of his medical documents. Violation of these obligations entails appropriate sanctions. In case of violation of any of these rights, citizens have the right to apply to the General procedure of the Commission for the protection of personal data or to claim their rights directly to the court.

5. Conscious or unconscious disclosure of facts and data about the treatment process by employees or patients themselves. The code of professional ethics regulates strict compliance with the confidentiality of information that has become available to any medical or non-medical person during treatment and diagnostic activities. Each medical profession has its own ethical standards, which it is obliged to observe when carrying out its profession. Any act that goes beyond the scope of health care provided is subject to sanctions.

6. In accordance with the law on personal data protection and the General data protection regulations, any individual who believes that their right to protect their personal data in a medical facility has been violated can file a complaint with: the hospital itself; the personal data protection Commission or other Supervisory authority. Despite the well-regulated relationship between the hospital and patients, they respect complaints to control institutions about: lack of sufficient awareness; dissatisfied with medical care

**Conclusion:** medical documentation and all the specific documents available in it give an idea of the patient's path in the medical structure, the course of the disease, and the medical and diagnostic measures carried out. Of paramount importance is the professional qualification of a medical specialist and their knowledge of how to create medical documents. Correct filling in requires responsibility, accuracy, and attitude to the workflow, since both the patient and all medical professionals are active participants in the process of providing and requiring medical and diagnostic procedures. Problems in the workplace arise because of the workload and urgency of medical care, the commitment of specialists to care for patients. It is very important that employees are trained in novelties and regulatory requirements on how to work and store medical information. It is necessary to know the organization of work, features of the working process and regulatory requirements for the preparation of medical documents at any time from the patient's stay. Timely organizational and technical measures must be taken to demonstrate compliance with regulatory requirements( General and internal institutional), regulations that will include staff training, internal audits, and updating internal rules and standards that are still in effect. One of the most important measures in the field of health care is to explain the importance of protecting confidential personal data and treating it responsibly. It is necessary to apply ethical rules and

observe good clinical practice in one when providing medical services throughout the patient's journey To and from the healing structure.

#### LITERATURE

1. Code of professional ethics for doctors in Bulgaria (caps. ISM. - DV, br. 85 since 2013.)
2. Code of professional ethics for nurses, midwives and associated medical professionals. State newspaper br.45 since June 19, 2015.
3. Health law, ed., equation. 101 from 27.12.2019
4. National framework agreement on medical activities 2020-2022.
5. Radeva M. For some legal aspects of medical documentation. Rusen University, faculty of law. Notifications of the Union of scientists-Varna 1 ' 2014 / Tom XIX.
6. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of individuals in connection with the

processing of personal data and the free movement of such data and the repeal of Directive 95/46 / EC (General data protection regulation)

7. Resolution on granting the right to access medical care. Published by the state newspaper. equation.45 since June 2, 2006. last amendment state newspaper article 29 of April 7, 2017.

#### Mailing Address:

Svetlana Radeva  
Specialized hospital of obstetrics and gynecology for active treatment „Prof. D. Stamatov”,  
bul. "Tcar Osvoboditel" № 150, Varna 9000;

Светлана Радева  
Специализированная больница акушерства и гинекологии активного лечения "Проф.д-р Д. Стаматов" ЕООД, г. Варна, бул. "Царь Освободитель" № 150

**Arutiunian Boris Armenovich**  
Assistant lecturer at the Dentistry Department  
of the Federal State Budgetary Educational Institution  
of Further Professional Education  
“Central State Medical Academy” of the Administrative Department  
of the President of the Russian Federation  
**Kozlova Marina Vladlenovna**  
Grand PhD in Medical sciences, professor,  
Head of the Dentistry Department  
of the Federal State Budgetary Educational Institution  
of Further Professional Education  
“Central State Medical Academy” of the Administrative Department  
of the President of the Russian Federation  
**Vasilev Aleksander Yurevich**  
Grand PhD in Medical sciences, professor,  
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences  
Central Research Institute of Roentgen Diagnostics LLC

#### MODERN METHOD FOR THE ASSESSMENT OF THE STRUCTURAL CHANGES IN THE MAJOR SALIVARY GLANDS

**Арутюнян Борис Арменович**  
ассистент кафедры стоматологии ФГБУ ДПО  
«Центральная государственная медицинская академия»  
УД Президента РФ  
**Козлова Марина Владленовна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой стоматологии ФГБУ ДПО  
«Центральная государственная медицинская академия»  
УД Президента РФ  
**Васильев Александр Юрьевич**  
доктор медицинских наук, профессор, член.-корр. РАН  
ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики»

#### СОВРЕМЕННЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

**Abstract.** Changes in the parenchyma and ducts of the major salivary glands in case of the Sjogren's syndrome are detected by the contrast-enhanced sialography. However, its performance requires the intraductal administration of the iodine-containing radiopaque agent, which is contraindicative for patients with the iodine allergy and is not advisable in case of the thyroid gland pathology.



In this study, the parotid salivary glands of the patients with the Sjogren's syndrome were studied using the magnetic resonance sialography, which is based on the contrast enhancement of the ductal system with natural salivary secretions, it was performed the sialometry and biopsy of the minor salivary glands. The obtained data were analyzed against each other. Similar pathological changes in the form of the fibro-fatty replacement of the glandular tissue were revealed on MR-sialograms of the parotid salivary glands and histological specimens of the minor salivary glands of the patients with the Sjogren's syndrome.

*Key words: magnetic resonance sialography, parotid salivary glands, minor salivary glands, Sjogren's syndrome.*

## Introduction

Sjogren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease characterized by the lymphocytic infiltration of the salivary and lacrimal exocrine glands, leading to the development of xerostomia and xerophthalmia [1, 4].

According to the literature, among all non-tumor pathologies of the major salivary glands, the prevalence rate of SS is 0.1 to 3.3% with the disease incidence of 5–25% in patients with systemic diseases of the connective tissue, and 50–75% in patients with the autoimmune abnormalities in the liver and thyroid gland [1, 2].

The clinical dental signs of SS are divided into two groups, the main signs are associated with the changes that occur with the involvement of organs, they include the xerostomia, abnormal salivary glands, development of the parenchymatous parotitis. The additional signs include: the multiple cervical caries, dry vermilion transitional zone, angular cheilosis, stomatitis of different etiologies, enlarged regional lymph nodes [3].

According to the classification criteria for SS proposed by the American-European Consensus Group in 2002, the diagnosis is established based on the clinical manifestations, serological and radiological studies, as well as Schirmer test, sialometry and biopsy of the minor salivary glands (MSG) [4].

The main methods for the detection of changes in the glandular tissue in case of the Sjogren's syndrome are biopsy of MSG and sialography of the parotid salivary glands (PSG) [12].

The destructive diseases that develop in the ductal system and the parenchyma of PSG are usually revealed by the sialography and manifested in the indistinct injection of the ducts (symptom of the high permeability) and the presence of the multiple round-shaped cavities in the parenchyma filled with the radiopaque agent with a diameter of more than 1 mm [5, 6, 7, 8].

However, taking into consideration that its performance requires the intraductal administration of the iodine-containing contrast agent, this method is contraindicative for the patients with the iodine allergy and is not advisable in case of the thyroid gland pathology. The ducts obstructions can also stand in the way of the sialography [4, 9].

In such cases, the non-invasive method used is the ultrasound examination of the salivary glands. The main diagnostic criterion of the SS during the ultrasound examination is the heterogeneity of the parenchyma. It manifests itself as the hypoechogenic areas surrounded by the hypoechogenic line or spot that is similar to the meshed image [10]. At the same time,

this symptom-complex can correspond to both the cluster of the lymphoid cells and microfocal lymphomas, and can be misinterpreted [11].

The pathological changes of the PSG in the form of the presence and distribution of fibrous and adipose tissue can be revealed by the magnetic resonance imaging (MRI). This is a method without radiation exposure that can also be used during the aggravation of the sialadenitis. Most commonly, it is performed according to the traditional method using the devices with a capacity of 1.0 Tesla and 1.5 Tesla. Using the CT native images, the structure of the parenchyma is assessed, and the ductal system is not visible [2].

The foreign literature describes few examples of the use of the magnetic resonance sialography (MR sialography) for the diagnosis of the salivary glands diseases. It is based on the principle of the magnetic resonance hydrography and is applicable to the non-invasive techniques, which does not require the administration of the iodine-containing agent, since the contrast enhancement of the ducts is effected on account of the presence of their own salivary secretions [2, 9, 12, 0].

The necessary step of the SS diagnosis confirmation is the morphological examination of MSG. The pathognomonic evidence of the disease is the lymphocytic and plasma cell infiltration, which, according to the degree of the disease progression, has the destructive effect on the ducts and acinar tissue [3, 5, 6, 7, 8]. In his study, Iu.M. Gitikhmaev (2018) determined the morphological features of MSG and major salivary glands in case of different sialadenoses and somatic diseases and revealed the similar changes [13, 14].

**Study objective:** to provide evidence for the effectiveness of the magnetic resonance sialography in the diagnosis of the Sjogren's syndrome.

## Materials and methods

30 patients with the diagnosed Sjogren's syndrome, aged 50 to 75 years, were under examination and medical treatment at the FSBSI "Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova". To confirm the diagnosis (perform the private and special methods of investigation), the patients were referred to the Dentistry Department of the Federal State Budgetary Institution "Central State Medical Academy" of the Administrative Department of the President of the Russian Federation.

The inclusion criteria were the patients with the diagnosed Sjogren's syndrome.

The exclusion criteria were the patients with the cardiac pacemakers, metal implants, sialodenoconuses and claustrophobia.

30 patients with the Sjogren's syndrome, depending on the stage of the disease, were divided into several groups:

I group – 17 patients with the clinically apparent disease;

II group - 13 patients with the advanced disease.

The control group included 12 patients without the salivary glands pathology.

For all subjects it was used the general, private and special methods of investigation for the diagnosis of the Sjogren's syndrome.

The sialometry was performed using the Lashley-Iushchenko-Krasnogorskii cup, which was installed on the mouth of the duct of the parotid salivary gland, then, after the first drop of saliva appeared, the salivary discharge was stimulated for 5 minutes using 2% ascorbic acid solution, and the obtained secretions was collected into the graduated test tube.

The magnetic resonance sialography was performed at the Department of the Roentgen Diagnostics and Tomography of the Federal State Budgetary Institution “Central State Medical Academy” of the Administrative Department of the President of the Russian Federation using the 3.0T GE Signa MRI scanner.

Two hours before the start of the study, the patients were asked not to take food. First, the mouth of the excretory duct of the PSG was examined with a bougie with the subsequent obturation using the disposable plastic probe. After that, the salivary discharge was stimulated for 15 minutes with a 2% ascorbic acid solution. Then, the head and neck regions were scanned in three projections (axial (Ax), coronal (Cor) and sagittal (Sag)) on a series of T1-, T2-weighted tomograms and T2- with fat suppression and in FIESTA mode. The slice thickness was 1-5 mm.

The degree of duct imaging on the MR-sialograms depended on the amount of the saliva produced in them. For the calculation of the fluid volume in the ductal system it was used the formula for the calculation of the volume in the cylindrical vessel ( $Vm^3$ ). Since the ducts on MR-sialograms were visible due to the presence of the natural secretions in them, the volume of the vessel (duct) and the fluid in them were the same.

To determine the volume of a vessel, it is necessary to measure its length and radius, which value should be constant. Taking into consideration that the ductal system of the parotid salivary glands at the different sections had the different diameters, the volume of the duct section with the same radius was determined as an initial matter. For this purpose, it was measured the length of the duct fragment ( $\Delta Xi$ ) in the sagittal projection and its radius ( $r^2$ ) over this length in the coronal projection.

The volume of the duct section ( $\Delta Vi$ ) was calculated using the following formula:

$$\Delta Vi = \pi r^2 \times \Delta Xi, \text{ where}$$

$\Delta Vi$  - is the volume of the duct section with the same radius;

$r^2$  - is the radius of the duct;

$\Delta Xi$  - is the length of the duct section.

Then the volume of the duct sections ( $\Delta Vi$ ) was added together and the total volume of the vessel  $V_i$  ( $m^3$ ) was obtained:

$$V_i = \Delta Vi_1 + \Delta Vi_2 + \Delta Vi_3$$

The obtained data were converted into milliliters ( $V_{ml}$ ) that corresponded to the volume of fluid in the duct.

During the biopsy of the minor salivary gland from the lower lip, under the infiltration anesthesia, it was performed the longitudinal section in the mucous membrane of the lower lip, the minor salivary gland was isolated and removed using the hemostatic “mosquito” forceps, and the wound was sutured with the interrupted stitches. The biopsic material, according to the standard practice, was fixed in the 10% neutral buffered formaline; and then for the preparation of the histological specimens it was sent to the FSBSI “Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova”. The specimens were stained using the hematoxylin-eosin technique.

When interpreting the results of the histologic examination of the minor salivary glands, the presence of lymphoid infiltration, fibrous and fatty replacement of glandular tissue was assessed.

#### Study findings

During examination of the patients of the control group, the PSG were not palpated, the oral mucosa was pale pink, moderately moist. From the mouths of the excretory ducts of the PSG during kneading, a clean, clear secret was excreted. The sialometry results were within the normal range of  $3.88 \pm 0.93$  ml.

On the MR-sialograms, the glandular part of the PSG was distinctly visible and was without pathological changes with a homogeneous structure and even clear contours. The ductal system along its entire length was filled with naturally produced secretions, therefore, the main duct and ducts of the first and second orders had clear, even contours. The secretions volume in them on the MR-sialogram was  $2.18 \pm 0.3$  ml.

The histological specimen of the undamaged MSG was represented by acini with the excretory ducts, which form lobules, separated by thin interlayers of the connective tissue - stroma.

The patients with the SS complained of the dry mouth, the inability to chew food without prewetting it with water, a periodic bilateral enlargement of the parotid salivary glands, dry eyes, painful joints. According to the anamnesis, 70% of the patients had the underlying rheumatoid arthritis, 26.7% of them had the autoimmune thyroiditis, and 3.3% of the patients had the systemic scleroderma.

During the clinical examination, the PSG were enlarged, painless in palpation, it was noted the dryness and hyperemia of the oral mucosa, small amount of the free saliva, and multiple non-carious cervical lesions of the hard tooth tissues were determined.

In the I group patients with the clinically apparent stage of the SS the secretion, the secretory function of the major salivary glands was reduced 2.9 times compared with the control group, the results of the

sialometry corresponded to the II degree of xerostomia and were  $1.3 \pm 0.34$  ml ( $p < 0.01$ ).

On MRI-sialograms of the PSG, the interstitial-fibrotic changes with the fatty involution were noted. Due to this, the structure of the parenchyma was heterogeneous. The main duct was visible prior to bifurcation and was uniformly filled with the parotid saliva along its entire length. The ducts of the I, II and III orders were not viewed due to the suppression of the secretory activity. The measurement of the PSG saliva volume (V ml) on the MR-sialogram showed its 3.6-fold decrease in comparison with the control group with the volume of up to  $0.6 \pm 0.15$  ml ( $p < 0.01$ ).

On the histological specimens of the MSG it was noted the significant diffuse lymphoid infiltration of the parenchyma and stroma, cluster of more than 50 lymphoid cells in  $4 \text{ mm}^2$  of the salivary gland surface, as well as the periductal lymphoid infiltration. There was a moderate interlobular fibrosis and fatty replacement of the parenchyma. The specimens were stained using the hematoxylin-eosin technique, a - x150, b - x250.

In the II group of patients of with the advanced stage of the SS, the results of the sialometry showed a rapid suppression of the secretory activity of PSG by 7.8 times compared with the control group and amounted to  $0.5 \pm 0.17$  ml ( $p < 0.01$ ) that corresponds to the III degree of xerostomy.

When analyzing the data of MR-sialograms of the patients with the advanced stage of the SS, the parenchyma was not homogeneous, with a diffuse cellular structure, it was noted the significant fibro-fatty replacement of the parenchyma. Due to the rapid decrease in the secretory function, the ductal system was viewed only fragmentarily. The measurement of the secretion volume (V ml) of the PSG on the MR-sialograms also showed the significant function decrease by 7.3 times in comparison with the control group, the secretion was  $0.3 \pm 0.13$  ml ( $p < 0.01$ ).

On histological specimens of the MSG, similarly to the data of the obtained MR-sialograms, there was the significant fibrous degeneration of the glandular tissue of the MSG, it was noted the lobular dysmorphology of the organ, the number of acini was sharply reduced, the excretory ducts were enlarged. It was observed the moderate lymphoid infiltration in the stroma and parenchyma, cluster of more than 50 lymphoid cells in  $4 \text{ mm}^2$  of the salivary gland surface. The specimens were stained using the hematoxylin-eosin technique, a - x150, b - x250.

### Conclusion

The imaging of the ductal system of the PSG on the MR-sialograms was achieved by the contrast enhancement by the own saliva, it allowed us to evaluate the architectonics of the ducts, and at the same time to assess the functional activity. When analyzing the tomograms and sialometry data, it was established an evidential connection between the level of the PSG salivary discharge and the degree of imaging of the ductal system structure. By comparison of the average values, the calculation of Student's t-test showed that

the differences are statistically significant in all study groups,  $p < 0.01$ .

The similar pathological changes in the form of fibrous-fatty replacement of the glandular tissue, which were more significant by the degree of the disease severity, were revealed on the MR-sialograms of the PSG and histological specimens of the MSG of the patients with SS.

As can be seen from the above, the represented data prove that MR-sialography is the effective method of the SS diagnostic with the ability to evaluate the secretory function of the PSG.

### Findings

1. MR-sialography can detect typical changes in the parotid salivary glands that are specifically attributed to the Sjogren's syndrome in the form of fibro-fatty replacement of the organ, and at the same time evaluate the secretory function by the contrast enhancement of the ducts by their own secretions, thereby replacing the multiple-stage diagnosis.

2. The changes that occur in case of the Sjogren's syndrome in the parotid salivary glands on the MR-sialograms and in the small salivary glands on the histological specimens are similar. On the MR-sialograms it was revealed the fibrocystic-fatty replacement of the organ, on the histological specimens - fibrosis and fatty degeneration of the gland with the lobular dysmorphology, lymphoid infiltration of the stroma and parenchyma.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was performed without sponsorship.

### References

- Васильев, В. И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена // Русский Медицинский Журнал. – 2008. – №10. – С. 638-648. [Vasiliev, V. I. Clinic, diagnostics and differential diagnosis of Sjogren's disease // Russian Medical Journal. - 2008. - №. 10. - P. 638-648. In Russian]
- Yan-De Ren, Xiang-Rong Li, Jing Zhang, Li-Ling Long, Wei-Xiong Li, Yao-Qi Han. Conventional MRI techniques combined with MR sialography on T2-3D-DRIVE in Sjögren syndrome // International Journal of Clinical and Experimental Medicine – 2015. V. 8. №3. – P. 3974-3982.
- Симонова, М. В. Поражение слюнных желез при синдроме и болезни Шегрена. Диагноз. Дифференциальный диагноз: практические рекомендации для врачей-стоматологов // М. В., Симонова, С. Г. Раденска-Лоповок. – Москва: б.и., 2010. –149 с.
- Vitali, C. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. / Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R., Moutsopoulos H. M, Alexander E. L, Carsons S. E, et al. // Ann Rheum Dis. – 2002. – V. 61. – P. 554-558.

Афанасьев, В. В. Классификация заболеваний и повреждение слюнных желез // *Стоматология*. – 2010. – № 1. – С. 63-65. [Afanasiev, V. V. Classification of diseases and damage to the salivary glands // *Dentistry*. – 2010. – N.1. – P. 63-65. In Russian].

Афанасьев В. В. Абдусаламов М.Р. Заболевания, травмы, пороки развития слюнных желез: атлас // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 240. [Afanasiev V. V. Abdusalamov M. R. Diseases, injuries, malformations of the salivary glands: Atlas // М.: GEOTAR-Media. - 2016. - P. 240. In Russian].

Васильев, В. И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена // *Русский Медицинский Журнал*. – 2008. – №10. – С. 638-648. [Vasiliev, V. I. Clinic, diagnostics and differential diagnosis of Sjogren's disease // *Russian Medical Journal*. - 2008. – №. 10. – P. 638-648. In Russian].

Васильев, В. И. и др. Современные подходы к использованию глюкокортикоидных и цитотоксических препаратов при болезни Шегрена // *Современная ревматология*. – 2008. – № 2. – С. 39–56. [Vasiliev, V. I. and others. Modern approaches to the use of glucocorticoid and cytotoxic drugs in Sjogren's disease // *Modern rheumatology*. - 2008. - № 2. - P. 39-56. In Russian].

Nezahat Karaca Erdoğan, Canan Altay, Nesibe Özenler, Tuğba Bozkurt, Engin Uluç, Berna Dirim Mete, İsmail Özdemir. Magnetic Resonance Sialography Findings of Submandibular Ducts Imaging // *Biomed Research International*. – 2013. – P. 1-6. doi: 10.1155/2013/417052.

Fadhil Saied, Monika Włodkowska-Korytkowska, Maria Maślińska, Brygida Kwiatkowska, and al. The usefulness of ultrasound in the diagnostics of Sjögren's syndrome // *J Ultrason*. – 2013. – V.13. №53. – P. 202–211. doi: 10.15557/JoU.2013.0020.

Козлова, М. В. И др. Совершенствование лучевых методов диагностики заболеваний больших слюнных желез // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2017. – №3. – С. 19-23. [Kozlova, M. V. and others. Improvement of radiation

methods for diagnostics of diseases of the large salivary glands // *The Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. – 2017. – №. 3. – P. 19-23. In Russian].

Raija K. Niemelä, Eija Pääkkö, Ilkka Suramo, Raija Takalo, Markku Hakala. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjögren's syndrome. *Care & Research*. – 2001. – V.45. №6. – С. 512-518 doi: 10.1002/1529-0131

Гитихмаев Ю.М. и др. Результаты морфологического исследования малых слюнных желез у больных с различной патологией сердечно-сосудистой системы // *Российский стоматологический журнал*.- 2015. – Т. 19. – № 1.- С. 31-34 [Gitikhmaev Yu. M. and others. Results of morphological study of small salivary glands in patients with various diseases of the cardiovascular system // *Russian dental journal*.- 2015. - Vol. 19. - No. 1. - P. 31-34.-Russian dental journal. – 2015. – V. 19. №. 1. – P. 31-34. In Russian].

Гитихмаев. Ю.М. и др. Морфологические особенности воспалительных и реактивно-дистрофических поражений малых слюнных желез у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Российский стоматологический журнал*. – 2018. – Т. 22.- № 2. – С.79-82. [Yu. M. et al. Morphological features of inflammatory and reactive-dystrophic lesions of the small salivary glands in patients with diseases of the gastrointestinal tract // *Russian dental journal* – 2018. – V. 22. №. 2 – P. 79-82. In Russian].

Арутюнян Б.А. и др. Магнитно-резонансная сialogрафия -альтернативный метод исследования заболеваний околоушных слюнных желез // *Медицинский вестник Северного кавказа*. – 2019. – Т. 14. №1.1 – С.100-103. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14061> [Arutiunian B. A., et al. // Magnetic resonance sialography alternative method for the study of diseases of the parotid salivary glands. *Medical news of north caucasus*. – 2019. – V.14.№ 1.1). – P. 100-103. DOI– <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14061>. In Russian.]

**Баймаганбетова А.С., Абдурахманов Б.А., Арыбжанов Д.Т.**  
АО «Южно-Казахстанская Медицинская Академия»,  
Шымкент, Национальный научный онкологический центр,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

## МЕСТО ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ КАК ЭФФЕКТИВНОГО И ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме.** В статье представлены материалы обзора литературы об интервенционном и современном методе лечения миомы матки - эмболизации маточных артерий (ЭМА). Детально изложены методика проведения операции, результаты различных клиник Республики Казахстан. Низкий риск осложнений и эффективность является преимуществом ЭМА, а также сохраняется матка. Лечебный эффект распространяется на все миоматозные узлы. Данная методика является малоинвазивной высокотехнологичной эндоваскулярной операцией, не требующей эндотрахеального наркоза и постоперационного наблюдения в реанимационном отделении.

*Ключевые слова:* миома матки, лечение, эмболизация, артерия.

По данным доступной медицинской литературы, распространенность миомы матки колеблется в широких пределах — заболевание выявляется у 15% женщин старше 30 лет, у 50% женщин старше 35 лет и гораздо чаще у женщин в старших возрастных группах (Адамян Л. В. и соавт., 2012) [1]. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению частоты развития миомы у женщин в молодом возрасте. Несмотря на то, что миома матки — самая распространенная доброкачественная опухоль и относительно длительно наблюдаемая, существует мало данных, относящихся к биологии лейомиомы, и недостаточное количество доказательств, подтверждающих современные стратегии лечения миомы матки [1, 2, 5]. Жалобы у пациенток с миомой матки следующие: кровотечение (чаще по типу меноррагий), боль внизу живота и в поясничной области, сдавление соседних органов, вследствие чего развиваются дизурические явления (частое мочеиспускание, в т. ч. никтурия, иногда — гидронефротическая трансформация почек), нарушение работы кишечника (констипация) и, как результат, значительное снижение качества жизни пациенток [3].

Наиболее распространенным методом лечения миомы матки считается хирургический — гистерэктомия (ГЭ). Среди оперируемых 24–26,8% составляют женщины репродуктивного возраста. От 60 до 90% всех оперативных вмешательств у женщин репродуктивного периода с миомой матки составляют радикальные операции, приводящие не только к потере репродуктивной и менструальной функций, но и к выраженным вегетососудистым и психоэмоциональным нарушениям [4, 5].

Вариантами органосохраняющего лечения являются миомэктомия и медикаментозная терапия. Но по разным причинам сочетанная соматическая патология является противопоказанием для применения перечисленных выше методик [6].

Эмболизации маточных артерий (ЭМА) как альтернатива ГЭ доказала свою эффективность, малоинвазивность и низкий риск осложнений при лечении женщин с миомой матки, однако эффекты ЭМА недостаточно изучены [7, 8]. Подход к лечению каждой миомы матки методом ЭМА должен быть индивидуальным. Учитываются симптомы миомы матки, расположение, локализация узлов, кровоснабжение, заинтересованность пациентки в сохранении матки и репродуктивной функции [9, 10].

Миома матки больших размеров может стать причиной давления на мочевой пузырь, увеличивая частоту мочеиспусканий, может представлять собой косметические проблемы. При субмукозном расположении миом и деформации ими полости матки миомы могут быть причиной кровотечений и бесплодия [14]. Существует ограниченное число научных статей, в которых проведен анализ особенностей миом (например, расположение и характер перфузии), влияющих на клинические исходы после ЭМА [15–17]. По мнению А. Л. Тихомирова, технически выполнить ЭМА возможно при любом виде миомы матки, однако у данного метода существует ниша, обусловленная клинической целесообразностью [18]. Так, процедура эмболизации не рекомендуется при размерах миом, соответствующих размерам матки при 20–25 нед. беременности и более, поскольку в этом случае эффект от эмболизации будет неудовлетворительным. Однако при отсутствии условий для выполнения реконструктивно-пластических операций, а также при желании пациентки сохранить матку и реализовать репродуктивную функцию возможно использование метода ЭМА, в т. ч. как первого этапа двухэтапного комплексного лечения [19]. Мало данных, объясняющих, почему до 20–25% пациенток имеют неоптимальный клинический результат, несмотря на эффективную процедуру ЭМА [20–22]. В работе S. S. Toor et al. при оценке неудачных клинических исходов после ЭМА во

внимание принимался только один доминирующий узел, а не общий объем матки (одиночная миома — нечастый случай) [23]. В целом уменьшение общего объема миомы после эмболизации меньше у пациенток с недостаточным клиническим улучшением.

Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения, операции сопряжены с неизбежными осложнениями как вследствие самого вмешательства (травмы мочевого пузыря, ранение мочеточников, сосудов, раневая инфекция, кровопотеря, спаечный процесс), так и общего обезболивания, особенно у пациенток с сочетанной соматической патологией [4, 8, 10]. Имеются также данные о высокой частоте рецидивов миомы (15-20%) и симптоматики (30-40%) после консервативной миомэктомии [9, 11]. Важно отметить, что такие хирургические методы лечения, как гистерэктомия и миомэктомия, также не лишены серьезных недостатков. В частности, для большинства женщин с нереализованной репродуктивной функцией удаление матки приводит к потере возможности иметь детей, что является тяжелой психологической травмой [13]. Отрицательной особенностью гистерэктомии является высокая вероятность развития постгистерэктомического синдрома. Для молодых пациенток с миомой матки, гистерэктомия, является вмешательством, значительно снижающим качество жизни и приводящим к потере детородной функции.

В связи с вышесказанным, эмболизации маточных артерий (ЭМА) как альтернатива операции гистерэктомии (ГЭ) доказала свою эффективность, малоинвазивность и низкий риск осложнений при лечении женщин с миомой матки, однако эффекты ЭМА недостаточно изучены [7, 8]. Подход к лечению каждой миомы матки методом ЭМА должен быть индивидуальным. Учитываются

симптомы миомы матки, расположение, локализация узлов, кровоснабжение, заинтересованность пациентки в сохранении матки и репродуктивной функции [4, 9, 10].

ЭМА как методика впервые в гинекологической практике начала использоваться с 1970 г. когда S. Smith применил ее с целью остановки кровотечения в послеоперационном периоде. Однако первое сообщение в литературе об ЭМА было сделано J. Oliver и соавт. только в 1979 году, с этого момента ЭМА с успехом применяется при неэффективности консервативных мероприятий для остановки кровотечений, возникших в послеродовом периоде, при пузырьном заносе, после оперативного лечения (кесарево сечение, гистерэктомия, миомэктомия) [1,4,5]. В республике Казахстан эмболизация маточных артерий были проведены в 80-х годах 20 века в стенах АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, далее методика особо не применялась. И только в начале 2000-х годов, широко начиная с 2005-2012г.г. в различных клиниках Казахстана.

Методика проведения ЭМА при миоме матки включает в себя ряд общих последовательных этапов: подготовку больной, обработку операционного поля, местную анестезию, пункцию и катетеризацию сосуда (артерии), ангиографию (для подтверждения правильного внутрисосудистого положения катетера в просвете артерии), традиционную тазовую ангиографию, селективную катетеризацию и ангиографию маточных артерий, непосредственно катетерную ЭМА (частицы ПВА, гемостатической губки, РУА, гидрогель, акриловые микросферы), контрольную ангиографию, удаление катетера из артерии, гемостаз (рис. 1 схематично). ЭМА выполняется в условиях рентгеноперационной, под местной анестезией с использованием седативных средств.

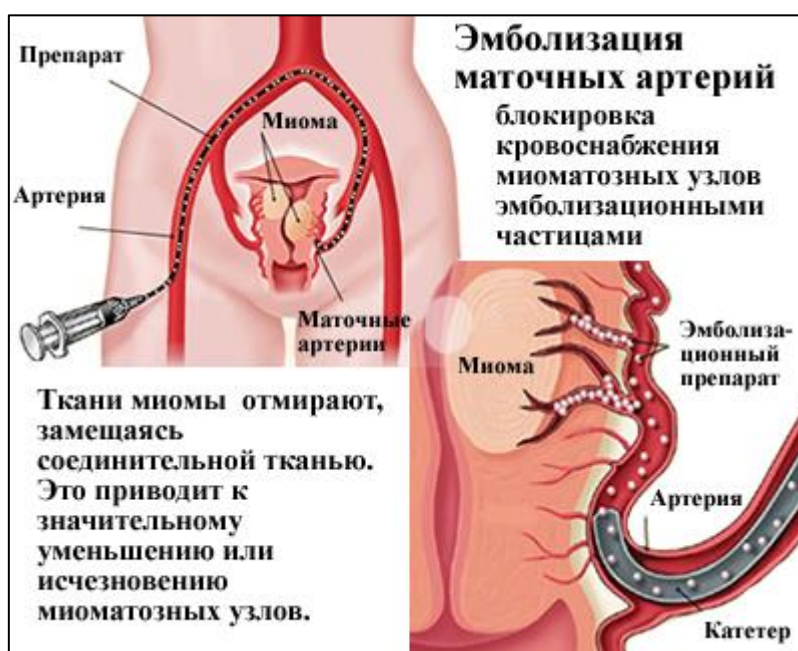


Рис. 1. Методика трансартериальной, селективной эмболизации маточной артерии (схема).

Анализ публикаций разных периодов (2006-2015г.г.) в Казахстане показал, что в Казахстане также применяется метод ЭМА как метод лечения миомы матки, кровотечений и их профилактика при различных патологиях, в том числе при лечении злокачественных заболеваний. В ННЦХ им. А.Н. Сызганова ЭМА для лечения миомы матки проводится с 2006 года и к 2011 году было прооперировано 147 женщин. Поцелуев Д.Д., Алдангарова Г.А. и соавт., провели анализ результатов лечения этих женщин в течение 3-6-12 месяцев и пришли к выводу, что через 3 и 6 месяцев объем миоматозных узлов уменьшился на 32% и 59% соответственно. Через 12 месяцев у 4 наступила беременность. У 143 женщин через 12 месяцев объема узлов уменьшился на 78-82 %. Временные нарушения менструального цикла по типу олиго- и опсоменореи в первые 3-4 месяца отмечались у 3 (2,1%) женщин в возрасте 45-47 лет. За первый год наблюдения устранения симптомов мено- и метроррагий отмечены у 98,7% пациенток, исчезновение симптомов сдавления смежных органов у всех больных, перенесших ЭМА [2]. Тажибаев Д.М., Абишев Б.Х., на базе Национального Научного центра Материнства и Детства г.Астана, провели исследование с участием 156 женщин, прошедших процедуру ЭМА. Было выявлено, что динамическое уменьшение размеров миоматозных узлов в сроки от 1 месяца до 1-го года составляет 70,8-72,7%, а объема матки до 55% , что коррелирует с данными других авторов. Оценка результатов эффективности ЭМА при субмукозной локализации узлов также проводилась в КГМУ проф.Алиакпаровым М.Т., Тажибаевым Д.М. и др. В результате исследования из 21 женщины репродуктивного возраста у 10 произошла самостоятельная экспульсия субмукозных узлов, у 3 женщин выполнено удаление частично рождающихся узлов и у 8 субмукозные узлы подверглись миолизису. Экспульсия узлов происходила в сроки до 12 месяцев [3]. Коркан А.И., Касенова Д.А., сравнивавшие функцию яичников по УЗИ у женщин после ЭМА и хирургического (гистерэктомия, миомэктомия), сделали вывод, что эмболизация маточных артерий не приводит к нарушению функции яичников и, соответственно, угнетению репродуктивной функции женщины [2].

Экспульсия субмукозных узлов, по данным И. И. Гришина, наблюдалась во время очередной менструации (у 24 из 39 пациенток), это связано с усилением сократительной активности миометрия и дополнительной физиологической ишемизацией тканей. Несмотря на большие размеры экспульсированных узлов, они беспрепятственно проходили через цервикальный канал за счет их значительного размягчения и превращения в детрит. Еще 15 пациенткам потребовались госпитализация и проведение трансцервикальной миомэктомии через 1-4 мес. У данного контингента размеры узлов были 8-12 см, они были

интрамуральными. Это потребовало разрушения узла и эвакуации его масс через цервикальный канал [20].

Другое проспективное исследование доказало, что ЭМА вызывает уменьшение объема матки на 37%, субсерозной миомы — на 33% через 3 мес. после процедуры. Также авторы отметили отсутствие каких-либо осложнений после эмболизации и сделали вывод об эффективности и безопасности использования данного метода при лечении пациенток с субсерозным расположением узлов [29].

В исследовании N. Naguib et al. при изучении изменений объема миом матки после ЭМА и связи этих изменений с первоначальным объемом опухоли и расположением внутри матки через 3 мес. и 1 год авторы пришли к заключению, что локализация миомы имеет важное значение в последующем изменении объема опухоли, а начальный объем миомы играет второстепенную роль, необходимы дальнейшие исследования множественных миом с подслизистым расположением узлов [25]. При оценке эффективности и безопасности после ЭМА у женщин с большими фиброзными опухолями Н. J. Choi et al. выявили сопоставимость результатов после ЭМА при больших и небольших миомах без повышенного риска серьезных осложнений. Также авторы отметили, что размер опухоли не может быть ключевым фактором при прогнозировании успешных результатов ЭМА [26].

Результаты многоцентрового исследования «The Ontario Multicenter Trial» показали, что после проведения эмболизации у женщин с миомой матки показатели течения беременности и послеродового развития новорожденных, значительно выше, чем у женщин, без ЭМА. Из 555 пациенток, после выполненной эмболизации, средний возраст 43 года (18-59 лет), у 21 наступила беременность, средний возраст 34 года (27-42 года), у 13 из них беременность наступила впервые, у 3 беременность наступила дважды. Всего отмечено 24 беременности, 1 - путем искусственного оплодотворения. Наблюдалось 4 случая самопроизвольного аборта (выкидыша) и 2 случая прерывания беременности. Из 18 новорожденных 14 родились в срок, 4 - преждевременно. В 9 случаях роды произошли через естественные родовые пути, в 9 - путем кесарева сечения.

Оценивая результаты ЭМА, нами использованы следующие критерии: технические (успешная эмболизация), клинические (уменьшение симптоматики заболевания), радиологические (редукция размеров матки и узлов), индивидуальные (субъективная оценка состояния пациентки). Применение новых высокотехнологичных инструментов и опыт оперирующего хирурга, которые косвенно влияют на успех хирургического лечения. Результаты операции оценивались через 3 и 6 мес., с помощью УЗИ, МРТ и объективного осмотра пациенток.

По данным И. И. Гришина, после ЭМА изменяется качество жизни пациентов с миомой матки. Наиболее быстрый темп редукции клинической симптоматики был отмечен в отношении менометроррагии. Длительность менструаций у 86,5% женщин существенно уменьшилась уже ко 2-му мес. после операции. У 8,9% пациенток нормализация менструального цикла произошла через 3 мес. после ЭМА. Исчезновение симптомов сдавления органов малого таза, хронических тазовых болей происходило в течение 6–12 мес. после ЭМА [4, 22]. При оценке сексуальной функции выраженность сексуальных изменений у пациенток после ГЭ была значительно выше по сравнению с таковой у пациенток после ЭМА [4, 22]. Через 5 лет у пациенток после ЭМА отмечалось улучшение по всем шкалам, характеризующим физический, психический компоненты здоровья и, соответственно, качество жизни в целом. В группе пациенток после ГЭ также наблюдалось улучшение по всем показателям качества жизни, при этом существенно — по показателю эмоционального состояния [22].

Таким образом, в настоящее время ЭМА прочно заняла свою нишу в лечении пациенток с миомой матки. Эффективность данной операции в лечении миомы матки не вызывает сомнений, что способствует ее широкому распространению в мире. Данная методика позволяет добиться уменьшения симптомов миомы матки, таких как кровотечение, сдавление смежных органов у 85–90% пациенток. Хорошая переносимость, минимальные сроки госпитализации в стационаре. Низкий риск осложнений и эффективность способствует широкому распространению данной операции. К преимуществам ЭМА также относится и сохранение матки, а лечебный эффект распространяется на все миоматозные узлы. А также, данная методика является малоинвазивной высокотехнологичной эндоваскулярной операцией, не требующей эндотрахеального наркоза и постоперационного наблюдения в реанимационном отделении, что значительно снижает финансовые затраты на лечение.

### Литература

1. Адамян Л. В. и соавт. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. Национальное руководство. 2012;6–35.
2. Алдангарова Г.А., Поцелуев Д.Д., Степанова О.А., Китуев Б.Б., Поцелуева О.Д. Опыт выполнения эмболизации маточных артерий у женщин с миомой матки//Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. - 2011. - № 1,2,3. - С. 192-194.
3. Алиакпаров М. Т., Абишев Б. Х., Кожамуратова А. М., Питель Е. С., Тажибаев Д. М., Жаксылыкова Ж. С. Результаты эмболизации.
4. Гришин И.И., Рощина В.А., Каусева О.И., Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный

подход в современных реалиях/РМЖ. Мать и дитя №2, 2018, С.. 169-172.

5. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки: проблемы патогенеза патогенетической терапии. 3-е изд. ЭЛБИ-СПб. 2003:236.

6. Van der Kooij S. M., Bipat S., Hehenkamp W. J.K. et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011;103:112–115. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.016.

7. Долецкая Д. В., Ботвин М. А., Побединский Н. М. и др. Оценка качества жизни у больных миомой матки после различных видов хирургического лечения. Акушерство и гинекология. 2006;(1):10–13.

8. Scheurig-Muenkler C., Koesters C., Powerski J. et al. Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2013;24(6):765–771. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.02.018.

9. Коков Л. С., Самойлова Т. Е., Ситкин И. И., Цыганков В. Н., А.И. и др. Динамика редукции миоматозных узлов в зависимости от их локализации у пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий по поводу миомы матки. Радиология: материалы конференции. 2006;235.

10. Бреусенко В. Г., Краснова И. А., Капранов С. А. и др. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки. Акушерство и гинекология. 2006;(3):26–30.

11. Bradley L. D. Uterine fibroid embolization: a viable alternative to hysterectomy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009;201(2):127–135. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.01.031.

12. Tahlan A., Nanda A., Mohan H. Uterine adenomyoma: a clinicopathologic review of 26 cases and a review of the literature. Int. J. Gynecol. Pathol. 2006;25(4):361–365. DOI: 10.1097/01.pgp.0000209570.08716.b3.

13. Bernardo A., Gomes M. T., Castro R. A. et al. Impact of the myoma arterial embolization by uterine volume, diameter myoma greater and in the ovarian function. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2011;33(8):201–206.

14. Isonishi S., Coleman R. L., Hirama M. et al. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization. Am J. Obstet Gynecol. 2008;198(3):270. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.026.

15. Redecha M. Jr., Holoman K., Javorka V. et al. Myoma expulsion after uterine embolization. Arch. Gynecol. Obstet. 2009;280(6):1023–1024. DOI: 10.1007/s00404-009-1048-6.

16. Dewdney S. B., Mani N. B., Zuckerman D. A. et al. Uteroenteric fistula after uterine artery embolization. Obstet. Gynecol. 2011;118(2):434–436. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821082a3.

17. Vural B., Ozkan S., Ciftçi E. et al. Spontaneous vaginal expulsion of an infected necrotic



- cervical fibroid through a cervical fistula after uterine artery embolization: a case report. *J. Reprod. Med.* 2007;52(6):563–566.
18. Walker W. J., M. J. Bratby. Magnetic resonance imaging (MRI) analysis of fibroid location in women achieving pregnancy after uterine artery embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2007;30(5):876–881. DOI: 10.1007/s00270-007-9118-2.
19. Toor S. S., Tan K. T., Simons M. E. et al. Clinical Failure after Uterine Artery Embolization: Evaluation of Patient and MR Imaging Characteristics. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2008;19(5):662–667. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.12.454.
20. Al-Fozan H., Tulandi T. Factors affecting early surgical intervention after uterine artery embolization. *Obstet. Gynecol.* 2002;57(12):810–815. DOI: 10.1097/01.OGX.0000040427.23658.1D.
21. Smeets A. J., Nijenhuis R. J., Boekkooi P. F. et al. Safety and effectiveness of uterine artery embolization in patients with pedunculated fibroids. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2009;20(9):1172–1175. DOI:10.1016/j.jvir.2009.06.002.
22. Гришин И. И. Эмболизация маточных артерий — постэмболизационный синдром. Тактика ведения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2007.
23. Hickey M., Hammond I. What is the place of uterine artery embolization in the management of symptomatic uterine fibroids? *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 2008;48(4):360–368. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2008.00886.x.
24. Smeets A. J., Nijenhuis R. J., Boekkooi P. F. Safety and Effectiveness of Uterine Artery Embolization in Patients with Pedunculated Fibroids. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2009;20(9):1172–1175. DOI:10.1016/j.jvir.2009.06.002.
25. Naguib N. N.N., Mbalisike E., Nour-Eldin N.E.A. et al. Leiomyoma Volume Changes at Follow-up after Uterine Artery Embolization: Correlation with the Initial Leiomyoma Volume and Location. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2010;21(4):490–495. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.12.388.
26. Choi H. J. Is., Jeon G. S., Kim M. D. et al. Uterine Artery Embolization for Patients with Large Myomas Safe and Effective? A Retrospective Comparative Study in 323 Patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2013;24(6):772–778. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.02.003.
27. Хачатрян А. С. Анализ ошибок и осложнений лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2013.
28. Lohle P. N., Vries J. De., Klazen C. A. et al. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acryl gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2007;18:835–841. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.04.024.
29. Bratby M. J., Walker W. J. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis — mid-term results. *Eur. J. Radiol.* 2009;70:128–132. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.12.009.
30. Ибрагимова Д. М. Состояние эндометрия у больных миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий в репродуктивном периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2012.
31. Van der Kooij S. M., Bipat S., Hehenkamp W. J.K. et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2011;103:112–115. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.016.
32. Breusenko V.G., Krasnova I. A., Kapranov S. A. and others. Some debatable questions of uterine artery embolization in uterine myoma. *Obstetrics and gynecology.* 2006;(3):26–30 (in Russ.).
33. Bradley L. D. Uterine fibroid embolization: a viable alternative to hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;201(2):127–135. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.01.031.
34. Tahlan A., Nanda A., Mohan H. Uterine adenomyoma: a clinicopathologic review of 26 cases and a review of the literature. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2006;25(4):361–365. DOI: 10.1097/01.pgp.0000209570.08716.b3.
35. Bernardo A., Gomes M. T., Castro R. A. et al. Impact of the myoma arterial embolization by uterine volume, diameter myoma greater and in the ovarian function. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011;33(8):201–206.
36. Isonishi S., Coleman R. L., Hiramama M. et al. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization. *Am J. Obstet Gynecol.* 2008;198(3):270. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.026.
37. Tikhomirov A.L. organ-preserving treatment of uterine fibroids. Modern achievements. Difficult patient. 2007;5(9):4–6 (in Russ.).
38. Tikhomirov A.L., Kocharyan A. A. Possibilities of reducing the volume of intraoperative blood loss in organ-preserving surgical treatment of uterine fibroids. *Russian medical journal.* 2007;15(3):157–159 (in Russ.).
39. Walker W. J., M. J. Bratby. Magnetic resonance imaging (MRI) analysis of fibroid location in women achieving pregnancy after uterine artery embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2007;30(5):876–881. DOI: 10.1007/s00270-007-9118-2.
40. Toor S. S., Tan K. T., Simons M. E. et al. Clinical Failure after Uterine Artery Embolization: Evaluation of Patient and MR Imaging Characteristics. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2008;19(5):662–667. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.12.454.

**Boruta N.V.**

*Ph.D., Biology, Assistant professor,  
Department of Histology, Cytology and Embryology  
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine*

## **LECTINOSPECIFIC CHARACTERISTICS OF CELL COMPONENTS IN THE ERYTHROBLASTIC ISLET IN RATS WHEN ADMINISTRATING CRYOPRESERVED PLACENTA DURING THE EXPERIMENTAL INFLAMMATION**

**Боруца Н.В.**

*Кандидат биологических наук, старший преподаватель  
кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии,  
Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина*

**Summary.** Having studied the lectinochemical reaction on cell surfaces of proerythroblasts, enhanced binding to lectin of edible snail, golden shower rind, and wheat germ was observed. A moderate binding reaction was observed on cell surfaces of proerythroblasts with peanut lectin, soybean lectin, European elder lectin and mistletoe lectin, basophilic erythroblasts gave enhanced binding only to the lectin of edible snail. It is found that there is a decrease in the frequency of binding to lectins of edible snail and mistletoe in polychromatophilic and orthochromatic erythroblasts. In the orthochromatic erythroblasts a weak reaction was observed with the lectins of edible snail, peanut, mistletoe and wheat germ, and a completely absent reaction was observed when linking cell surfaces in orthochromatic erythroblasts with lectins of soybean seeds and European elder.

**Анотация.** Исследовав лектинохимичну реакцію на клітинних поверхностях проєритробластів, наблюдали усиленне связывание с лектином виноградной улитки, коры золотого дождя и лектином зародышей пшеницы. Умеренную реакцию связывания наблюдали на клеточных поверхностях проэритробластов с лектином арахиса, семенами сои, бузины черной и омелы белой, базофильные эритробласты давали усиленную реакцию связывания только с лектином виноградной улитки. Установлено, что в полихроматофильных и ортохромных эритробластах, наблюдается уменьшение частоты связывания с лектинами виноградной улитки и омелы белой. В ортохромных эритробластах обнаружена слабая реакция с лектинами виноградной улитки, арахиса, омелы белой и зародышей пшеницы, а полностью отсутствует реакция наблюдалась при связывании клеточных поверхностей в ортохромных эритробластах с лектинами семян сои и бузины черной.

**Key words:** *cryopreserved placenta, experimental inflammation, erythroblastic islet cells, carbohydrate residues.*

**Ключевые слова:** *криоконсервированная плацента, экспериментальное воспаление, клетки эритробластного островка, углеводные остатки.*

**Introduction.** Prophylaxis of the blood system diseases allows to prevent hematological sicknesses, to detect them in the early stages, and to increase the life expectancy of the population. The complex of organs of the immune system perform hematopoietic function, provide immunity, which is a set of various reactions of the organism, which are aimed at preserving its genetic homeostasis [9].

A promising trend at the current stage of development of morphological studies is the use of monoclonal antibodies and lectins, but if using immunohistochemical methods revealed both polypeptide and carbohydrate chains of biopolymers, then using the lectin-chemical methods, it is possible to verify carbohydrate epitopes of biological macromolecules [2, 3, 4].

The phenomenon of reverse interaction of lectins with carbohydrates defines several types of biological reactions – it is the transport and accumulation of carbohydrates, which provide specificity of intermolecular interactions (processes of recognition of macromolecules and cells), intercellular interactions [1-4]. The introduction of biologically active

substances into the body in the form of cryopreserved placenta preparations was studied on the structural components of the small intestine, which improves the expression of the protective function of cells (enterocytes) due to the intensity of synthesis of membrane glycoproteins with increased content of sialoglycan [7, 8].

**The purpose** of the study was to determine the receptors-glycopolymers of plant origin in the structural components of erythroblastic islet of the red bone marrow in rats with the introduction of cryopreserved placenta during experimental inflammation.

**Material and methods of research.** The study was performed on 45 mongrel white rats, which were administered with one-time subcutaneous transplantation of cryopreserved placenta during experimentally modeled acute aseptic inflammation caused by intraperitoneal injection of 5 mg of  $\lambda$ -carrageenan ("Sigma", USA) in 1 ml of isotonic sodium chloride solution per 1 animal.

The animals were withdrawn from the experiment by an overdose of ketamine anesthesia (administered

intraperitoneally at a rate of 75 mg / kg body of the animal weight) according to the prescribed terms on the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup> and 30<sup>th</sup> day. The study of red bone marrow was carried out in accordance with the established terms of the experiment.

A set of biological material for conducting the research was done under conditions of a small operating vivarium of the Ukrainian Medical Stomatological Academy in accordance with the "Rules for the Use of Laboratory Experimental Animals" (2006, Annex 4) and the Helsinki Declaration on the Humane Approach to Animals. For the study, preparations of red bone marrow in rats were used.

After gathering, the material was fixed in a 10% solution of neutral formalin with subsequent decalcification in a solution of ethylenediaminetetraacetic acid, with keeping to pH 7.4. For gaining observation preparations, sections with thickness up to 5 micrometer were stained with hematoxylin and eosin. Subsequently, the preparations were treated using standard sets of NPK "Lektinoest" (Lviv) in the development of lectins 1:50 by the method [5, 6].

Histopreparations were stained from light to dark brown and by two independent researchers they were exposed to protocol scores: 0 points - no reaction, 1 point - weak reaction, 2 points - moderate reaction, 3 points - strong reaction, 4 points - sharp reaction.

Control of the lectin binding reaction was performed by excluding diaminobenzidine from the scheme of preparation processing [1, 5, 6].

**Results of the research and their discussion.** As a result of the morphological and morphometric study it was found that the effect of placental tissue stimulates the reparative processes induced by the introduction of  $\lambda$ -carrageenan and thus confirming its anti-inflammatory effect. An increase in the number of proerythroblasts, basophilic, polychromatophilic and orthochromatic erythroblasts was detected at the early stages of observation, quantitative changes were of a phase nature. Histological examination revealed that the elements of the hemomicrocirculatory bed of the red bone marrow responded uniformly in the direction of the increase of the average diameters of the lumen compared with the intact group of animals.

It is proved that the restoration of the morphofunctional state of the structural components of the red bone marrow occurs in the late stages of the experiment, and the restoration of indicators to such as in the intact group of animals is observed from the 21<sup>st</sup> to the 30<sup>th</sup> day of the experiment, due to biologically active substances containing placental tissue.

Formulation of lectinochemical reactions on the histological preparations of the rat bone marrow, with the introduction of cryopreserved placenta during experimental inflammation, a strong reaction of binding on cell surfaces of macrophages with HPA, LABA, PNA, and WGA lectins, a moderate reaction with Con A and VA lectins were observed. A weak reaction was defined with SBA and SNA lectins (Table 1).

Table 1

**Characteristics of the lectins specificity**

№	Lectin	Abbreviated name	Source of production	Carbohydrate specificity
1		Con A		
2	Lectin of edible snail	HPA	Helix pomatia	$\alpha$ GalNAc
3	Lectin of golden shower rind	LABA	Laburnum anagyroides bark agglutinin	Fuc (Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-4Glc)
4	Lectin of peanut	PNA	Arachis hypogaea	T-антиген (Gal $\beta$ 1-3GalNAc-)
5	Soybean lectin	SBA	Glicine max	$\alpha$ GalNAc
6	European elder lectin	SNA	Sambucus nigra	NeuNAc( $\alpha$ 2-6)DGal / DGalNAc
7	Mistletoe lectin	VAA	Viscum album	$\beta$ -D-Gal
8	Lectin of wheat germ	WGA	Triticum vulgare	NAcDGlc, NANA

Note. Man - mannose; Glc - glyucose; GlcNAc - N-acetyl- glyucose substitute; Gal - galactose; GalNAc - N-acetyl-galactose substitute; Fuc - fucose; NeuNAc - N-acetylneuraminic (sialic) acid.

On cell surfaces of the proerythroblasts, a strong reaction was observed when binding to Con A, HPA, LABA, and WGA lectins; a moderate reaction was observed with PNA, SBA, SNA, and VAA lectins.

**Lectinochemical characteristics of the structural components in the erythroblastic islet when administrating crypreserved placenta during the experimental inflammation**

Lectins	Macrophages	Erythroblastic islet			
		Proerythroblasts	Basophilic erythroblasts	Polychromatophilic erythroblasts	Orthochromatic erythroblasts
Con A	2	3	2	2	1
HPA	3	3	3	1	1
LABA	3	3	2	1	2
PNA	3	2	2	2	1
SBA	1	2	1	1	0
SNA	1	2	2	1	0
VAA	2	2	1	2	1
WGA	3	3	2	2	1

**Discussion.** During the study of lectinochemical reactions with carbohydrate residues of the basophilic erythroblasts in erythroblastic islet, a strong reaction was detected only with HPA lectin, a positive reaction was observed with Con A, LABA, PNA, SNA and WGA lectins, a weak reaction was noted with SBA and VAA lectins.

A study of the intensity of lectinochemical reactions with carbohydrate residues of polychromatophilic erythroblasts revealed a moderately positive reaction on cells, with Con A, PNA, VAA and WGA lectins, and a weak binding reaction was visualized with HPA, LABA, SBA, SNA lectins.

As a result of the study of histological preparations, a moderately positive reaction was observed in orthochromatic erythroblasts only with LABA lectin on the cell surfaces. A weak binding reaction was observed with Con A, HPA, PNA, VAA, and WGA lectins, no reaction was detected on carbohydrate residues with SBA, SNA lectins.

#### Conclusions

Increased expression of lectin receptors of edible snail, golden shower rind, and wheat germ on cell surfaces of macrophages and proerythroblasts was detected. It is found that there is a decrease in the frequency of binding to lectins of edible snail and mistletoe in polychromatophilic and orthochromatic erythroblasts. In orthochromatic erythroblasts a weak reaction was observed with the lectins of edible snail, peanut, mistletoe and wheat germ, and no reaction was observed, when binding carbohydrate residues in orthochromatic erythroblasts to lectins of soybean seeds and European elder.

#### References

1. Antonyuk V.O. Lectins and their raw materials. Lviv: PE "Kvart". 2005: 554.

2. Bilash S.M., Yeroshenko G.A., Pokotylo V.Yu. Lectinochemical characteristics of carbohydrate determinants of the stomach with the introduction of cryopreserved placenta during acute experimental inflammation. *The world of medicine and biology.* 2013; 1: 94-9.

3. Bilash S.M., Boruta N.V., Starchenko I.I. Lectinochemical characterization of cellular elements of erythroblastic islet in red bone marrow in rats at the administering of cryopreserved placenta. *The world of medicine and biology.* 2017; 3: 61: 83-5.

4. Bilash S.M., Boruta N.V., Starchenko I.I., Yeroshenko G.A., Lysachenko O.D. Carbohydrate specificity of cellular elements of red bone marrow erythroblastic islet in rats in simulation of experimental inflammation. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2018; 1; 1 (142): 261-64.

5. Lutsik M.D., Panasyuk E.N., Lutsik A.D. Lectins. Lviv: High school. 1981: 152 p.

6. Lakhtin M.V., Karaulov A.V., Lakhtin V.M. Lectin-glycoconjugant systems in humans. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2012; 1: 27-6.

7. Shepitko K.V. Carbohydrate specificity of the mucous membrane of the ileum in normal state and after the introduction of cryopreserved placenta against the background of acute inflammation of the peritoneum in rats. *Bulletin of morphology.* 2015; 1; 21: 59-4.

8. Shepitko K.V., Shepitko V.I. Morphometric characteristics of the small intestinal mucosa with the introduction of cryopreserved placenta in rats. *Biology of tibbiet muammolari. Uzbekistan.* 2015; 2; 83: 164-7.

9. Nebesna ZM. Morphological bases of structural organization of red bone marrow for experimental studies. *The world of medicine and biology.* 2017; 3; 61: 173-177.

*Гурова Н. Е., Сумная Д. Б., Садова В. А.,  
Кинзерский С. А., Родин А. А., Титухов Р. Ю., Григорьева Н. М.  
Уральский государственный университет физической культуры;  
клиника профессора Кинзерского А. Ю., ООО «СОНАР»,  
Россия, г. Челябинск.*

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С КОКСАРТРОЗОМ ПРИ ВНУТРИСУСТАВНОМ ВВЕДЕНИИ ЭНДОПРОТЕЗОВ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПОД УЗ-НАВИГАЦИЕЙ**

*Gurova N.E., Sumnaya D. B., Sadova V. A.,  
Kinzersky S. A., Rodin A. A., Titukhov R. Yu., Grigoryeva N. M.  
Ural State University of Physical Culture;  
Clinic of Professor Kinzersky A. Yu., SONAR LLC,  
Russia, Chelyabinsk.*

## **BIOCHEMICAL BLOOD CHANGES IN PATIENTS WITH COXARTHROSIS WITH INTRAARTICULAR INJECTION OF SYNOVIAL FLUID ENDOPROSTHESES UNDER ULTRASOUND NAVIGATION.**

**Аннотация.** В данной статье описываются результаты обследования 60 пациентов с деформирующим артрозом тазобедренных суставов в возрасте от 40 до 70 лет. По данным биохимических исследований у пациентов с деформирующим артрозом тазобедренных суставов установлено возрастание липопероксидации, на фоне сниженной антиокислительной активности сыворотки крови. На фоне применения эндопротезов синовиальной жидкости после курса интраартикулярных инъекций препаратов гиалуроновой кислоты происходит снижение гиперактивности процессов липопероксидации на фоне повышения антиокислительной активности сыворотки крови. По результатам УЗИ происходит увеличение толщины гиалинового хряща, что сопровождается уменьшением выраженности болевого синдрома, увеличением объема движений в пораженном суставе. Полученные данные подтверждают важную роль применения эндопротезов синовиальной жидкости в лечении пациентов с коксартрозом.

**Annotation.** This article describes the results of a survey of 60 patients with deforming arthrosis of the hip joints aged 40 to 70 years. According to biochemical studies in patients with deforming arthrosis of the hip joints, an increase in lipid peroxidation was established, against a background of reduced antioxidant activity of blood serum. Following the use of synovial fluid endoprosthesis after a course of intra-articular injections of hyaluronic acid preparations, there is a decrease in the hyperactivity of lipoperoxidation processes against the background of an increase in the antioxidant activity of blood serum. Ultrasound results show an increase in the thickness of hyaline cartilage, which is accompanied by a decrease in the severity of pain and an increase in the range of motion in the affected joint. The data obtained confirm the important role of the use of synovial fluid endoprosthesis in the treatment of patients with coxarthrosis.

*Ключевые слова:* Коксартроз, гиалуронат натрия, эндопротез синовиальной жидкости, интраартикулярные инъекции, УЗ-навигация.

*Key words:* coxarthrosis, sodium hyaluronate, synovial fluid endoprosthesis, intraarticular injections, ultrasound navigation.

**Актуальность.** В последние годы получены сведения об участии кислородно-радикальных процессов и декомпенсации антиоксидантных механизмов в патогенезе деформирующего остеоартроза (ДОА) [1 - 5].

Многие авторы сообщают об усилении дисбаланса в системе антиоксидантной защиты по мере прогрессирования дегенеративно-дистрофического процесса при деформирующем коксартрозе [6-9].

В основе данного процесса лежит один механизм – нарушение баланса выработки кислородных радикалов и их ингибирования антиоксидантами. Для описания дисбаланса в системе «прооксиданты-антиоксиданты» в последние годы стал применяться термин «окислительный стресс», он удобен тем, что

позволяет описывать состояния, наблюдаемые в клетках, тканях и целом организме [10-12].

У пациентов с ДОА выявляется значение увеличения в сыворотке крови и синовиальной жидкости продуктов ПОЛ. При этом велико их значение в прогрессировании заболевания [13-17]. В суставной полости пораженного тазобедренного сустава некротизированные хрящевые и костные фрагменты подвергаются фагоцитозу лейкоцитами с высвобождением медиаторов воспаления, лизосомальных ферментов, что клинически проявляется явлениями синовита сустава с развитием иммунологических реакций на продукты распада с активацией «ПОЛ-АОС».

В поражении синовиальной оболочки ведущую роль играют протеазы и АКМ, высвобождающиеся из гранулоцитов, которые в большом количестве накапливаются в

синовиальной жидкости [18-21]. При этом генерация АКМ – главный, если не единственный, механизм разрушения гиалуроновой кислоты (ГК), приводящий к нарушению реологического гомеостаза [10, 21-23].

Гиалуроновая кислота – линейный полисахарид из группы гликозаминогликанов; ее фундаментальная роль в хряще – сохранение структуры ПГ, совместно с коллагеном формирующих экстрацеллюлярный матрикс, в который встроены хондроциты. Гидратированная молекула ПГ придает упругость и эластичность хрящу, что позволяет ему сохранять устойчивость и механическую прочность при физической нагрузке. В то же время гидратация молекулы ПГ обеспечивается в основном гиалуроновой кислотой.

В синовиальной жидкости неизменного сустава высокая концентрация гиалуроновой кислоты (2–4 мг/мл) с большой молекулярной массой обеспечивает вязкоэластические свойства с оптимальным смазывающим и отличным амортизирующим эффектом. Высокие вязкоэластические свойства молекулы гиалуроновой кислоты в матриксе обеспечивают механическую защиту клеток, включенных в него, и механическую стабилизацию сети коллагеновых волокон. Образуя на поверхности хряща защитный слой, гиалуроновая кислота предотвращает фрагментацию фиброзных волокон. Кроме того, благодаря феномену эксклюзивного объемного эффекта гидратированные молекулы гиалуроновой кислоты формируют молекулярную сетку, проницаемую для молекул меньшего размера, чем расстояние между ее ячейками, и являющуюся своеобразным барьером для более крупных молекул (воспалительных клеток). Молекулярная сетка оказывает влияние как на свободное движение, так и на химическую активность мелких молекул, проходящих через нее [24, 25].

Важным звеном в патогенезе артроза является снижение вязко-эластических свойств синовиальной жидкости, что напрямую связано с уменьшением молекулярной массы и концентрации гиалуроновой кислоты. Очевидно, что вязко-эластические свойства синовиальной жидкости, зависящие от гиалуроната, играют важную роль, как в норме, так и при патологии. Введение в полость сустава высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в высокой концентрации нормализует упруго-вязкие свойства синовиальной среды и включает механизм вязко-эластической защиты. Вновь сформированная гиалуроновая кислота восстанавливает гомеостаз сустава. Уменьшение боли и увеличение подвижности сустава являются непременным условием восстановления и сохранения гомеостаза [24]. Обезболивающий эффект ГНК может быть опосредован ее взаимодействием с ГНК-рецепторами или свободными нервными окончаниями в тканях сустава [15]. ГНК снижает

механическую чувствительность активируемых растяжением ионных каналов, блокируя тем самым болевой ответ [16]. Уменьшение боли при введении ГНК происходит и в результате снижения активности сенситизированных ноцицептивных терминалов в тканях сустава [17].

Биологический эффект ГНК в значительной степени опосредуется взаимодействием с CD44-рецепторами клеточной мембраны. Связываясь с ними, ГНК подавляет экспрессию интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , что способствует снижению выработки матриксных металлопротеиназ (ММП) [18], и этот эффект усиливается с увеличением молекулярной массы ГНК. Подавление выработки ММП приводит к снижению активности катаболических процессов в суставном хряще. Взаимодействие ГНК с CD44 способствует уменьшению апоптоза хондроцитов за счет снижения экспрессии дезинтегрина и ADAMTS. Хондропротективный эффект ГНК связан и с уменьшением выработки NO, стимулирующей апоптоз хондроцитов [19]. Образование комплекса ГНК-CD44 сопровождается снижением выработки простагландина (ПГ) E2 [20] и повышением экспрессии белка теплового шока, что также способствует уменьшению апоптоза хондроцитов. ГНК с большей молекулярной массой более активно подавляет экспрессию ПГЕ2, чем низкомолекулярный препарат [21]. Развитие ОА сопровождается снижением выработки протеогликанов и гликозаминогликанов, необходимых для нормального обновления хрящевого матрикса. ГНК способна повышать синтез этих соединений, что может способствовать замедлению прогрессирования дегенерации суставного хряща [22]. Она также может обеспечивать транспорт вновь синтезированных протеогликанов в поверхностные отделы суставного хряща, повышая тем самым прочность соответствующих участков. ГНК сдерживает дегенерацию и увеличивает выработку агрекана, одного из основных компонентов хрящевого матрикса. В эксперименте ГНК с более высокой молекулярной массой в большей степени увеличивала синтез протеогликанов, чем низкомолекулярный продукт [23]. Подавляя выработку ИЛ1 $\beta$ , ГНК обеспечивает снижение активности характерных для ОА воспалительных изменений, а также уменьшение синтеза других провоспалительных цитокинов – ИЛ8, ИЛ6, фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) [24]. Взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами 2 и 4 высокомолекулярная ГНК способна уменьшать выработку ряда провоспалительных медиаторов, включая ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ17, ММП13, индуцируемой NO-синтазы [25]. Введение в сустав ГНК может также способствовать нормализации метаболических процессов в субхондральной кости за счет снижения уровня ММП13 в этой ткани [26]. ГНК относится к числу медленнодействующих средств, и ее эффект может

сохраняться длительное время после введения [27,29,33,35].

Накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что традиционные консервативные методы лечения коксартроза малоэффективны, а хирургическое лечение, выполняемое в терминальной стадии заболевания, является дорогостоящим и не всегда осуществимым в рекомендуемый период [15, 27,28,29].

В связи с этим, в последнее десятилетие все более интенсивно разрабатываются и внедряются в практику инновационные методы профилактики и лечения коксартроза, в частности, препараты гиалуроновой кислоты для локальной инъекционной терапии в тазобедренный сустав [26, 29-40].

Введенная в пораженный сустав гиалуроновая кислота не только уменьшает ударное воздействие при механических нагрузках, улучшая вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, но и оказывает анальгетический и противовоспалительный эффект за счет влияния на болевые рецепторы и выработку провоспалительных цитокинов [41]. Концентрация гиалуроновой кислоты является важным компонентом воспалительной реакции, выступая в роли регулятора баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, во многом определяя характер течения болезни и ее исход [41- 42].

**Цель работы:** изучение активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с первичным коксартрозом на фоне применения эндопротезов синовиальной жидкости и оценка клинико-лабораторного значения выявленных изменений для улучшения прогнозирования, и планирования реабилитации данной патологии.

**Материалы и методы исследования:** На базе научно-методического отдела клиники профессора Кинзерского А.Ю. ООО «СОНАР» с применением современного сертифицированного оборудования: Samsung UGEO H 60, SamsungMedison EKO 7, ToshibaNemio XG обследовано 90 человек с первичным коксартрозом: группа А - 60 человек с интраартикулярными инъекциями эндопротезов синовиальной жидкости (препарат «Huguan ONE» 3,0мл) под УЗ-контролем в комбинации с внутримышечным применением хондропротекторов; группа Б – 30 человек идентичного возраста с коксартрозом, у которых в лечении использовались только стандартные схемы НПВС и хондропротекторов; и группа контроля – 20 человек идентичного возраста здоровых.

Нужно отметить, что ранее критерием нахождения иглы в суставе служило отсутствие сопротивления ткани при пробном введении физиологического раствора, что не всегда возможно при выраженных изменениях в суставах при коксартрозе 2 и 3 стадии.

«Huguan ONE» - это медицинское изделие однократного применения, улучшающее скольжение суставных поверхностей и содержащее гиалуронат натрия в виде активного ингредиента, молекулы которого связаны поперечными связями с BDDE (ДГЭБД - диглицидиловый эфир 1, 4-бутандиола). «Huguan ONE» - это прозрачный, бесцветный и вязкий гель, содержащий 60 мг сшитого гиалуроната натрия в предварительно наполненном шприце 3,0 мл с иглой 21G для введения. Однократность введения препарата, высокий молекулярный вес и отсутствие побочных реакций являются главными достоинствами при выборе «Huguan ONE» из ряда других продуктов гиалуроновой кислоты.

Клиническое обследование проводилось по общепринятой схеме с учетом интенсивности болевого синдрома (ВАШ), ограничения подвижности пораженного сустава, потребности в дополнительных средствах опоры при ходьбе. Давность заболевания составляла более 3-5 лет.

Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное исследование крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови: С-реактивный белок, ревматоидный фактор), рентгенологическое исследование (обзорная рентгенография таза с захватом обоих тазобедренных суставов и рентгенография пораженного сустава в прямой и боковой проекциях) и УЗИ тазобедренных суставов. Стадия артроза по Каллгрэн-Лоуренсу 2-3. Также всем обследуемым проводилось определение активности системы ПОЛ-АОС спектрофотометрическим методом. Оценку эффективности терапии осуществляли через 1-3 дня после лечения, через 10-14 дней после лечения, через 1 месяц после лечения и через 3 месяца после начала лечения.

#### **Результаты и их обсуждение.**

У больных ДОА тазобедренных суставов через месяц после начала локальной терапии снижение интенсивности боли по ВАШ составляет 32,3%, через 3 месяца – 64,7%; через 6 месяцев после начала терапии - 78%.

По данным УЗИ тазобедренных суставов у пациентов после введения «Huguan ONE» 3,0мл и происходит увеличение толщины хряща на суставных поверхностях до 0,2-0,4 мм. Что также свидетельствует об эффективности интраартикулярных инъекций.

У группы пациентов с интраартикулярными инъекциями эндопротезов синовиальной жидкости под УЗ-контролем отмечено значительное снижение показателей СРБ, ревмофактора и СОЭ, чем в группе больных с традиционным лечением данной патологии.

Так повышение СРБ до лечения и через 3 суток после начала лечения достоверных отличий не имело ( $p>0,05$ ) как в группе Б (традиционное лечение) и группе А (с интраартикулярными инъекциями эндопротезов синовиальной жидкости «Huguan ONE»).

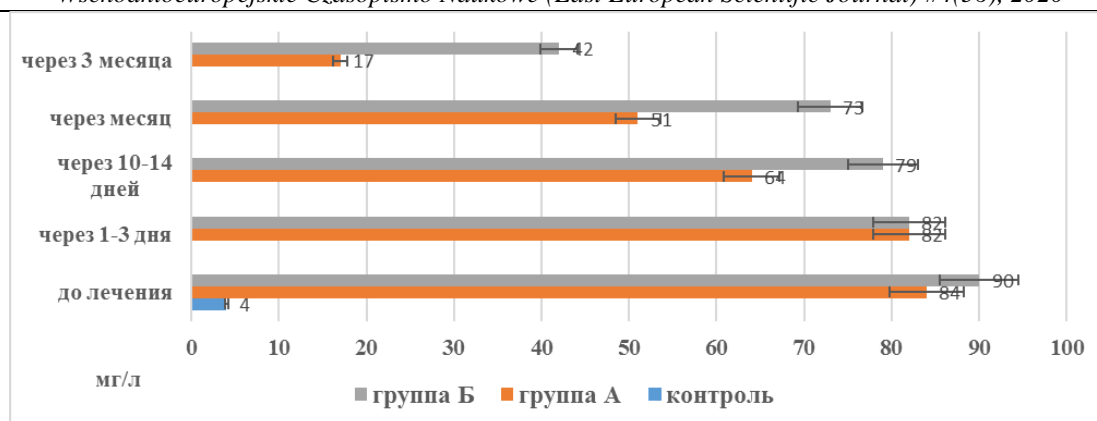


Рисунок 1. Показатели С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп

После начала лечения уже начиная со второй недели (Рисунок 1) СРБ снижается достоверно ( $p < 0,05$ ) более значительно в группе А чем в группе Б:

через 10-14 дней – в 1,23 раза; через месяц - в 1,43 раза; через 3 месяца – в 2,47 раз.

Повышение ревматоидного фактора до лечения, через 3 суток и через 10-14 суток после начала лечения достоверных отличий не имело ( $p > 0,05$ ) как в группе Б (традиционное лечение) и группе А (с интраартикулярными инъекциями эндопротезов синовиальной жидкости).

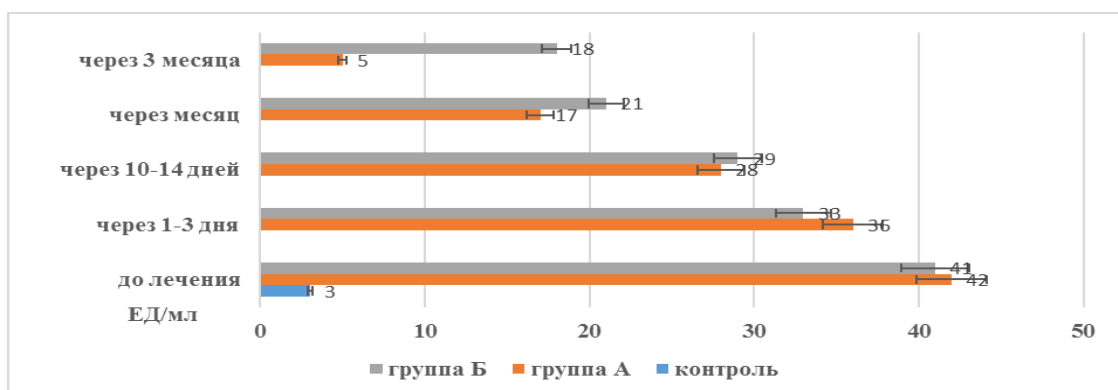


Рисунок 2. Показатели ревматоидного фактора в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп.

Но через месяц и через три месяца после начала лечения (Рисунок 2) появляется достоверное ( $p < 0,05$ ) более значительное снижение показателей ревматоидного фактора на фоне лечения в группе с интраартикулярными

инъекциями эндопротезов синовиальной жидкости (группа А) по сравнению с группой, получавшей традиционную терапию (группа Б) в 1,24 раза и 3,6 раза соответственно.

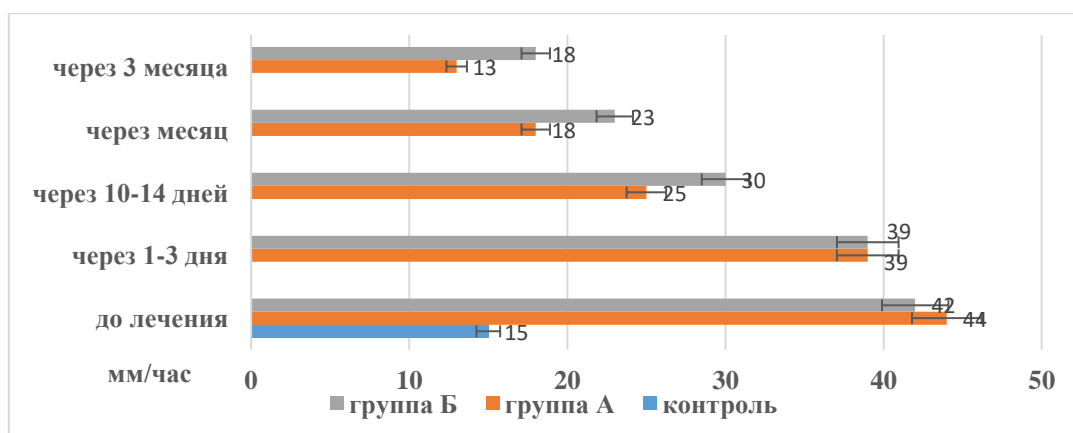


Рисунок 3. Показатели СОЭ в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп.

Повышение СОЭ до лечения и через 3 суток после начала лечения (Рисунок 3) достоверных отличий не имело ( $p > 0,05$ ) как в группе Б

(традиционное лечение) и группе А (с интраартикулярными инъекциями эндопротезов синовиальной жидкости).



Но через 10-14 суток, месяц и через три месяца после начала лечения (**Рисунок 3**) появляется достоверное ( $p < 0,05$ ) более значительное снижение показателей **СОЭ** на фоне лечения в группе с интраартикулярными инъекциями эндопротезов синовиальной жидкости (группа А) по сравнению с группой, получавшей традиционную терапию (группа Б) в 1,2 раза; 1,28 раза и 1,38 раз соответственно.

Одновременно у группы пациентов с интраартикулярными инъекциями эндопротезов синовиальной жидкости под УЗ-контролем в более значительной мере снижалась активность процессов липопероксидации, на фоне повышения антиокислительной активности сыворотки крови.

Полученные данные необходимы для улучшения прогнозирования, и планирования лечения и реабилитации пациентов с данной патологией, что является социально значимым моментом в сохранении здоровья работоспособного населения.

#### Список используемой литературы

1. Давыдов С.О., Олейниченко А.В., Шильников В.А. и др. Состояние фагоцитарной активности и кислородзависимого метаболизма нейтрофилов крови больных деформирующим коксартрозом // Бюл. СО РАМН. 2003, № 2. С. 114-117.

2. Журавлёв А.И., Пантюшенко В.Т. Свободнорадикальная биология – М.: Изд-во Моск. вет. акад., 1989. 60 с.

3. Истомин С.Ю. Прогнозирование и диагностика нестабильности после тотального эндопротезирования при деформирующем остеоартрозе тазобедренного сустава: дисс. ... канд. мед. наук, Курган, 2009. 142с.

4. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у пациентов с деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава после тотального эндопротезирования при благоприятном течении и возникновении нестабильности / С.Ю. Истомин, В.Г. Дрягин, Д.Б. Сумная, И.А. Атманский, Е.И. Львовская, В.А. Садова // Гений ортопедии. – 2009. – №3. – С.49-53.

5. Дрягин В.Г. Дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов-антиоксидантная система» как фактор, способствующий развитию асептической нестабильности эндопротезов после тотального эндопротезирования по поводу коксартроза / В.Г. Дрягин, С.Ю. Истомин, Д.Б. Сумная, И.А. Атманский // Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии: материалы Российской конференции, посвященной 80-летию со дня рождения Р.И. Лифшица, приуроченная к 65-летию Челябинской государственной медицинской академии. – Челябинск, 2009. – С. 113-115.

6. Олейниченко А.В. Состояние гуморального иммунитета при деформирующем коксартрозе // Современные методы диагностики:

сб. тр. V межрегион. науч.-практ. конф. Барнаул, 2003. С.231-232.

7. Олейниченко А.В. Клинико-патогенетические особенности ранних стадий деформирующего коксартроза и эффективность комплексной консервативной терапии: автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 27 с.

8. Дрягин В.Г. Использование низкоинтенсивной лазеротерапии (НИЛИ) после тотального эндопротезирования для ликвидации дисбаланса в системе «перекисное окисление липидов –антиоксидантная система» и профилактики нестабильности имплантов / В.Г. Дрягин, С.Ю. Истомин, Д.Б. Сумная, И.А. Атманский // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – №2/1. – С.306-307.

9. Дрягин В.Г. Применение низкоинтенсивной лазеротерапии (НИЛИ) после тотального эндопротезирования для ликвидации дисбаланса в системе «перекисное окисление липидов-антиоксидантная система» и профилактики нестабильности имплантов / В.Г. Дрягин, С.Ю. Истомин, Д.Б. Сумная // «Лазерная медицина XXI века»: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2009. – С. 54-55.

10. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. М.: Слово, 2006. 556 с.

11. Низкоинтенсивная лазеротерапия (НИЛИ) перед тотальным эндопротезированием для ликвидации дисбаланса в системе «перекисное окисление липидов-антиоксидантная система» и профилактики нестабильности имплантов / В.Г. Дрягин, Д.Б. Сумная, А.А. Атманский, Л.Г. Курзов, Львовская Е.И., Садова В.А. // Лазерная медицина.- 2011.-Т.15, вып.2.- С.33

12. Сумная, Д.Б. Патогенетическое значение тотального эндопротезирования тазобедренных суставов при остеоартрозах на течение заболевания / Д.Б. Сумная, С.Ю. Истомин, В.Г. Дрягин // Неврологический вестник.- 2007.- Т. XXXIX., Вып. 1.- С.243-244.

13. Давыдов С.О., Олейниченко А.В., Шильников В.А. и др. Состояние фагоцитарной активности и кислородзависимого метаболизма нейтрофилов крови больных деформирующим коксартрозом // Бюл. СО РАМН. 2003, № 2. С. 114-117.

14. Давыдов С.О., Олейниченко А.В., Шильников В.А. и др. Спектр провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости тазобедренного сустава при деформирующем коксартрозе // Бюл. СО РАМН. 2003, № 4. С. 63-66.

15. Сумная Д.Б., Дрягин В.Г., Атманский И.А., Шип Е.С., Садова В.А. Комплексный мониторинг реабилитационного процесса у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // Аллергология и иммунология. - 2014 – Том 15, №2 – С.146

16. Дрягин В.Г., Сумная Д.Б., Атманский И.А.

- Лазеротерапия перед тотальным эндопротезированием тазобедренных суставов по поводу посттравматического коксартроза для профилактики нестабильности имплантов // *Лазерная медицина*. – 2014. – т.18, вып.4. – С.18
17. Истомина С.Ю. Прогнозирование и диагностика нестабильности после тотального эндопротезирования при деформирующем остеоартрозе тазобедренного сустава: автореф. дисс. ... канд. мед. Наук. Курган, 2009. 23с.
18. Brand R.A., Pedersen D.R., Yoder S.A. How defatting of “loosening” affect the incidence of loose total hip reconstruction // *Clin. Orthop.* 1986, Vol. 210. P.185-191. (126,
19. Brown K.A. The polymorphonuclear cell in rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* 1988, Vol. 27. P. 150-155.
20. Kowanko I. C., Bates E.J., Ferrante A. / Mechanisms of human neutrophil mediated cartilage damage in vitro: The role of lysosomal enzymes, hydrogen peroxide and hypochlorous acid / *Immunol. Cell Biol.* 1989, Vol. 67. P. 321-329.
21. Gille G., Sigler K. Oxidative stress and living cells // *Folia Microbiol.* 1995, Vol. 40. P. 131-152.
22. Gonzalez-Gay M. A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. /Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis / *Semin. Arthritis Rheum.* 2005, Vol. 35. P. 8-17.
23. Greenwald R.A., S.A. Moak Degradation of gyaluronic acid by polymorphonuclear leukocytes // *Inflammation.* 1986. Vol. 10, P. 15-30.
24. Волокитина Е.А., Чиркова А.М., Данилова И.М. и др. Комплексная характеристика дегенеративных изменений при коксартрозе // *Новые технологии в медицине: тез. науч.-практ. конф.* Курган, 2000. Ч. 1. С.48-49.
25. Волокитина Е.А., Аتمانский И.А., Югай Х. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава как метод выбора при лечении больных с тяжелой суставной патологией // *Человек и его здоровье. Травматология, ортопедия, протезирование, биомеханика, реабилитация: материалы 7-го Рос. нац. конгр. СПб., 2002. С.24-25.*
26. Гурова Н.Е., Сумная Д.Б., Титухов Р.Ю., Родин А.А. Эффективность реабилитации коксартроза протезами синовиальной жидкости // *Актуальные вопросы реабилитации, лечебной и адаптивной физической культуры и спортивной медицины: Материалы Всероссийской научно-практической конференции (г. Челябинск, 05-06 июня 2018 г.) / Под ред. д.м.н. проф. Е. В. Быкова. – Челябинск : УралГУФК, 2018. – 430 с.- С.93-96*
27. Волокитина Е.А., Аتمانский И.А., Югай Х. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава как метод выбора при лечении больных с тяжелой суставной патологией // *Человек и его здоровье. Травматология, ортопедия, протезирование, биомеханика, реабилитация: материалы 7-го Рос. нац. конгр. СПб., 2002. С.24-25.*
28. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: руководство для врачей. Казань, 2006. 326 с.
29. Сакс Л.А., Юдин В.А., Швецов В.В. Эффективность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты в комплексном лечении коксартроза // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. – 2013. – Т. 8, № 1. – С 43-45
30. Оганесян О.В. Применение препаратов гиалуроновой кислоты для лечения остеоартроза / О.В. Оганесян [и др.] // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. – 2007. – № 2. – С. 41–45
31. Qvistgaard E.R. Intra-articular treatment of osteoarthritis of the hip: a randomized study of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline / E.R. Qvistgaard [et.al.] // *Osteoarthritis and cartilage*. – 2006. – Vol. 14. – P. 163–170.
32. Migliore A. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MW 1,500-2,000 kDa; Hyal One) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study / A.Migliore [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord*. – 2010. – Vol. 11. – 264 p.
33. Балабанова Р.М. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза // *Рациональная фармакотерапия. Современная ревматология*. 2014. – №3. – С.73–76
34. Maheu E, Ayral X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan // *Int J. Clin. Pract.* - 2002. – Vol.56, №10. – P.804–813.
35. Wang CT, Lin J, Chang CJ, et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A metanalysis of randomised controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2004. –Vol. 86-A, №3. – P.538–545.
36. Lo GH, La Valley M, McAlindon T, Felson DT. Intraarticular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: A metaanalysis. *JAMA*. – 2003. Vol.290, №23. – P. 3115–3121.
37. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. Vol.2. -CD005321.
38. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Зайцева Е.М. и др. Результаты многоцентрового годичного исследования препарата Дьюралан // *Эффективная фармакотерапия*. – 2011. – Vol.37. – P.50–57.
39. Wassilew G.I. Dynybil expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the synovial membrane of patients with osteoarthritis compared with traumatic disorders of knee arthroscopy / G.I. Wassilew [et al.] // *Arthroscopia*. – 2010. – Vol. 26. – P. 1096–1104.
40. Migliore A. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500–2,000 kDa) / Migliore A. [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2012. Jun 8. [Epub of print].

41. Campo G.M. Hyaluronic acid reduces inflammation in experimental arthritis by modulating the TLR-2 and TLR-4 expression of cartilage / G.M.Campo [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 9. – P. 170-81.

УДК 616-006.61  
ГРПТИ 76.29.49

**Kravets O.V.**

*Candidate of Medical Science, Senior Researcher,  
National Cancer Institute, Head and Neck Oncology Department,  
Kyiv, Ukraine*

**Cherniienko V.V.**

*Surgeon,  
National Cancer Institute, Head and Neck Oncology Department,  
Kyiv, Ukraine*

**Burtyn O.V.**

*Surgeon,  
National Cancer Institute, Head and Neck Oncology Department,  
Kyiv, Ukraine*

**Correspondence:** Dr O.V. Kravets, Head and Neck Oncology Department,  
National Cancer Institute,  
33/43 Lomonosova Str., 03022, Kyiv, Ukraine,

## THE PROGNOSTIC ROLE OF HISTOPATHOLOGICAL GRADE FACTOR IN PATIENTS WITH RESECTABLE ADVANCED ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

**Abstract. Aim.** To determine the prognostic significance of histopathological grade factor in patients with resectable advanced oral squamous cell carcinoma.

**Object and methods.** A retrospective analysis of the results of the treatment of 295 patients with resectable advanced oral squamous cell carcinoma was made. The analysis involved the patients who have undergone primary surgery with adjuvant radiotherapy or concomitant chemoradiation therapy.

**Results.** The multivariate analysis using Cox model revealed a significant impact ( $p=0.009$ ) of high histopathological grade on overall survival, HR = 1.48 (95% CI 1.10 – 1.98); and the significant impact ( $p=0.003$ ) of high tumor histopathological grade on disease-free survival, HR = 1.58 (95% CI 1.18 – 2.12). When comparing the curves of overall and disease-free survival, a statistically significant difference ( $p=0.001$  and  $p<0.001$ , respectively, according to the logrank test) was found among the groups G1, G2, G3.

**Conclusions.** In our study, the high histopathological grade is an independent pathohistological factor of the poor prognosis in patients with resectable advanced oral squamous cell carcinoma. The overall and disease-free survival of patients in group G2 and group G3 was significantly lower compared to group G1. Further studies are needed to investigate the necessity for adjuvant CRT in patients with these pathological factors.

**Keywords:** oral squamous cell carcinoma, prognostic factor, pathohistological grade, overall survival, disease-free survival

**Introduction:** According to the National Cancer Registry of Ukraine, the incidence of oral cancer is 6.4 per 100,000 population. At the time of diagnosis in 2018, 50.7% of patients were detected in stages III-IV, while the mortality rate by the year was 41% [1]. Squamous cell carcinoma is the most common cancer and accounts for about 95% of all oral cavity malignancies. The development of oral squamous cell carcinoma (OSCC) is a multi-stage process modulated by genetic predisposition, tobacco and alcohol abuse, chronic inflammation and viral infections [2, 3]. Despite the significant improvement in the quality of life of OSCC patients, the overall 5-year survival rate has remained unchanged in recent decades [4].

In OSCC, there have been many efforts to identify factors that will allow staging in a way that accurately predicts prognosis [7].

The assessment of the pathohistological prognostic factors in patients with resectable advanced

OSCC is quite important both in planning the adjuvant treatment strategy and in determining the prognosis of the disease [14]. A distinction is made between the pathohistological high-risk prognostic factors for relapse, such as positive resection margin, extranodal extension in the lymph nodes, and intermediate risk factors for relapse, such as pT3, pT4, lymphovascular invasion, perineural invasion, metastatic involvement of the cervical lymph nodes corresponding to pN2–3, metastatic lesions of the cervical lymph nodes of IV or V levels, and high histopathological grade [5,6].

The prognostic significance of such factors as the positive resection margin, extranodal extension is now recognized [5]. However, the final role of the histopathological grade factor remains unclear.

**Aim of study:** to determine the prognostic significance of histopathological grade factor in patients with resectable advanced OSCC.

**Materials and Methods:** We conducted a retrospective analysis of the results of the treatment of 295 patients with resectable advanced OSCC who were treated at the Head and Neck Oncology Department of the National Cancer Institute of Ukraine from 2008 to 2014. Oral cavity cancer subsites included: oral tongue cancer, lower alveolar ridge cancer, floor of mouth cancer, hard palate / upper alveolar ridge cancer, buccal cancer, retromolar trigonum cancer. The study included patients with resectable advanced OSCC who have undergone surgical treatment with adjuvant radiotherapy (RT) or concomitant chemoradiotherapy (CRT). The exclusion criteria for the study were immunotherapy, chemotherapy (CT) or RT, which were carried out before surgery; availability of distant metastasis; unresectable tumor; early stage disease (I-II stages) and tumor recurrence after prior treatment. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Cancer Institute.

The disease staging was evaluated according to the International Union Against Cancer (UICC) 2002 tumor, node, metastasis (TNM) classification.

The study focused on such pathohistological factors as tumor histopathological grade, positive resection margin, extracapsular extension, multiple lymph node involvement, perineural invasion, lymphovascular invasion, tumor thickness, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). of patients depending on the histopathological grade (Group 1: G1-low grade, Group 2: G2-intermediate grade, Group 3: G3-high grade).

The statistical analysis of the results of our study was carried out in MedCalc v. 18.11 (Med Calc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 1993-2018). The analysis of patient survival was performed using the Kaplan–Meier estimator. The logrank test was used to compare the survival curves. The hazard ratio (HR) was calculated from 95% confidence interval (CI) for OS and DFS. To evaluate the impact of several risk factors on survival (calculation of adjusted HR), a Cox proportional hazards regression model was used.

The Stepwise selection was used to select the independent factors of the multivariate models. The critical value in the analysis is accepted  $\alpha = 0.05$ .

**Results:** The study is based on the results of the analysis of 295 patients' medical records with resectable advanced OSCC. The gender distribution of 295 patients was as follows: the number of men was 263 (89.2%), women – 32 (10.8%). The average age of the patients was (56.8±8.9) years.

According to the localization of the disease, the distribution of patients was as follows: floor of mouth cancer – 75 (25.4%), tongue cancer was diagnosed in 141 (47.8%) patients, buccal cancer – 38 (12.9%), lower alveolar ridge cancer – in 18 (6.1%), hard palate/upper alveolar ridge cancer – in 5 (1.7%), retromolar trigonum cancer – in 18 (6.1%) cases.

According to T criterion, the distribution was as follows: T2 was established in 21 (7.1%) patients, T3 – in 187 (63.4%), T4 – in 87 (29.5%) cases.

The distribution according to N criterion: N0 was established in 104 (35.3%) patients, N1 – in 91 (30.8%), N2 – in 98 (33.2%), N3 – in 2 (0.7%) cases.

Stage III was established in 146 (49.5%) patients, while stage IV was established in 149 (50.5%) cases.

All 295 patients have undergone surgical treatment that included primary tumor removal, neck dissection and plastic replacement of postoperative oral defect with local, regional or free flap, or maxillary prosthetic repair.

The primary tumor was removed with a margin of 10 mm from the visible borders of the tumor. Resection results: R0 resection was achieved in 274 (92.9%) cases.

Supraomohyoid neck dissection was performed in 99 (33.5%) patients, modified radical neck dissection in 179 (60.7%), radical neck dissection in 15 (5.1%), extended neck dissection in 2 (0.7%) cases. Bilateral neck dissection was performed when the primary tumor was spread beyond the midline of the oral cavity or in the presence of clinical signs of metastatic involvement of the contralateral lymph nodes. Unilateral neck dissection was performed in 109 (36.9%) patients, bilateral – in 189 (64.1%) patients.

The plastic replacement of postoperative oral defects was performed using local, regional and free flaps depending on the type of defect. The local flaps were used in 22 (7.5%) patients, regional flaps – in 206 (69.8%), free flaps – in 62 (21.0%) cases. In 5 (1.7%) patients after maxillectomy, the defect was eliminated using prosthetic care.

After receiving the results of the pathohistological examination of the postoperative material, the pathohistological high-risk factors were diagnosed in 105 (35.6%) patients. Accordingly, the positive resection margin was established in 21 (7.1%) patients, extracapsular extension – in 84 (28.5%) cases.

The pathohistological intermediate risk factors were diagnosed in 190 (64.4%) patients: multiple lymph node involvement – 98 (33.2%), perineural invasion – 150 (50.8%), lymphovascular invasion – 183 (62.0%) of patients. The tumor thickness of 6-10mm was established in 106 (35.9%), 11-20mm – in 133 (45.1%), whereas more than 20mm only in 56 (19.0%) patients. The histopathological grade of the G1 tumor was established in 75 (25.4%), 184 – in 62.4 (%), G3 – in 36 (12.2%) patients.

The adjuvant CRT was prescribed to 105 (35.6%) patients who had adverse high-risk prognostic factors. 238 (80.7%) patients received a cumulative dose of cisplatin  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>, while 57 (19.3%) patients had a cumulative dose of cisplatin  $<200$  mg/m<sup>2</sup>.

The adjuvant RT was carried out in 190 (64.4%) patients who had adverse prognostic intermediate risk factors.

The average dose of RT was 58 Gy (range: 46-60 Gy).

All 295 patients began adjuvant treatment within 4-6 weeks after surgery.

The dynamic follow-up after combination treatment was carried out at intervals of 3 months for the first 2 years, followed by 1 every 6 months.

The survival rates of patients with resectable advanced OSCC who underwent primary surgical treatment with adjuvant RT or CRT are as follows: three-year OS and DFS was (64.3±2.8) and (63.2±2.8)%, respectively; five-year overall and DFS was (55.1±2.9) and (57.1±2.9)%, respectively.

**The analysis of the prognostic impact of the pathohistological factors on DFS of patients.** To take into account the impact of all pathohistological risk factors of relapse, the Cox multivariate approach was

used. The Stepwise selection (critical rejection threshold 0.2 and critical inclusion threshold 0.1) was used to identify significant features. There were revealed 4 significant signs, such as the positive resection margin, extracapsular extension, multiple lymph node involvement and high tumor histopathological grade. The results of the analysis of the prognostic impact of the pathohistological factors on DFS in a multivariate model are presented in **Table 1**.

Table 1.

**The multivariate analysis of the impact of the pathohistological factors on DFS in patients with resectable advanced OSCC.**

Prognostic factors	Coefficient, b±m	p-level	HR (95% CI)
Positive resection margin	1.35±0.26	<0.001	3.87 (2.29–6.56)
Extracapsular extension	0.89±0.20	<0.001	2.43 (1.65–3.58)
Multiple lymph node involvement	0.93±0.20	<0.001	2.53 (1.71–3.73)
High histopathological grade	0.46±0.15	0.003	1.58 (1.18–2.12)

Note: \*Coefficients of multivariable Cox regression models (b) and standard error (± m) are presented.

When conducting multivariate analysis, the relationship of DFS with the cleanliness of the resection margins (p<0.001) was found. The positive resection margins cause the increased risk of relapse, HR = 3.87 (95% CI 2.29 – 6.56) with standardization according to other risk factors. There was also found the relationship of DFS with the extracapsular extension (p<0.001). With extracapsular extension, the risk of relapse increases, HR = 2.43 (95% CI 1.65 - 3.58). The risk of relapse increases (p<0.001) in case of multiple lymph node involvement, HR = 2.53 (95% CI 1.71 – 3.73) with standardization according to other risk factors. The risk of relapse also increases (p=0.003) in case of higher histopathological grade, HR = 1.58 (95% HR 1.18 – 2.12) for each gradation with standardization according to other risk factors. The prognostic

significance of perineural invasion, lymphovascular invasion and tumor thickness has not been established.

**The analysis of the prognostic impact of the pathohistological factors on OS of patients.** To take into account the impact of all pathohistological risk factors, the Cox multivariate approach was used. The Stepwise selection (critical rejection threshold 0.2 and critical inclusion threshold 0.1) was used to identify significant features. There were revealed 4 significant signs, such as the positive resection margin, extracapsular extension, multiple lymph node involvement and high histopathological grade. The results of the analysis of the prognostic impact of the pathohistological factors on OS in a multivariate model are presented in **Table 2**.

Table 2.

**The multivariate analysis of the influence of the pathohistological factors on OS in patients with resectable advanced OSCC.**

Prognostic factors	Coefficient, b±m	p-level	HR (95% CI)
Positive resection margin	1.39±0.27	<0.001	4.00 (2.36–6.78)
Extracapsular extension	0.94±0.20	<0.001	2.57 (1.75–3.79)
Multiple lymph node involvement	0.88±0.20	<0.001	2.41 (1.63–3.55)
High histopathological grade	0.39±0.15	0.009	1.48 (1.10–1.98)

Note: \*Coefficients of multivariable Cox regression models (b) and standard error (± m) are presented.

When conducting the multivariate analysis, the relationship of OS of patients with the cleanliness of the resection margins was established (p<0.001), while with positive resection margins contribute to increased risk, HR = 4.00 (95% CI 2.36 – 6.78) with standardization according to other risk factors. The OS of patients with extracapsular extension (p<0.001) is associated with an increased risk of extracapsular extension, HR = 2.57 (95% CI 1.75 – 3.79). Also, the risk increases (p<0.001) in case of multiple lymph node involvement, HR = 2.41 (95% CI 1.63 – 3.55) with

standardization according to other risk factors. The increased tumor histopathological grade increases the risk (p=0.009), HR = 1.48 (95% CI 1.10 - 1.98) for each gradation with standardization according to other risk factors. The prognostic significance of perineural invasion, lymphovascular invasion and tumor thickness has not been established.

The 5-year OS and 5-year DFS of patients with resectable advanced OSCC of varying histopathological grade are listed in **Table 3**.

**5-year OS and DFS of patients with resectable advanced OSCC of varying histopathological grade.**

Histopathological grade	5-year OS	5-year DFS
G I	69.3±5.3 %	75.4±5.1 %
G II	52.2±3.7 %	54.0±3.7 %
G III	38.9±8.1 %	35.7±8.1 %

The curves of the OS and DFS of patients with resectable advanced OSCC of varying histopathological grade are presented in **Figure 1.2**.

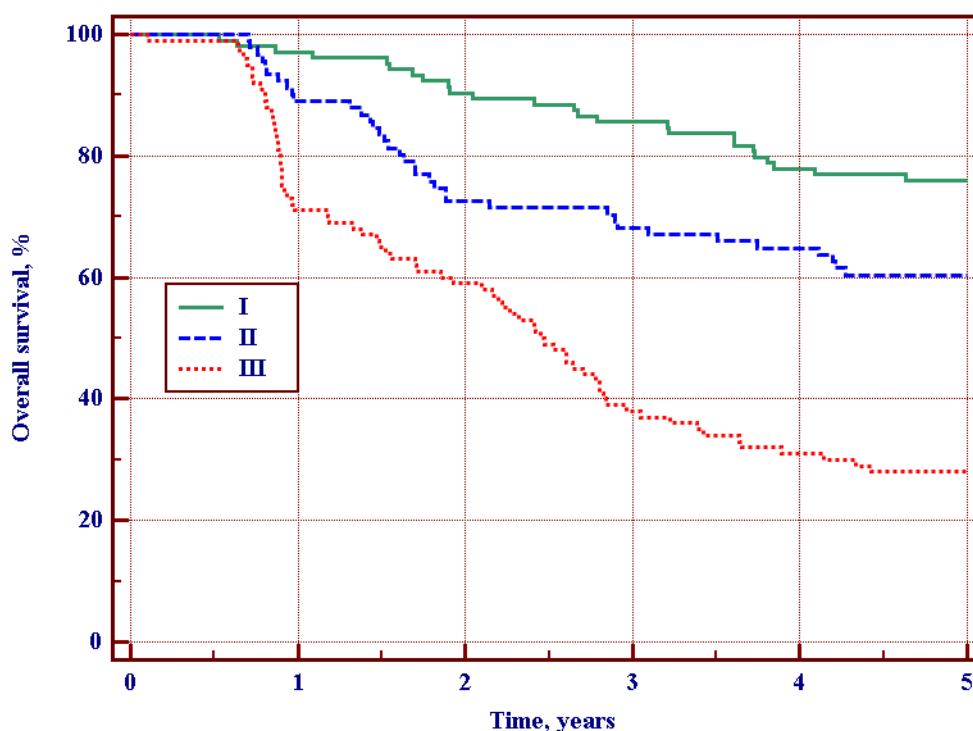


Figure 1.: The curves of the OS of patients with resectable advanced OSCC of varying histopathological grade  
 1 – G I: low grade  
 2 – G II: intermediate grade  
 3 – G III: high grade

When comparing the curves of the OS, a statistically significant difference ( $p=0.001$  according to the logrank test) was found between the groups G1, G2, and G3. It was found that the increase in the histopathological grade is associated with a poor

prognosis, so for the G2 group the relative risk index is  $HR = 1.89$  (95% CI 1.29 – 2.76) compared to G1, for the G3 group –  $HR = 2,78$  (95% CI 1.51 – 5.10) compared to G1.

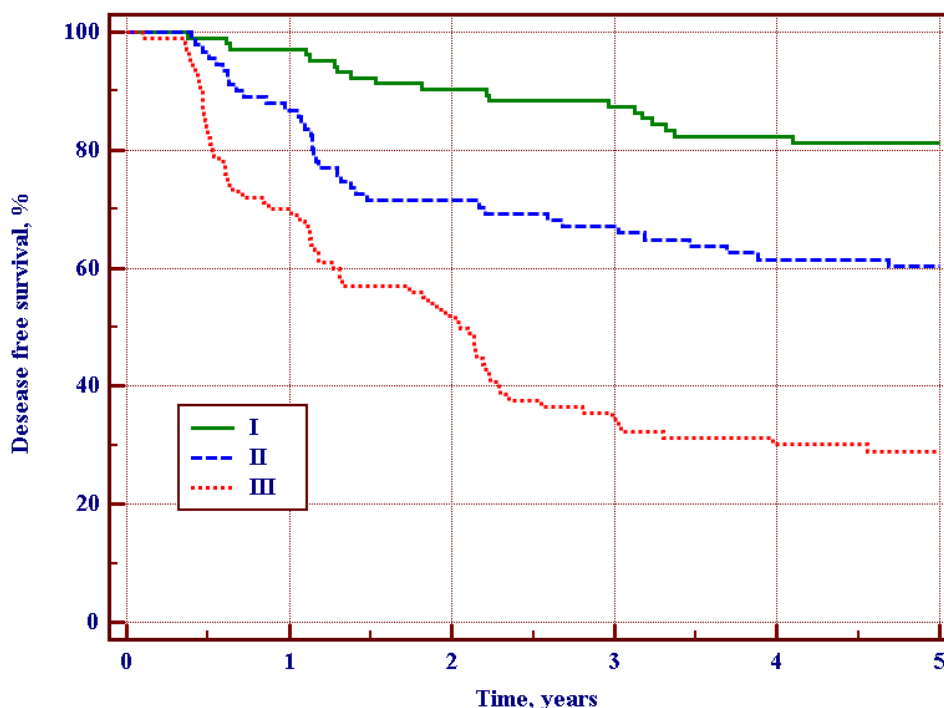


Figure 2.: The curves of the DFS of patients with resectable advanced OSCC of varying histopathological grade  
 1 – G I: low grade  
 2 – G II: intermediate grade  
 3 – G III: high grade

When comparing the DFS curves, a statistically significant difference ( $p < 0.001$  according to the logrank test) was found between the groups G1, G2, and G3. The increased histopathological grade increases the risk of relapse, so for the G2 group the relative risk index is  $HR = 2.36$  (95% BI 1.52 – 3.35) compared to G1, for the G3 group –  $HR = 3.62$  (95% BI 1.92 – 6.83) compared to G1.

**Discussion:** The assessment of the pathohistological prognostic factors in patients with resectable advanced OSCC is quite important both in planning adjuvant treatment strategies and in determining the disease prognosis.

If the independent prognostic significance of factors, such as the positive resection margin and extranodal extension, is considered recognized today, then the prognostic significance of the histopathological grade factor remains unknown.

The study of Y. Cheng and his co-authors, which included 8,986 patients, revealed that in the patients with all stages of OSCC who have undergone surgical treatment with adjuvant RT the histopathological grade was an independent prognostic factor, as well as a positive resection margin, extracapsular extension and advanced stage of the disease. The researchers also point out that the histopathological grade should be considered as significant in addition to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system when making clinical decisions [8].

In some literary sources, the histopathological grade has not been included in the assessment process at

all, as it has not historically been identified as the prognostic factor [10].

In contrast, several studies have instead demonstrated that histopathological grade was an important prognostic factor, as was tumor size, extracapsular extension or the positive resection margin [6, 7]. Thus, the scientist Brandwein-Gensler M. and others suggest in their work that the recommendation for adjuvant RT should be based not only on traditional factors (positive margin, perineural invasion, bone invasion) but also on histologic risk assessment [6].

Also, researcher Brian Thomas notes that there is a strong association between histologic grade and survival in patients with stage I or II OSCC. [7].

Some studies focused on the histologic grade have found a correlation between the histopathological grade and survival. Their analysis reveals a statistically significant relationship between the histologic grading of the histopathological grade, tumor size, locoregional involvement, and survival rates [11].

Only a few studies have evaluated the pathohistological prognostic factors in patients with exclusively resectable OSCC of stages III-IV. The results of our study are most correlated with the results of researcher C. Liao and his co-authors, who proved that extracapsular extension, multiple lymph node involvement and high histopathological grade were independent prognostic factors in patients with resectable advanced OSCC. The researchers have not identified the effect of the positive resection margin on the survival rate of patients [12].

In the study by A. Noble and his co-authors, as well as in our work, the high histopathological grade significantly increased the risk of relapse in patients with resectable advanced OSCC [9]. The lymph node ratio, which in the above study also had a significant impact on relapse development, was not assessed in our study.

Our study revealed the same prognostic significance of the factor of high histopathological grade as the factors of the positive resection margin, extracapsular extension and multiple lymph node involvement. There was not found any prognostic significance of pathohistological factors, such as perineural invasion, lymphovascular invasion and tumor thickness.

Therefore, given the statistically significant negative impact of the high histopathological grade on the OS and DFS, we believe that further studies are needed to investigate the need for adjuvant CRT in patients with the specified pathologic factor.

**Conclusions:** In our study, the high histopathological grade is an independent pathohistological factor of the poor prognosis in patients with resectable advanced OSCC. The OS and DFS of patients of the G2 and G3 groups were probably lower compared to the G1 group. Further studies are needed to investigate the necessity for adjuvant CRT in patients with these histopathological factor.

#### References:

1. Fedorenko, Z.P., Mykhailovych, Y.J., Gulak, L.O., Gorokh, E.L., Ryzhov, A.Y., Sumkina, O.V., & Kutsenko, L.B. (2019) Cancer in Ukraine, 2017–2018. Incidence, mortality, indicators of oncology service activity. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, 20 121. From [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_20/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm)
2. Heck, J.E., Berthiller, J., Vaccarella, S., et al (2010). Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*, 39(1), 166–181. doi: 10.1093/ije/dyp350.
3. Kloss-Brandstätter, A., Weissensteiner, H., Erhart, G., et al (2015). Validation of Next-Generation Sequencing of Entire Mitochondrial Genomes and the Diversity of Mitochondrial DNA Mutations in Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One*, 10(8), e0135643. doi: 10.1371/journal.pone.0135643.
4. Tsai, W.C., Kung, P.T., Wang, S.T., Huang, K.H., & Liu, S.A. (2015). Beneficial impact of multidisciplinary team management on the survival in different stages of oral cavity cancer patients: results of a nationwide cohort study in Taiwan. *Oral Oncol*,

51(2), 105-11. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.006.

5. Chen WC, Lai CH, Fang CC, et al. Identification of High-Risk Subgroups of Patients With Oral Cavity Cancer in Need of Postoperative Adjuvant Radiotherapy or Chemo-Radiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22):e3770.

6. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(2):167-178.

7. Thomas B, Stedman M, Davies L. Grade as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma: a population-based analysis of the data. *Laryngoscope*. 2014;124(3):688-694.

8. Cheng YJ, Tsai MH, Chiang CJ, et al. Adjuvant radiotherapy after curative surgery for oral cavity squamous cell carcinoma and treatment effect of timing and duration outcomes – A Taiwan Cancer Registry national database analysis. *Cancer Med* 2018; 7: 3073–3083.

9. Noble AR, Greskovich JF, Han J, et al. Risk Factors Associated with Disease Recurrence in Patients with Stage III/IV Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity Treated with Surgery and Postoperative Radiotherapy. *Anticancer Res*. 2016;36(2):786-791.

10. Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stell PM. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 1992;14:223-230.

11. Arduino PG, Carrozzo M, Chiecchio A, et al. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1570–1578.

12. Liao CT, Lee LY, Hsueh C, et al. Comparative outcomes in oral cavity cancer with resected pT4a and pT4b. *Oral Oncol*. 2013;49(3):230-236.

13. D'Cruz AK, Vaish R, Dhar H. Oral cancers: Current status. *Oral Oncol*. 2018;87:63-70.

14. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 May, 16(5): 478-491.

15. Kuriakose M A. Contemporary Oral Oncology: Diagnosis and Management / Kuriakose MA – Springer ; 2017. – 323.

#### ORCID:

Oleg Kravets <https://orcid.org/0000-0002-0226-6238>

Viktor Cherniienko <https://orcid.org/0000-0002-5183-0667>



**Gryzunov V.V.***doctor of medicine, professor,**The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University***Kim Y.V.***student,**The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University***Kuchinskaia S.A.***student,**The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University***Gaponenko I.N.***student,**The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University*

## ZONALITY OF MICROHEMODYNAMICS EXPOSED TO HIGH-INTENSE FOCUSED ULTRASOUND

УДК 61

ГРНТИ 76.03.53

**Грызунов В.В.***доктор медицинских наук, профессор,**ПСПбГМУ им.акад. И. П. Павлова***Ким Ю.В.***студент,**ПСПбГМУ им.акад. И. П. Павлова***Кучинская С.А.***студент,**ПСПбГМУ им.акад. И. П. Павлова***Гапоненко И.Н.***студент,**ПСПбГМУ им.акад. И. П. Павлова*

## ЗОНАЛЬНОСТЬ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ ФОКУСИРОВАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ

**Abstract.** High-tech treatment methods are now actively introduced into clinical practice, designed to limit the invasiveness of surgical procedures, among these methods, as one of the promising areas, is focused high-intensity ultrasound (HIFU). HIFU-therapy is based on thermal destruction of tissue, however, the features of the propagation of the heat wave, the state of blood flow in the peripheral zones remain poorly understood. Due to this, the aim of this study was to evaluate the intravital blood flow of the tongue and the swimming membrane of the grass frog in the perifocal zones after HIFU-induced exposure and the nature of the thermal pattern. The obtained data revealed the zoning of blood flow during vital biomicroscopy, which limited the propagation of the heat wave.

**Аннотация.** В клиническую практику активно внедряются высокотехнологичные методы лечения, призванные ограничить инвазивность хирургических манипуляций, среди которых одним из перспективных направлений является фокусированный высокоинтенсивный ультразвук (HIFU). В основе HIFU-терапии лежит термическая деструкция тканей, однако особенности распределения тепловой волны, состояние кровотока в перифокальных зонах остаются недостаточно изученными. С этой целью проводили исследования прижизненного кровотока языка и плавательной перепонки травяной лягушки в перифокальных зонах после HIFU-индуцированного воздействия и оценивали характер теплового паттерна. Полученные данные позволили выявить зональность кровотока при витальной биомикроскопии, что ограничивало распространение тепловой волны.

**Key words:** *HIFU, high-frequency focused ultrasound, thermal pattern, thermal wave, thermal ablation, microcirculation, blood flow zones*

**Ключевые слова:** *высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, тепловой паттерн, тепловая волна, термоабляция, микроциркуляция, зоны кровотока.*

**Introduction.** In recent years, high-tech methods of therapy have been widely introduced into clinical practice in order to limit the invasiveness of surgical operations [2]. An example of the introduction of new

technologies is the use of high-frequency focused ultrasound (HIFU) in the treatment of neoplasms [1-3]. The HIFU method has several significant advantages (non-invasiveness, repeatability until a clinical effect is

achieved, the absence of postoperative changes in healthy tissues) and has minimal surgical risk [6,7].

Over the past 15-20 years, HIFU therapy has become a serious alternative to surgical methods of treatment in oncology and it is actively used in the treatment of benign and malignant neoplasms of the liver, mammary glands, prostate gland, connective tissue, kidneys, brain, thyroid and parathyroid glands [5,6].

The therapeutic effect of focused ultrasound is based on the physical phenomena [9], namely, the generation of heat emitted when biological tissues absorb acoustic energy and mechanical disturbances in a biological environment. The propagation of high-frequency focused vibrations in heterogeneous living tissues forms an acoustic field in the form of complex of spatiotemporal distributions, characteristics of mechanical disturbance. This is accompanied by the formation of an interference maximum in the local zone due to the superposition of acoustic waves generating a thermal field from an external ultrasonic source. Obviously, the response of biological structures to such effects should be determined, on the one hand, by the nature of the energy distribution and the degree of manifestation of wave and nonlinear effects, and on the other, by the characteristics of the high-frequency focused acoustic field [8]. Focused high-intensity acoustic vibrations, forming lengthwise, shear and bending waves in biological tissues, generate a heat wave that causes mechanical, electrical phenomena that affect on the formation of the spatiotemporal continuum of the thermal field in the focus zone. However, a number of questions remain unresolved, one of which is the distribution of the HIFU-induced thermal pattern, which forms spatially inhomogeneous temperature fields, which are able to integrate, thereby increasing the thermal ablation zone, including healthy tissues. Such combination in heterogeneous biological structures with variegated hemodynamics is associated with nonlinear thermal effects that can generate zones with a small temperature difference, which increases the area of thermal damage. In this case, the total and distributed area of temperature patterns depends on the intensity of blood flow in a region, which acts as a heat and mass transfer and limits the propagation of a HIFU-induced heat wave.

Due to this, the aim of this research is to assess the state of intravital local blood flow, which plays the role of heat and mass transfer in biological structures, restricting the propagation of a heat wave under high-intensity focused ultrasound exposure.

**Materials and methods.** Grass frogs (*Rana Temporaria*) supplied by Profsnab LLC were used as the object of the study. The selection of the object was related to:

- the accessibility of the vessels of the tongue and the frog's membrane for vital microscopy
- the possibility of vital monitoring of blood flow immediately after HIFU-induced exposure
- eventual assessment of thermal patterns and the state of microcirculation in these zones

Prior to experiment, all frogs were anesthetized. A 10% urethane solution in the volume of 0,4 ml/100 g was injected into the spinal lymphatic bag. Animals were placed on a special plate with a «window» for transmitted light, over which the object of the study was neatly straightened and secured.

The experimental work was carried out on a testing unit developed in a laboratory of ultrasonic technologies of Peter the Great St.Petersburg Polytechnic University. It consisted of an emitter H-148 S/N 010 (Sonic Concepts, Inc., USA), generating high-intensity focused ultrasound, with a central oscillation frequency of 2,5 MHz (minimum frequency of 1.4 MHz), an active diameter of 64 mm and a central hole of 20 mm.

An emitter with concave surface focused ultrasound at a distance of about 6.8-7 mm. The possibility of focusing ultrasonic vibrations in a small focal region created conditions for local high-energy exposure with a radiant intensity of up to 8.2 kW / cm<sup>2</sup> in the averaged spot zone up to 0.6 mm without any significant thermal effects on the surrounding structures.

The HIFU is a mobile cone-shaped setup that focuses the acoustic field to the calculated depth.

To ensure the passage of ultrasonic waves, a conducting medium was used, in which degassed water was used. It was poured directly into the cone-shaped circuit, in the upper part of which the N-148 S / N 010 emitter was located, and the lower part of the circuit was covered with a silicone liner to ensure tightness (Fig. 1).

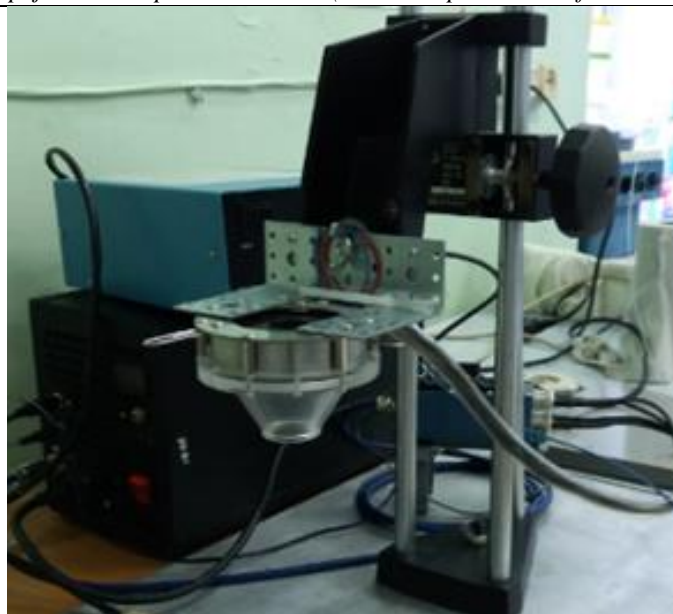


Fig. 1. General view of the conical installation with the emitter H-148 S / N 010

A setup consisting of a binocular microscope (Wild M420, Switzerland) with a lens ( $63 \times$  magnification), and a digital camera (Basler, Germany) was used for recording visual changes in blood flow in the microvasculature. Observation results were processed using the software "Multimedia Catalog" (Russia).

The structure of the HIFU-induced thermal pattern was evaluated using a Seek Thermal Compact PRO Android mobile camera with micro-USB (Seek Thermal, USA) immediately after exposure to focused ultrasound.

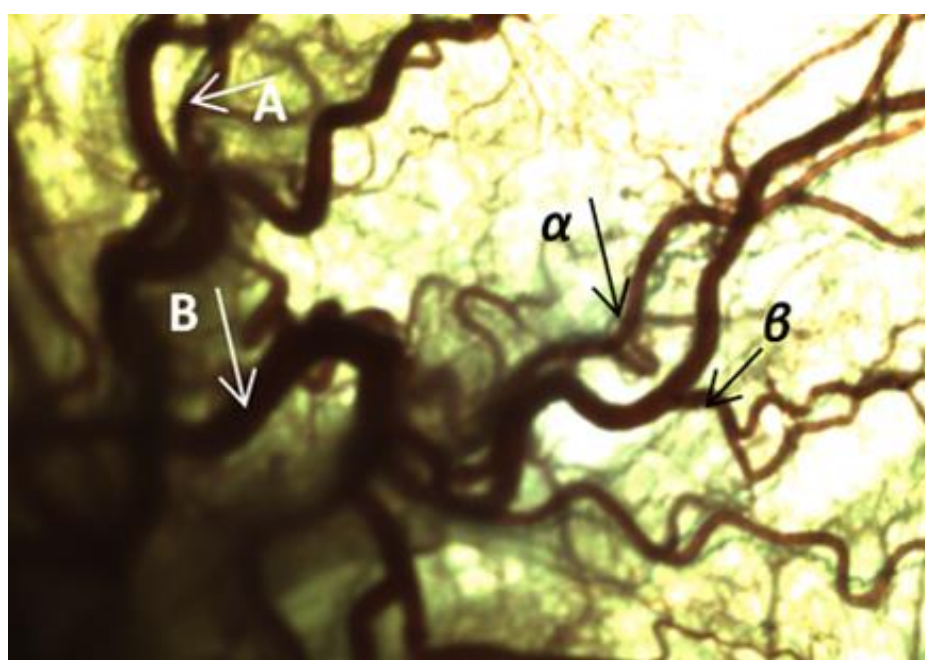
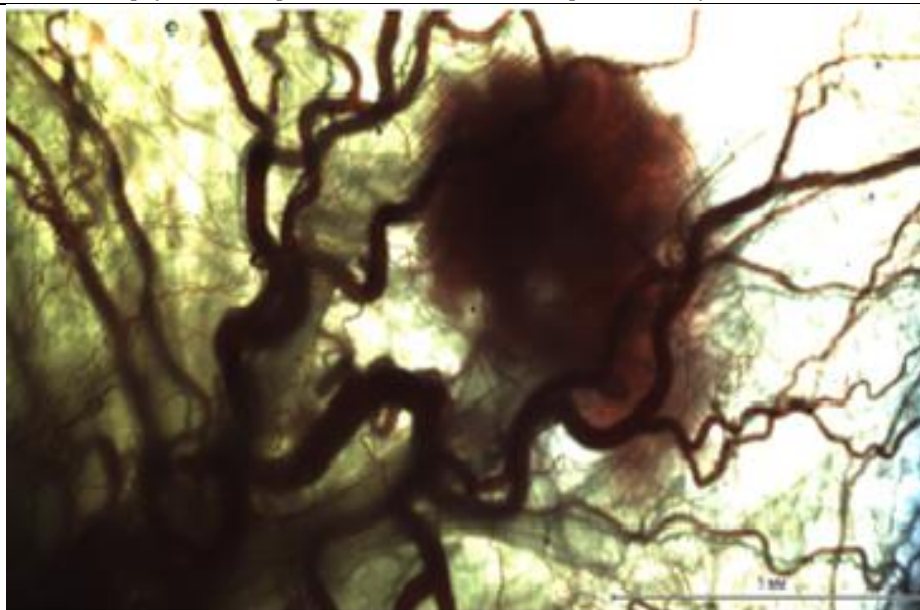


Fig. 2. Blood vessels of the frog tongue. A - artery; B - vein;  $\alpha$  is arteriole;  $\beta$  - venule.

After registration of the initial blood flow in the tongue or the frog's swimming membrane (Fig. 2), aqua gel was applied to the surface of the mucosa or skin to ensure tight contact with the cone of the ultrasonic emitter. A single HIFU thermo ablation was carried out with an intensity of  $8.2 \text{ kW cm}^2$  and an

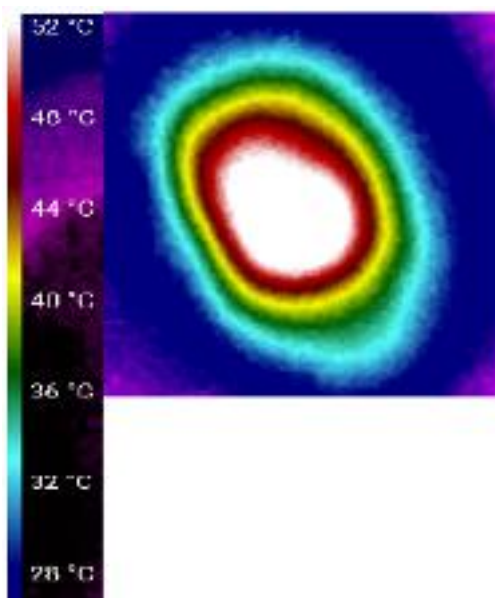
exposure of 400 ms. After completion of the acoustic impact, vital vascular microscopy of the tongue and the swimming membrane was performed, on this basis, the state of the blood flow in the focus of exposure and in the peripheral zones was judged.



*Fig. 3. Thermal ablation pattern after exposure to HIFU.*

**Results and discussion.** The observables structural and functional disorders of microvessels could be the result of both thermal and mechanical effects of HIFU-induced exposure. The following bioeffects were noted in the focal zone: thermal destruction and thermocoagulation of the blood, local ruptures, perivascular hemorrhages in the surrounding tissue, and edema. Disturbance and stoppage of blood flow in microcirculatory bloodstream in the HIFU

exposure zone was observed. The latter is reflected in the heat removal rate in the thermal ablation zone. In the perifocal regions, areas with uneven optical density were noted. Perhaps the latter was due to increasing edema against the background of partially preserved blood flow, a decrease in the number of functioning capillaries. In the analyzed area, the diameter of the arterioles decreased by 25-28%, and the venule decreased by 8%.



*Fig. 4. The zoning of the thermal pattern under HIFU-induced exposure.*

As a result of life-time biomicroscopy after HIFU-induced exposure, a clear zoning in the state of blood flow can be distinguished: a destruction zone with a cessation of blood flow is in focus, two zones can be distinguished in the perifocal region - with partially preserved blood flow and preserved blood flow. Thermal imaging also revealed the zoning of HIFU-induced thermal patterns. This indicates the formation of temperature zones under acoustic exposure (Fig. 4).

The oval shape of the thermal imaging portrait is explained by the transformation of the acoustic wave into mechanical and thermal effects. But shear stresses in a heterogeneous medium give rise to nonlinear dynamic changes in the distribution of the heat wave.

It is conceivable that in areas with partially preserved and preserved blood flow, the necessary heat transfer is provided, which limits the intensity of the temperature wave and reduces the risk of damage to

healthy tissues. The zoning of the blood flow allows us to suggest that the geometrical dimensions of thermal patterns can be different, and their size determines the scale of the heterogeneity of the distribution of temperature zones. However, tissue heterogeneity of a biological object induces a complex distribution of the thermal field, which can be represented as the total spectrum of thermal patterns. Additionally, provided that the total area of the thermal pattern approaches to the size of the useful area of irradiation, then the significance of the heterogeneity decreases and vice versa, which requires the introduction of weight coefficients. In addition, the heterogeneity of biological tissues leads to non-linear thermal effects. The latter initiate the process of integration of thermal patterns, which leads to the appearance of zones with a slight temperature gradient. Based on the above, a qualitative model of heat generation in biological tissues was developed with the introduction of the conversion coefficient of the acoustic power of the emitter into thermal power, a general view of which is presented below:

$$\tau = \frac{P}{T} \times 100\%$$

where  $\tau$  - coefficient of conversion of the acoustic power of the emitter into thermal power;

P - acoustic power of the emitter;

T - thermal power in focus.

Sample calculation demonstrated that only from 21 to 24% of the acoustic power of the emitter in the focus region is transformed into thermal power, and the other part is converted into mechanoelectric effects, what requires further refinement.

**Conclusion.** Thus, under the influence of the mechanical and thermal components of the HIFU effect, zoning of the blood flow distribution with various vascular, perivascular changes in the thermal ablation zone and perifocal regions occurs. The latter must be taken into account when calculating the values of heat transfer and heat conduction during therapeutic treatment with high-intensity focused ultrasound.

## References

1. Chaussy C.G., Thuroff S. High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: A review// *J. Endourol.* – 2017. – Vol.31, N.51. – P.30–37.
2. Elhelf A. S., Albahar H., Shah U., Oto A., Cressman E., and Almekkawy M. High intensity focused ultrasound: The fundamentals, clinical applications and research trends// *Diagn. Interventional Imaging.* – 2018. – Vol.99, I.6. - P. 349.
3. Guan L., Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities// *World J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol.14, N1. – P.153. doi: 10.1186/s12957-016-0908-3
4. Hsiao Y.H., Kuo S.J., Tsai H.D., Chou M.C., Yeh G.P. Clinical application of high-intensity focused ultrasound in cancer therapy// *J. Cancer.* - 2016. - Vol.7, N3. -P.225–231 doi:10.7150/jca.13906
5. Jenne J.W., Preusser T., Günther M. High-intensity focused ultrasound: principles, therapy guidance, simulations and applications// *Z. Med. Phys.* -2012.- Vol. 22, N4.- P.311-322. doi: 10.1016/j.zemedi.2012.07.001
6. Maloney E., Hwang J.H. Emerging HIFU applications in cancer therapy// *Int. J. Hyperthermia.* -2015.-Vol.31, N3.- P.302-309. doi: 10.3109/02656736.2014.969789
7. Napoli A., Anzidei M., Ciolina F., Marotta E., Cavallo Marincola B., Brachetti G., Di Mare L., Cartocci G., Boni F., Noce V., Bertaccini L., Catalano C. MR-guided high-intensity focused ultrasound: current status of an emerging technology// *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* -2013.- Vol.36, N5.- P.1190-1203. doi: 10.1007/s00270-013-0592-4
8. Peek MCL, Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours// *Ecancermedicalscience.* - 2018. - Vol.12.- P.794. doi: 10.3332/ecancer.2018.794
9. Грызунов В.В. Основы клинической патофизиологии: монография / Грызунов В.В., Осипов А.С.; ПСПбГМУ им.акад. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург : Политех-Пресс, 2020. –С. 239. [Gryzunov V.V. The basics of clinical pathophysiology: monograph / Gryzunov V.V., Osipov A.S. ; PSPbGMU named after I.P. Pavlova. - St. Petersburg: Polytechnic Press, 2020. (In Russ).]

**Zamira Yu. Halimova**

Doctor of Medical Sciences,

Head of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery Department,  
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology,  
Tashkent, Uzbekistan

**Umida A. Mirsaidova**

Junior Researcher of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery Department  
of Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology,  
Tashkent, Uzbekistan

**Yulduz M. Urmanova**

Doctor of Medical Sciences,  
Associate Professor of Endocrinology with Pediatric Endocrinology Unit  
of the Tashkent Pediatric Medical Institute,  
Tashkent, Uzbekistan

УДК: 614.43-02+616.43+577.17

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PRE AND POSTOPERATIVE HORMONAL VALUES IN PATIENTS WITH ACTH-DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME AT VARIOUS TIMES AFTER SURGERY

**Халимова Замира Юсуфовна**

Доктор медицинских наук,  
зав. Кафедры нейроэндокринологии с хирургией гипофиза,  
Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр эндокринологии, Ташкент, Узбекистан

**Мирsaidова Умида Акмаловна**

младший научный сотрудник научного отдела нейроэндокринологии  
с хирургией гипофиза,  
Республиканского специализированного научно-практического  
медицинского центра эндокринологии,  
Ташкент, Узбекистан

**Урманова Юлдуз Махкамовна**

доктор медицинских наук,  
доцент кафедры эндокринологии с детской эндокринологией  
Ташкентского Педиатрического Медицинского Института,  
Ташкент, Узбекистан

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АКТГ-ЗАВИСИМЫМ СИНДРОМОМ КУШИНГА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

**Summary.** To achieve this goal, the studied patients (42 patients), depending on the level of postoperative cortisol in the blood, according to the Clinical Practical Recommendations of the Society of Endocrinologists (2015), were divided into 2 groups: group I - patients with a basal blood cortisol level of  $\leq 138$  nmol / l, who were regarded as having achieved remission - 18 patients, group II - patients with a basal cortisol level of blood  $\geq 138$  nmol / l, that is, having not reached biochemical remission - 24 patients. The control group consisted of 20 healthy people (10 men and 10 women) at the same age. According to research data, in the postoperative period, there was a significant decrease in hormonal parameters of blood and urine (ACTH, Cortisol) compared to preoperative data in both groups - with remission without remission. The early postoperative level of cortisol in patients of group I was within  $75.2 \pm 8.78$  nmol / l, and in group 2 it was much higher -  $412.87 \pm 55.7$  nmol / l. The study of the correlation between hormones showed a strong correlation between the values of ACTH before and after surgery: ACTH (before and after)  $r = 0.9$ , cortisol (before and after), and UFC (before and after)  $r = 0.01$  and  $r = 0.069$  respectively.

**Аннотация.** Для реализации поставленной цели исследуемые пациенты (42 пациента) в зависимости от уровня послеоперационного кортизола в крови, согласно Клиническим Практическим Рекомендациям Общества Эндокринологов (2015 год), были разделены на 2 группы: I гр.- больные с уровнем базального кортизола крови  $\leq 138$  нмоль/л, которые были расценены, как достигшие ремиссии – 18 больных, II гр.- пациенты с уровнем базального кортизола крови  $\geq 138$  нмоль/л, то есть не достигшие биохимической ремиссии – 24 больных. Группу контроля составили 20 здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) аналогичного возраста. По данным исследований, в послеоперационном периоде отмечалось достоверное снижение гормональных показателей крови и мочи (АКТГ, кортизол) по сравнению с дооперационными

данными у больных обеих групп – с ремиссией и без ремиссии. Ранний послеоперационный уровень кортизола у больных 1 группы был в пределах  $75,2 \pm 8,78$  нмоль/л, а во 2 группе гораздо выше -  $412,87 \pm 55,7$  нмоль/л. Изучение корреляционной связи между гормонами показало сильную корреляционную связь между значениями АКТГ до и после операции: АКТГ (до и после)  $r=0,9$ , кортизол(до и после) и СКМ (до и после)  $r=0,01$  и  $r=0,069$  соответственно.

*Keywords: Cushing's syndrome, relapse, prognosis*

*Ключевые слова: синдром Кушинга, рецидив, прогноз*

**Актуальность.** Гиперкортицизм–синдром, обусловленный длительным и чрезмерно высоким воздействием глюкокортикоидов на организм[2]. АКТГ-зависимый синдром Кушинга (АКТГ-ЗСК) развивается вследствие сверхпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза [20]. Первой линией лечения при АКТГ-ЗСК является трансназальное трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза, которое способствует ремиссии от 42 до 90% случаев[21]. При этом частота рецидивов СК наблюдается до 3% в течение года и до 3%–22% случаев в течение 3 -х лет. Поэтому, решающее значение для профилактики осложнений гиперкортизолемии имеет раннее вмешательство[11]. В этой связи, в мировой литературе постоянно дискутируются вопросы определения критериев излеченности и ремиссии, наблюдается разногласие мнений по критериям ремиссии АКТГ-ЗСК в постоперационном периоде [6, 11]. Имеющееся разнообразие критериев ремиссии по различным клиническим протоколам АКТГ-ЗСК, затрудняют сравнение результатов лечения в различных исследованиях [20]. Кроме того, результаты исследований, оценивающих в основном исход трансназальной аденомэктомии гипофиза (ТАГ), не могут быть адаптированы к различным видам терапии АКТГ-ЗСК [20]. Даже само значение термина "ремиссия" заболевания не является однозначным. Так, существует временное излечение болезни после ТАГ, когда за явным излечением болезни может последовать рецидив (который может длиться годами или даже десятилетиями после ТАГ) или окончательное излечение болезни, когда нет рецидива в долгосрочном наблюдении [20].

По данным большинства авторов, послеоперационный утренний уровень кортизола в сыворотке крови является наиболее важным маркером для оценки ремиссии после ТАГ [4,5]. Сроки определения уровня кортизола в крови, по данным различных авторов также широко варьирует. Так, ряд авторов предлагает несколько измерений в течение 2 недель после ТАГ, обычно через 5-14 дней после операции [6, 18, 26]. В то время, как Аткинсон А.Б. и др. установили, что уровень кортизола в сыворотке крови после операции может снижаться медленно, со временем, иногда в течение нескольких недель[7]. Другие авторы наиболее оптимальным считают измерение уровня кортизола в сыворотке крови через 1-6 месяцев после ТАГ[11, 12].

Кроме того, умеренный или циклический гиперкортицизм может затруднить

интерпретацию результатов аденомэктомии гипофиза [7]. Большинство исследователей для оценки длительной ремиссии у взрослых, придерживаются того мнения, что послеоперационная концентрация кортизола должна быть равна или менее 138 нмоль/л ( $<5$  мкг / дл) в течение 7 дней после ТАГ [6,11]. В тоже время, П.Ж. Тренер с соавт., рекомендуют использовать более строгие критерии ремиссии в раннем послеоперационном периоде в 09.00 ч - неопределяемые уровни кортизола: менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л)[27]. Кроме того, отсутствуют достаточные данные о прогностическом значении послеоперационного уровня АКТГ в плазме крови для определения ремиссии заболевания.

По данным ряда авторов, при достижении раннего послеоперационного уровня кортизола в крови менее 50 нмоль/л [17, 22] или менее 138 нмоль/л указывает на ремиссию, другие исследователи[19,26] подобные значения кортизола рассматривают как прогностический критерий рецидива роста кортикотропиномы, т.е., в этом вопросе нет единого мнения. В руководствах по лечению СК, опубликованных в 2015 году ремиссия СК определяется как утренний кортизол  $<5$  мкг/дл ( $<138$  нмоль / л) или свободный кортизол мочи (UFC)  $<10-20$  мкг / 24 ч ( $<28-56$  нмоль / 24 ч) через 7 дней после операции. Однако, нет также единого мнения относительно точки отсечения кортизола после операции ( $<5$  мкг / дл (137,9 нмоль / л),  $<2$  мкг / дл(55,2 нмоль / л),  $<1,8$  мкг / дл (49,7 нмоль / л) ),  $<1,3$  мкг / дл (35,9 нмоль / л) или даже  $<1$  мкг / дл (27,6 нмоль / л)[21]

InvittiC, RedaelliG, BaldiG. на 288 взрослых показали, что только у половины пациентов с клинической ремиссией наблюдалось снижение уровня АКТГ в плазме крови [17]. Свободный кортизол мочи (СКМ) сам по себе не может быть мерой ремиссии после ТАГ, однако, несколько уровней СКМ ниже нормального диапазона с одновременным доказательством ремиссии заболевания в других тестах могут быть полезны для подтверждения излечения болезни [27]. Большинство исследований у взрослых показывают длительную ремиссию, если послеоперационные концентрации СКМ составляют меньше 28-56 нмоль / сут ( $<10-20$  мкг/сут) [2, 14, 16].

Batista D.L., Oldfield E.H., Keil M.F. et al. подтверждают, что суточная моча на кортизол (СКМ) не может служить прогностическим фактором длительной ремиссии. Авторы исследуя эффективности теста с кортикотропин рилизинг гормоном (КРГ) у взрослых после ТАГ в качестве

предиктора длительной ремиссии выявили, что у 23 взрослых пациентов, со сниженным ответом на тест с КРГ, выполненный после 6-42 мес ТАГ не было рецидива, а у 3-х пациентов (из 6 в данном исследовании), которые имели нормальный ответ в тесте, произошел рецидив [9].

Как показывают исследования, эффективность повторной ТАГ после рецидива варьирует в пределах 37-73% [1, 13], и улучшение результатов возрастают при наличии локализованной аденомы гипофиза [10, 14]. Во всех случаях послеоперационного рецидива необходимо иммуногистохимическое подтверждение диагноза и/или селективный забор крови из нижних каменистых синусов с введением стимуляционного агента [8, 14].

Неоднократное исследование кортизола утром в течение первой недели после операции рекомендуется для определения ремиссии заболевания. Экзогенные глюкокортикоиды (ГК) могут подавлять собственную секрецию кортизола и маскировать активность заболевания, поэтому оценивать ремиссию болезни лучше на фоне отмены терапии ГК, которые стандартно применяются в ряде стран как до, так и после операции [1-3]. По данным [15, 23], уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива - не более 10% за 10 лет. Более того, авторы рекомендуют жестко мониторировать пациентов с уровнем кортизола в сыворотке крови более 140 нмоль/л, так как они составляют более высокий риск рецидива (20-30%), даже при установлении клинической ремиссии. Определение СКМ рассматривается в качестве дополнительного теста и экскреция кортизола в суточной моче менее 55 нмоль/24 часа свидетельствует о ремиссии, уровень кортизола в пределах нормальных значений, но выше 55 нмоль/24 часа - является сомнительным, и выше нормальных значений указывает на явный рецидив болезни [4, 24, 25].

Другие авторы Losa M, Bianchi R, Barzagli R, Giovanelli M & Mortini P. (2009) отметили, что прогнозирование результатов лечения пациентов с болезнью Кушинга (БК) является сложной задачей. Их цель состояла в том, чтобы оценить точность немедленного послеоперационного плазменного кортизола, теста десмопрессина и сочетанного теста дексаметазон-десмопрессин (ДДТ) в качестве предикторов результата. В это ретроспективное двухцентровое исследование были включены 67 пациентов с начальной ремиссией и минимальным послеоперационным периодом наблюдения - до 18 мес. Последующее наблюдение включало 3-6 месяцев, а затем ежегодные определения уровней КСМ, АКТГ и кортизола крови с проведением пробы с дексаметазоном (1-мг) и ТД. Авторы сделали выводы о том, что добавление ДДТ первые 3 года после операции к немедленной послеоперационной оценке кортизола позволяет разработать оптимальную стратегию ведения

пациентов, оперированных по поводу болезни Кушинга [28]. Все вышеуказанное подчеркивает актуальность нашего исследования.

**Цель исследования** - изучить динамику гормональных показателей у пациентов с АКТГ ЗСК после ТАГ в различные сроки после операции.

**Материал и методы исследования:** Объектом исследования были 42 пациента с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга (АКТГ-ЗСК), прооперированные в отделениях нейрохирургии РСНПМЦЭ МЗ РУз имени академика Ё.Х.Туракулова (д.м.н. Файзуллаевым Р.Б.), проф. Поуэлл М.П. Великобритания, к.м.н. Акбутаев А.М.) и РНЦЭМП МЗ РУз (д.м.н. Махамов К.Э.) в период с 2000 по 2019 годы. Критериями включения были пациенты, перенесшие ТАГ по поводу АКТГ-ЗСК, трансназосептальным транссфеноидальным подходом. Критериями исключения - больные с АКТГ-НЗСК, АКТГ-ЭСК, АКТГ-ЗСК, подвергнутые медикаментозной, лучевой, комбинированной терапии и адrenaлэктомии. Для реализации поставленной цели исследуемые пациенты (42 пациента) в зависимости от уровня послеоперационного кортизола в крови, согласно Клиническим Практическим Рекомендациям Общества Эндокринологов (2015 год), были разделены на 2 группы:

I гр. - больные с уровнем базального кортизола крови  $\leq 138$  нмоль/л, которые были расценены, как достигшие ремиссии - 18 больных,

II гр. - пациенты с уровнем базального кортизола крови  $\geq 138$  нмоль/л, то есть не достигшие биохимической ремиссии - 24 больных. Группу контроля составили 20 здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) аналогичного возраста.

Методы исследования включали в себя: 1) общеклинические (исследование эндокринного, соматического, неврологического статусов); 2) инструментальные (периметрия полей зрения, глазное дно, острота зрения, ЭКГ, КТ/МРТ хиазмально-селлярной области и надпочечников;

3) гормональные исследования (АКТГ, кортизол крови и КСМ): в дооперационном периоде проводились методом РИА с использованием наборов «BekhmanCoulter» (Чехия) ст.н.с. Мухамедова А.А., и в послеоперационном периоде в ходе ТД методом ИФА (врач Саидова С.Х.); 4) Гистологические исследования операционного материала (кабинет гистопатологии, врач гистолог - Журавлева Н.С.); 5) Функциональная проба с десмопрессином; 6) Статистические методы исследования. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M (SD). Сравнение двух независимых групп, имеющих нормальное распределение, проводилось с



помощью t-критерия Стьюдента. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при  $p \leq 0,05$

**Результаты исследования:** Было обследовано 42 пациента, подвергнутых ТАГ, из которых 71,4% (30 больных) составили – женщины, 28,6% – мужчины (12 больных). Средний возраст женщин составил  $32,4 \pm 3,1$  лет (от 15 до 49 лет), мужчин –  $32,0 \pm 1,75$  (от 26 до 39) года. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила  $41,6 \pm 9,2$  мес (от 7 до 131 мес). I группу пациентов составили 18 больных (42,8%), которые согласно Клиническим Практическим Рекомендациям Общества Эндокринологов от 2015 года, имели уровни кортизола  $\leq 138$  нмоль/л в первые 1-3 дня после трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза. Из них женщин – 12 (70%), мужчин – 6 (30%). Средний возраст женщин составил –  $36,75 \pm 5,87$  лет (от 20 до 49 лет), мужчин –  $31,5 \pm 0,35$  лет (от 23 до 36 лет). Длительность заболевания с момента установления диагноза –  $34,6 \pm 13,4$  мес (от 7 до 96 мес), возраст пациентов на момент постановки диагноза в среднем был –  $29,33 \pm 4,26$  лет,  $32,25 \pm 6,35$  лет – у женщин и  $23,5 \pm 0,35$  лет – у мужчин. Длительность дооперационного периода болезни была в пределах  $32,3 \pm 3,81$  мес (от 19 до 53 мес), продолжительность послеоперационного периода –  $29,83 \pm 10,79$  мес (от 8 до 80 мес).

Анализ гормональных показателей в дооперационном периоде в I группе (табл.1.) показал следующее: АКТГ варьировал в диапазоне от 52 до 68 нг/дл и в среднем составил  $59,1 \pm 2,39$  нг/дл, превышая таковые группы контроля в 2,72 раза ( $p \leq 0,001$ ). Подобная тенденция наблюдалась, в концентрациях КСМ –  $177,1 \pm 18,18$  нмоль/л (диапазон от 122 до 218 нмоль/л) и в уровнях базального кортизола

$848,8 \pm 35,18$  нмоль/л (диапазон от 746 до 1010 нмоль/л), которые достоверно значимо были выше в 1,14 и 1,81 раз соответственно по сравнению с контролем ( $p < 0,1$  и  $p \leq 0,001$ ). Послеоперационные уровни гормонов в I группе больных были следующими: уровни АКТГ варьировали в пределах от 6,5 до 43,1 нг/дл – и в среднем составил  $18,6 \pm 4,73$  нг/дл, СКМ –  $26,9 \pm 4,49$  нмоль/л (в диапазоне от 16 до 57 нмоль/л) и базальный кортизол  $75,2 \pm 8,78$  нмоль/л (в диапазоне от 41 до 132 нмоль/л). Сравнительный анализ до и послеоперационных показателей гормонов выявили достоверно значимое снижение АКТГ в 3,17 раза ( $p \leq 0,005$ ), СКМ – в 6,59 раза ( $p \leq 0,001$ ) и базального кортизола – в 11,2 раза ( $p \leq 0,001$ ). Как показывают результаты, наиболее чувствительным и значимым оказался уровень базального кортизола крови, затем СКМ и АКТГ.

Следует отметить, что у 3-х пациенток (16%), несмотря на достижение биохимической ремиссии, клинические признаки болезни не имели позитивной динамики. Так, объективный статус пациентов характеризовался стабильностью ИМТ ( $45,7$  кг/см<sup>2</sup>), стойкостью АД, повышающегося на фоне гипотензивных препаратов до 180/100-150/90 мм.рт.ст. Детальный анализ данных случаев показал, что пациенты имели средний возраст 32,2 года, среднюю продолжительность болезни до 108 мес и продолжительность дооперационного периода до 36 мес. То есть, в целом эти пациенты не отличались от пациентов данной группы, за исключением 3-х кратного увеличения средней продолжительности болезни. Для реализации поставленной цели нами был проведен тщательный сравнительный анализ гормональных показателей с различными факторами.

Таблица 1.

Показатели	1 гр. (n=18)		2 гр. (n=24)		Контрольная группа (n=20)	P
	Ж=12	М=6	Ж=18	М=6		
Пол	Ж=12	М=6	Ж=18	М=6		
Возраст	$36,7 \pm 5,9$	$31,5 \pm 0,3$	$29,5 \pm 3,0$	$32,5 \pm 4,6$	$31,85 \pm 1,91$	
Возраст на момент установления диагноза (лет)	$29,33 \pm 4,26$		$24,37 \pm 2,34$			$p_1 < 0,1$
Продолжительность доопер. периода (мес)	$32,3 \pm 3,81$		$53,75 \pm 5,28$			$P_1 < 0,1$
Прод.послеопер. периода (мес)	$29,83 \pm 10,79$		$20,75 \pm 4,57$			$P_1 < 0,5$
АКТГ до (нг/дл)	$59,1 \pm 2,39$		$76 \pm 6,6$		$21,7 \pm 1,66$	$p_1 < 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,005$ (1 – группа)

				$p_4 < 0,05$ (2-группа)
АКТГ после (нг/дл)	18,6±4,73	35,86±12,75		$p_1 < 0,5$
Кортизол суточной мочи до (нмоль/л)	177,1±18,18	305,13±62,3	154,15±4,21	$p_1 < 0,5$ $p_2 < 0,1$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,001$ (1 – группа) $p_4 < 0,1$ (2-группа)
Кортизол суточной мочи после (нмоль/л)	26,9±4,49	119±35,96		$p_1 < 0,05$
Кортизол крови до (нмоль/л)	848,8±35,18	968,58±98,72	466,8±24,52	$p_1 < 0,5$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,001$ (1 – группа) $p_4 < 0,05$ (2-группа)
Кортизол крови после (нмоль/л)	75,2±8,78	412,87±55,7		$p_1 < 0,05$

Примечание: P- достоверность различий, P<sub>1</sub> – достоверность различий между I и II группой, P<sub>2</sub> – Iи контроль, P<sub>3</sub> – II группа и контроль, P<sub>4</sub> – до и после операции

II группу составили 24 пациента, которые имели уровни кортизола крови после ТАГ  $\geq 138$  нмоль/л. Из них 75% (18больных) – женщины, 25% (6 больных) мужчины. Средний возраст женщин составил 29,5±3,0лет (от 15 до 45 лет), мужчин - 32,5±4,59лет (от 15 до 45 лет). Длительность заболевания с момента установления диагноза составила 46,87±11,97мес (от 8 до 131 мес). Возраст больных на момент постановки диагноза - 24,37±2,34 года, в числе у женщин - 23,3±2,99 года, у мужчин - 27,5±3,18лет.

Длительность дооперационного периода составила 53,75±5,28мес, послеоперационного периода - 20,75±4,57 мес. Дооперационные уровни АКТГ составили 76±6,6нг/дл, КСМ 305,13±62,23 нмоль/л и базального кортизола - 968,58±98,72 нмоль/л, которые соответственно в 3,5 раза ( $p \leq 0,05$ ), 1,98 раз и в 2 раза ( $p \leq 0,01$ ) были выше по сравнению с контрольной группой.

Динамика послеоперационных уровней гормонов во II группе была следующей: уровни АКТГ были в пределах 35,86±12,75нг/дл (в диапазоне от 5,2 до 177нг/дл), КСМ - 119±35,96нмоль/л (в диапазоне от 23 до 364нмоль/л) и базальный кортизол в крови - 412,87±55,7 (в диапазоне от 177 до 900нмоль/л). Сравнение до и послеоперационных показателей гормонов выявило достоверно значимое снижение АКТГ после ТАГ в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), базального кортизола в 2,34 раза ( $p < 0,05$ ), КСМ в 2,56 раза ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на то, что по уровням послеоперационного базального кортизола не была достигнута ремиссия, у 6-х больных II группы наблюдалась клиническая ремиссия-

регрессировали непропорциональное ожирение, избыточное оволосение, повышение АД, слабость в нижних конечностях, нарушения менструального цикла и аменорея, изменение внешности, стрии на животе.

Если анализировать данные этих 6 пациентов отдельно, то получим следующие результаты. Из 6 больных 66,6% (4больных) – были женщины, а 33,4% (2 больных) - мужчины. Средний возраст больных составил 34,5±1,06лет. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила 28±14,14 мес (от 8 до 48 мес). Возраст больных на момент постановки диагноза был в пределах 29,5±1,06 лет. Длительность дооперационного периода составила 54±4,24 мес, послеоперационного периода - 11,02±4,57 мес. Дооперационные уровни АКТГ составили - 113,35±24,5нг/дл, КСМ 211,5±39,95нмоль/л и базального кортизола - 897,8±56,5нмоль/л, то есть только КСМ и базальный кортизол были намного ниже, чем у остальных пациентов этой группы.

Как видно из таблицы 1, средний возраст пациентов II группы у женщин был достоверно меньше ( $P_1 < 0,1$ ). Более того, у больных II группы, заболевание в среднем также манифестировало значительно раньше ( $P_1 < 0,1$ ).

Продолжительность дооперационного периода в I группе была в 1,66 раз короче, чем у пациентов 2 группы ( $p < 0,1$ ), тогда как послеоперационный период в 1,43 раза был дольше ( $p < 0,5$ ). В дооперационном периоде уровни гормонов у пациентов I группы по сравнению со 2 группой имели следующую картину: АКТГ был в 1,28 раза ниже ( $p < 0,1$ ), КСМ - ниже в 1,72 раза ( $p < 0,5$ ), кортизола крови ниже в 1,14 раза (

$p < 0,5$ ). То есть по всем параметрам пациенты второй группы имели значительно высокие уровни гормонов изначально.

Далее нами изучена корреляционная связь (КС) раздельно между гормональными показателями в до- и послеоперационном периоде. Так, КС в дооперационном периоде между базальным кортизолом и АКТГ крови, составила  $r=0,316$ , между КСМ и АКТГ  $r=0,015$ , между СКМ и кортизолом  $r=0,055$ , т.е. тесная связь обнаружена между базальным кортизолом и АКТГ. В послеоперационном же периоде КС между данными показателями выглядела следующим образом: между АКТГ и КСМ  $r=0,682$ , между кортизолом и КСМ  $r=0,706$ , между АКТГ и базальным кортизолом  $r=0,753$ . Отсюда видно, что в послеоперационном периоде между гормональными показателями имеется сильная корреляционная связь. Если сравнить до и послеоперационные изменения в КС между гормонами, то мы получим следующие данные: АКТГ (до и после)  $r=0,9$ , кортизол (до и после) и СКМ (до и после)  $r=0,01$  и  $r=0,069$  соответственно. Очень сильная корреляционная связь была установлена между значениями АКТГ до и после операции.

Таким образом, по данным наших исследований, в постоперационном периоде отмечалось достоверное снижение гормональных показателей крови и мочи (АКТГ, кортизол) по сравнению с дооперационными данными у больных обеих групп – с ремиссией и без ремиссии. Но при этом, во второй группе средние значения АКТГ и кортизола крови после операции были достоверно выше, оставаясь в пределах нормы. Следует отметить, что ранний послеоперационный уровень кортизола у больных 1 группы был в пределах  $75,2 \pm 8,78$  нмоль/л, а во 2 группе гораздо выше -  $412,87 \pm 55,7$  нмоль/л.

#### Выводы:

1) По данным наших исследований, в постоперационном периоде отмечалось достоверное снижение гормональных показателей крови и мочи (АКТГ, кортизол) по сравнению с дооперационными данными у больных обеих групп – с ремиссией и без ремиссии.

2) Ранний послеоперационный уровень кортизола у больных 1 группы был в пределах  $75,2 \pm 8,78$  нмоль/л, а во 2 группе гораздо выше -  $412,87 \pm 55,7$  нмоль/л.

3) Изучение корреляционной связи между гормонами показало сильную корреляционную связь между значениями АКТГ до и после операции: АКТГ (до и после)  $r=0,9$ , кортизол (до и после) и СКМ (до и после)  $r=0,01$  и  $r=0,069$  соответственно.

#### Список использованной литературы:

1. Григорьев АЮ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Надеждина ЕЮ. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при

рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга. Нейрохирургия. 2014;2:49-53

2. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д. Современные аспекты хирургического лечения синдрома Кушинга по Республике Узбекистан // Сборник статей по материалам XLI-XLII Международной заочной научно-практической конференции. – Москва, 2015. – №10-11(30). – С. 62-78.

3. Кирилук, М. Л. Диагностика и лечение гипофизарного синдрома Кушинга / // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 6 (62). – С. 182-193.

#### References:

4. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single centre study. // European Journal of Endocrinology. 2013;168:639–648.

5. Aranda G, Enseñat J, Mora M, Puig-Domingo M, Martínez de Osaba MJ, Casals G, et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. // Pituitary. 2015;18(1):142–9

6. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88:5593–5602.;

7. Atkinson AB, McCance DR, Kennedy L, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome first diagnosed after pituitary surgery: a trap for the unwary. // Clinical Endocrinology. 1992;36(3):297–299

8. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. // Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63:549–559

9. Batista DL, Oldfield EH, Keil MF, Stratakis CA. Postoperative testing to predict recurrent Cushing disease in children. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;94(8):2757–2765.

10. Benvensite RJ, King WA, Walsh J et al. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. // Neurosurg. 2005;102:10041012.

11. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93:2454–2462;

12. Blevins LS, Jr., Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1998;83:63–67.

13. Boscaro M, Barzon F, Fallo F. Cushing's syndrome. // Lancet. 2001;357(9258):783-791.

14. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? // Clin Endocrinol (Oxf). 2001;54:617–626.

15. Chen JC, Amar AP, Choi S et al. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. //Neurosurg. 2003;98:967–973.
16. Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. // Journal of Neurosurgery. 2002;97:1343–1349
17. Invitti C, Redaelli G, Baldi G, Cavagnini F. Glucocorticoid receptors in anorexia nervosa and Cushing's disease. //Biological Psychiatry. 1999;45(11):1467–1471.
18. Lonser, R.R.; Wind, J.J.; Nieman, L.K.; Weil, R.J.; DeVroom, H.L.; Oldfield, E.H. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, 98, 892–901. [CrossRef] [PubMed]
19. Le Marc'hadour P, Muller M, Albarel F, Coulon AL, Morange I, Martinie M, Gay E, Graillon T, Dufour H, Conte-Devolx B et al. Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison. // Clinical Endocrinology 2015 83 216–222;
20. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. //Lancet. 2006;367:1605–1617;
21. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. //Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015;100(8):2807–2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818
22. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. //Endocrine Review. 2015;36(4):385–486].
23. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. //ClinEndocrinolMetab. 2003;88:5858–5864.
24. Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MA, Cescato VA, Cunha Neto MB, Musolino NR, de Mendonca BB & Salgado LR. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. // Clinical Endocrinology 2008 69 117–122;
25. Sonino N, Zielesny M, Fava GA et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. //ClinEndocrinolMetab. 1996;81:2647-2652.
26. Savage MO, Storr HL. Pediatric Cushing's disease: management issues. //Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012;16(Suppl 2):S171–S175
27. Colombo P, Dall'Asta C, Barbeta L, Re T, Passini E, Faglia G & Ambrosi B. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. European Journal of Endocrinology 2000 143 227–234. (<https://doi.org/10.1530/eje.0.1430227>)
28. Losa M, Bianchi R, Barzaghi R, Giovanelli M & Mortini P. Persistent adrenocorticotropin response to desmopressin in the early postoperative period predicts recurrence of Cushing's disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 3322–3328. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-0844>)

*Olimkhonova Komilakhon Nadimullaevna*  
*assistant of the department*  
*of faculty therapy, hospital therapy*  
*of Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.*

#### **STUDY OF THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AND THE SYSTEM INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF BEFORE DIALYSIS STAGES**

*Олимхонова Комилахон Надимуллаевна*  
*Ассистент факультетской и госпитальной терапии*  
*Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, Узбекистан*

#### **ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ДОДИАЛИЗНЫХ СТАДИЙ**

**Summary.** There is evidence that the deterioration of the functional state of the heart and kidneys leads to a change in the composition of the intestinal microbiota, contributing to the progression of diseases. A possible relationship between markers of inflammation and intestinal microflora has also been identified.

**Аннотация.** Имеются данные, продемонстрировавшие, что ухудшение функционального состояния сердца и почек приводит к изменению состава микробиоты кишечника, способствуя прогрессированию заболеваний. Также выявлена возможная связь между маркерами воспаления и кишечной микрофлорой.

*Key words: chronic kidney disease, microbiota, markers of inflammation.*

*Ключевые слова: хроническая болезнь почек, микробиота, маркеры воспаления.*

**Актуальность.** Начало нынешнего века обозначено увеличением числа больных с хронической болезнью почек. Это можно связать с изменением образа питания и жизни, увеличением заболеваемости сахарным диабетом, старением населения и, соответственно, ростом количества пациентов с ренальной дисфункцией [3].

Заинтересованность к изучению роли желудочно-кишечного тракта в поддержании нормальной микроциркуляции при хронической болезни почек является традиционным. Это послужил начальной точкой для создания энтеросорбентов. В то время как, раньше внимание было обращено на механическое удаление ряда потенциально опасных биологически активных веществ, то сейчас предметом интереса стала кишечная микробиота. Возрос интерес к коррекции дисбиоза с целью снижения уровня воспалительного стресса, уремиических токсинов, активности окислительного процесса. [12,16]

Одновременно с тем, в последние годы разработка пакетов программного обеспечения, усовершенствование лабораторных методов диагностики привели к необходимости упорядочения каталогов человеческой микробиоты, в том числе и микробиоты кишечника [8].

Ученые обнаружили, что в толстой кишке человека содержится около 1,5–2 килограмма различных микроорганизмов, представленные в основном следующими семействами: Bacteroidetes (Bacteroidetes, Prevotella, Xylanibacter), Actinobacteria, Firmicutes (Ruminococcus, Clostridium, Lactobacillus, Eubacterium, Faecalibacterium, Roseburia), а также Proteobacteria и Verrucomicrobia [9,13].

Однако в условиях уремиической интоксикации у больных с ХБП из-за наличия продуктов распада азота в толстой кишке потенциально ожидается рост условно-патогенных бактерий, которые также в процессе своей жизнедеятельности образуют уремиические токсины - мочевины, уриказы, индол, p-крезол-образующие ферменты [2,7,12]. Например, к патогенам, обладающих такими свойствами можно отнести Enterobacteriaceae, Clostridiaceae, Alteromonadaceae, Dermabacteriaceae, Cellulomonadaceae, Halomonadaceae, Methylococcaceae, Micrococcaceae, Polyangiaceae, Moraxellaceae [5].

Таким образом, с одной стороны увеличивается выработка уремиических токсинов, продуктов жизнедеятельности упомянутых микроорганизмов, что способствует усугублению ХБП, с другой стороны поддерживается дисбиоз, и таким образом замыкается порочный круг, приводящий к прогрессированию ХБП, вплоть до терминальных стадий [2,12].

При отсутствии соответствующего лечения происходит накопление уремиических токсинов, развивается дисбиоз, эндотоксемия, иммунодефицит, системное воспаление, что, в свою очередь приводит к прогрессированию ХБП и

развитию осложнений как со стороны других органов и систем организма, так и со стороны ХБП-ассоциированных, таких как водно-электролитный дисбаланс, анемия, белково-энергетическая недостаточность, ацидоза, инсулинорезистентность, вторичный гиперпаратиреоз [1,3,11].

Кроме того, в ряде исследований доказано, что изменение состава микробиоты кишечника является нетрадиционным фактором риска сердечнососудистых событий у больных ХБП, так как это связано с оксидативным стрессом, повышением выработки уремиических токсинов, системным воспалением и [2,3,6].

Имеются данные, продемонстрировавшие, что ухудшение функционального состояния сердца и почек приводит к изменению состава микробиоты кишечника, способствуя прогрессированию заболеваний [6,8]. Следовательно, нарушение микрофлоры кишечника может являться частью кардиоренального континуума [3,6].

При этом, корректируя микробиоту кишечника больного с ХБП, возможно прервать порочный круг, способствуя снижению почечной дисфункции, с одной стороны, а с другой – снизить риск развития сердечно - сосудистых событий [3,6,5]. Важно подчеркнуть, что в существующих международных и отечественных национальных клинических рекомендациях по лечению ХБП отсутствуют препараты, влияющие на кишечный микробиоценоз [10]. Накоплено недостаточно исследований в этом направлении.

**Цель исследования:** Оценить зависимость между составом микробиоты кишечника и маркерами системного воспаления у больных с ХБП С2-С4 стадий.

**Материалы и методы:** Восемьдесят больных с ХБП, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении 3-й клиники ТМА проводили общеклиническое обследование, проводили оценку жалоб, антропометрических данных, возраста, индекса массы тела. Лабораторное обследование включало интерпретацию показателей общего анализа мочи, концентрации креатинина и мочевины крови и другие стандартные биохимические показатели.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД EPI- 2011 при помощи мобильного приложения. Бактериологическое исследование кала проводили в бактериологической лаборатории 3-й клиники ТМА. Маркеры системного воспаления были оценены на основании повышения уровня лейкоцитов ( $>11 \times 10^9/\text{л}$ ), С - реактивного белка ( $>5,0 \text{ мг/л}$ ) иммунотурбидиметрическим методом, фибриногена ( $>4,0 \text{ г/л}$ ), а также интерлейкина-6 иммуноферментным методом.

Для комплексного изучения аэробной и анаэробной микрофлоры посева производили на питательные среды, включающие желточно-солевой агар (ЖСА) для выделения стафилококков, среду Эндо для энтеробактерий, Sabouraud Dextrose

Agar (для культивирования дрожжеподобных грибов, Schaedler Agar (BBL®) с кровью и среду MRS Agar (BBL) для выделения анаэробных бактерий, модернизированный Columbia Agar (BBLb) с кровью для культивирования *H. pylori*.

Идентификацию энтеробактерий осуществляли с помощью идентификационных систем Enterotube II и Oxi/Ferm Tube (BBL), грибов - Mucotube (BBL). Определение вида анаэробов проводили на API системах французской фирмы bioMérieux (API 20 A), стрептококков - (API 20 Strept), стафилококков - (API 20 Staph).

**Результаты:** Средний возраст больных составил  $56,6 \pm 7,9$  лет. Из них 32 женщины (40%) и 48 (60%) мужчин. Расчетная скорость клубочковой фильтрации варьировала от 30 до 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что соответствовало показателям додиализных стадий ХБП.

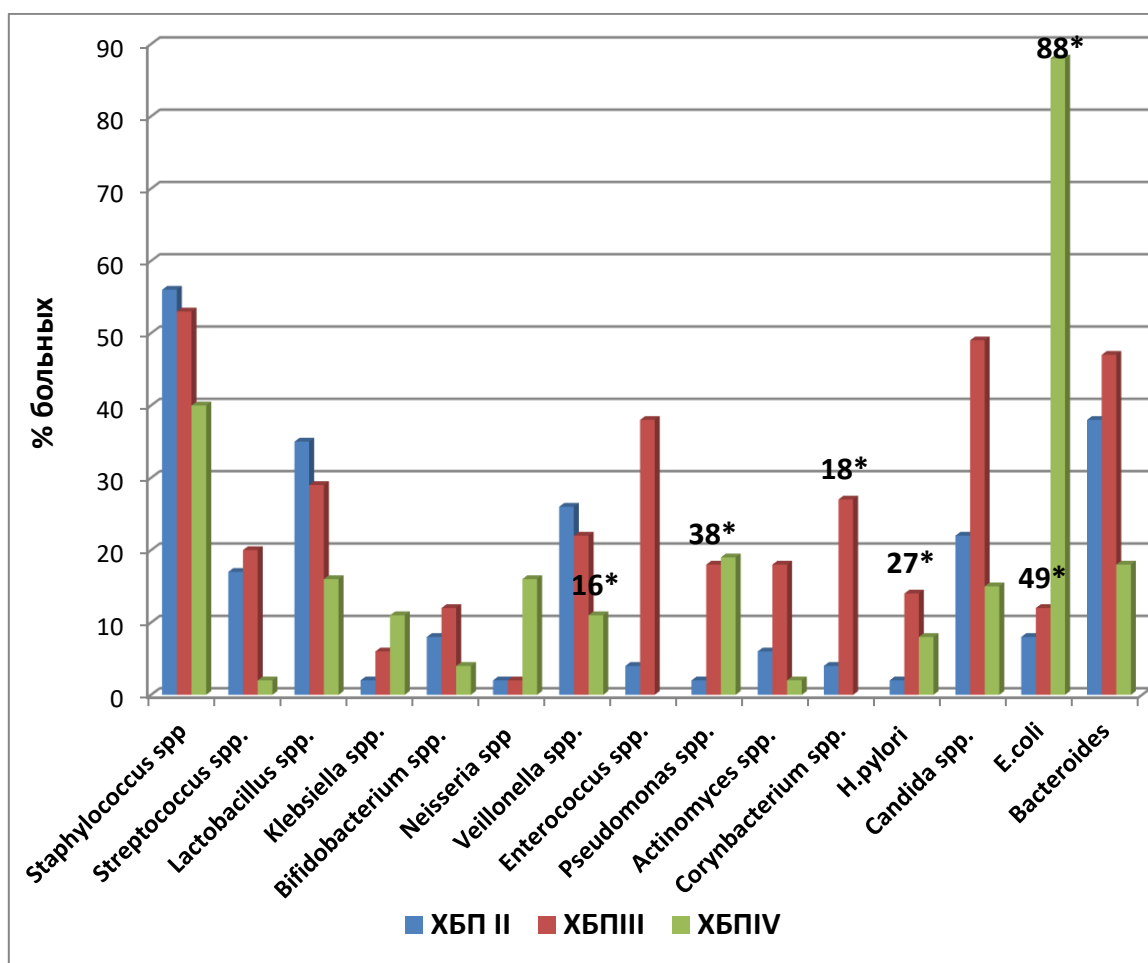
Анализ фекальной микрофлоры показал дефицит бактерий *Bifidobacterium* (<108КОЕ) у обследованных больных. В норме в состав нормальной микрофлоры кишечника входят молочнокислые бактерии – лактобактерии, бифидобактерии, и пропионовокислые бактерии с преобладанием бифидобактерий. Они выполняют

основную роль в поддержании оптимального состава биоценоза и его функций [8,13]. Падение количества бифидобактерий и лактобактерий ниже нормы свидетельствует о наличии патологических сдвигов в организме, таких как снижение иммунной защиты и воспаление [1,9,18].

Кроме того у обследованных больных наблюдалось увеличение численности *Echerichia* (>108 КОЕ).

Доказано, что они относятся к условно-патогенной флоре [13,14]. В нормальных условиях они не вызывают нарушений. Однако при превышении нормы и/или снижении эффективности иммунной защиты они могут стать причиной серьезных сдвигов [13].

Конкурируя с полезными бактериями, условно-патогенная флора может войти в состав микробной пленки кишечника и стать причиной функциональных нарушений, аллергических и воспалительных заболеваний [19]. Возможно попадание условно-патогенной микрофлоры через кишечную стенку в кровь и распространение ее по организму. Это усиливает уремическую интоксикацию у больных с ХБП, приводя также к иммунодефициту [2,19,17].



По результатам исследования в группе больных ХБП уровень воспалительных маркеров был выше (СРБ-55%, ИЛ-6- 60%, лейкоциты 62%),

чем в контрольной группе (СРБ-45%, ИЛ-6-40%, лейкоциты 38%).

**Маркеры системного воспаления**

Показатель	1-я группа (ХБП I)	2-я группа (ХБП II)	3-я группа (ХБП III)	4-я группа (ХБП IV)
СРБ, мг/л	4,9 (3,6; 6,2)	5,17 (1,06; 7,6)	4,3 (1,06; 7,03)	26,9 (4; 49,3)
Фибриноген, г/л*	3,6 (3,4; 4,1)	3,8 (3,4; 4,1)	4 (3,8; 4,3)	3,8 (3; 4)
ИЛ-6	1,254 пг/мл	1,754 пг/мл	2,761 пг/мл	3,287 пг/мл
Лейкоциты	5,80±1,21	6,30±1,34	8,50±1,83	8,60±1,64

Примечание. \* - P=0,001 (критерий Хи-квадрат).

Тем не менее, у мужчин показатель ИЛ-6 оказался выше, чем у женщин. У больных ХБП с наличием ожирения титр патогенных бактерий и их спектр продемонстрировал худшие результаты, хотя недостоверно.

**Обсуждение.** Таким образом, учитывая то, что уремические токсины подразделяются на три группы: эндогенные, экзогенные и полученные из микробов, можно предполагать, что развитие дисбаланса кишечной микробиоты усугубит последний тип токсинов [16,17]

Из этого следует, что повышенное содержание креатинина, мочевины и других уремических токсинов обуславливает изменения в микробиоте кишечника с биохимическими сдвигами желудочно-кишечного тракта[8]. В следствии этого развивается нарушение кишечного эпителиального барьера и микробного дисбиоза. Переход уремических токсинов и эндотоксина бактериального происхождения в кровоток возможно будет способствовать развитию воспаления и оксидативного стресса[16,19]. Требуется дальнейшие исследования с участием большего количества больных для подтверждения полученных результатов.

**Выводы.** У больных с ХБП дисбаланс кишечной микробиоты сочетается с повышенным уровнем СРБ, ИЛ-6, лейкоцитов. Существует двунаправленная связь, при которой воспаление и дисбиоз будут, способствуют прогрессированию хронической болезни почек.

Дисбиоз толстой кишки различной степени выраженности был выявлен у всех пациентов, включенных в исследование, что нашло отражение в преобладании протеолитической флоры *Enterobacter spp./Citrobacter spp., E. coli enteropathogenic*, а клинически – в нарастании симптомов кишечной диспепсии (явления метеоризма, замедлении суточного ритма эвакуаторной функции кишечника), способствуя прогрессированию ХБП, уменьшению остаточной функции почек, ухудшению КЖ, трудового потенциала больных. Степень дисбиоза зависит от стадии ХБП: чем выше стадия ХБП, тем выраженнее явления дисбиоза.

**Список литературы:**

1. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83:1010–6.

2. Ahmed MS, Abed M, Voelkl J, Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMCNephrol.* 2013; 14:244.

3. Aron-Wisnewsky JA, Clement K. The gut micro biome, diet, and links to cardio metabolic and chronic disorders. *Nat RevNephrol* 2016; 12: 169–181. Doi: 10.1038/nrneph.2015

4. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al., European Uremic Toxin Work Group(EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1551–8.

5. Cruz-Mora J, Martínez-Hernández NE, Martín delCampo-López F, Viramontes-Hörner D, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, et al. Effects of a symbiotic on gutmicrobiota in Mexican patients with end-stage renal disease. *J Ren Nutr.* 2014;24:330–5.

6. Dou L, Sallée M, Cerini C, Poitevin S, Gondouin B, Jourde-Chiche N, et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26:876–87.

7. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl.* 2009;S12–9.45. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F,

8. Guldris SC, Parra EG, Amenos AC. Gut micro biota in chronic kidney disease. *Nefrología* 2017; 37 (1-2): 9–19 Doi: 10.1016/j. nefro.2016.05.008

9. Hevia A, Delgado S, Sánchez B, Margolles A. Molecular players involved in the interaction between beneficial bacteria and the immune system. *Front Microbiol.* 2015; 6:1285.24.

10. Jemberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impact of antibiotic exposure on the human intestinal micro biota. *Microbiology.* 2010; 156:3216–23.

11. Kaysen GA, Johansen KL, Chertow GM, Dalrymple LS, KornakJ, Grimes B, et al. Associations of trim ethylamine N-oxide with nutritional and inflammatory biomarkers and cardiovascular outcomes in patients new to dialysis. *J RenNutr.* 2015; 25:351–6.

12. Koppe L, Fouque D, Soulage CO. The Role of Gut Micro biota and Diet on Uremic Retention Solutes Production in the Context of Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2018; 10(4):155. Doi:10.3390/toxins10040155

13. Ogawa T, Shimada M, Nagano N, Ito K, Ando T, Shimomura Y, et al. Oral administration of bifid bacterium longum in agastro-resistant seamless capsule

decreases serum phosphate levels in patients receiving hemodialysis. *Clin Kidney J.* 2012; 5:373–4.

14. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nephrol.* 2014

15. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLOS ONE.* 2014; 9:e114881.

16. Vaziri ND. Effect of Symbiotic Therapy on Gut-Derived Uremic Toxins and the Intestinal Microbiome in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 199–201. Doi: 10.2215/CJN.13631215

17. Vanholder R, de Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al., European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003; 63:1934–43

18. Viramontes-Hörner D, Márquez-Sandoval F, Martín-del-Campo F, Vizmanos-Lamotte B, Sandoval-Rodríguez A, Armendáriz-Borunda J, et al. Effect of a symbiotic gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis* + Inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2015; 25:284–91.

19. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, Hsu YH, et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:322–7.

**Пахратдинова Г.А.**

*Ассистент*

*Нукусский филиал Ташкентского Педиатрического Медицинского Института Кафедра «Патология»*

### ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ КИСТЫ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ С 3-Х ДО 15-И ЛЕТНОМ ВОЗРАСТЕ

**Актуальность.** Фолликулярные кисты по данным исследованию составляет около 6% всех кистозных поражений. Это редкое, достаточно коварное заболевание, которое долгое время может протекать бессимптомно. Чаще всего диагностируют фолликулярную кисту зуба у детей и подростков в возрасте 12-15 лет, реже – у молодых людей в возрасте 20-25 лет. Фолликулярная киста является следствием нарушения формирования тканей зубного зачатка. Она связана в своем развитии с эпителием эмалевого органа и образуется чаще всего на стадии формирования коронок непрорезавшихся зубов. Такая киста представляет собой полость с жидким содержимым внутри. Сам непрорезавшийся зуб также располагается внутри кисти – он погружен туда либо только до уровня шейки. Фолликулярные кисты чаще всего локализуется в верхней челюсти, на молярах или клыках. Иногда фолликулярные кисты могут располагаться в нижнем крае глазницы, в носу или в верхней челюстной пазухе, целиком заполняя её.

**Материалы и методы.** Были осмотрены 20 пациентов с фолликулярной кистой зубов в стоматологическом поликлинике в городе Нукуса. Мужчин – 5, женщин – 16. Средний возраст составил 3,2±14,5 года. Длительность заболевания составляла у всех больных более 5 лет. У 12 человек анамнез заболевания составил от 2 до 5 лет, у 8 человек от 5 до 8 лет и у 2 пациентов на момент обследования диагноз был установлен более 2 лет тому назад. Фолликулярные кисты зубов проявилась у 18 человек в первый год, у 3 в сроки от года до 3 лет, у 4 пациентов в сроки более 3 лет. У части больных пациентов (42,4%) проявился без явных симптомов. А у остальных больных наблюдались болезненность, тревожность, повышенная температура тела разрастание кисты в

ротовую полость во время первичного посещения врача.

**Результаты:** Методы лечения фолликулярной кисты у детей цистэктомия, пластическая цистотомия. Среднее значение у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет составило 19,2±2,5, Среди лиц, не более 10 лет, среднее значение составило 26,1±1,7.

**Выводы.** Первым делом стоматолог должен проводить диагностику фолликулярной кисты исходя из полученных данных, определяется метод лечения, который планируется индивидуально для каждого пациента с учетом многих факторов. Все процедуры лечения очень удобно для детей.

#### Используемые литературы:

1. Магруппов Б.А. Орофасциал патология. Дарслик. - Тошкент. Ибн Сино 2013й.

2. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. Учебник. 1-том. Общий курс Москва. Медицина. 2001г.

3. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. Учебник. 1-том. Частный курс Москва. Медицина. 2001г.

4. Povzun. Общая патология. Микрофотографии. Учебное пособия. Москва. Медицина. 2007г.

5. Соловьева И.П. с соавт. Патологическая анатомия туберкулёза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний. Учебная пособия. Москва. Медицина. 2007г.

6. Мирзиёев Ш.М. Танкидий тахлил, катий тартиб интизом ва шахсий жавобгарлик- хар бир рахбар фаолиятининг кундалик коидаси булиши керак. Ўзбекистон матбуот ва ахборот агентлигининг «Ўзбекистон» нашриёт матбаа ижодий уйи. 2017й.



7. Мирзиёев Ш.М. Буюк келажигимизни мард ва олийжаноб халкимиз билан бирга кураимиз.

Узбекистон матбуот ва ахборот агентлигининг «Узбекистон» нашриёт матбаа ижодий уйи. 2017й.

8. Мирзиёев Ш.М. Эркин ва демократик Узбекистон давлатини биргаликда барпо этамиз

Узбекистон матбуот ва ахборот агентлигининг «Узбекистон» нашриёт матбаа ижодий уйи. 2017й.

9. Интернет маълумотлари куйидаги сайтлардан олинади:

<http://medi.ru/doc/83.htm>

<http://www.consilium->

<http://www.consilium->

<http://www.rmj.net/index.htm>

<http://www.consilium-medicum.com/media>

<http://www.consilium-medicum.com/index/news>

<http://www.biomedcentral.com>

<http://www.sciencedirect.com>

**Кунназарова З.У., Нурполатова С.Т.**

*Нукусский филиал ТашПМИ, Нукус*

*Узбекистан*

УДК 616.89

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО\_СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

**Аннотация.** Представлен изучение психического статуса у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями находившихся в центре по оздоровлению населения Приаралья Республики Каракалпакстан для совершенствования диагностики и определения направлений психокоррекционной работы. Проведенные исследования показали, что такие симптомы как раздражительность, сонливость, страх, апатия и легкая степень депрессии больше всего обнаружены при стенокардии, такие симптомы как страх и сонливость больше всего обнаружены при инфаркте миокарда.

**Annotation.** A study is made of the mental status of patients with cardiovascular diseases who were in the center for improving the health of the Aral Sea population of the Republic of Karakalpakstan to improve the diagnosis and determine the directions of psychocorrectional work. Studies have shown that symptoms such as irritability, drowsiness, fear, apathy, and mild depression are most found in angina pectoris, and symptoms such as fear and drowsiness are most found in myocardial infarction.

**Ключевые слова:** психологический статус, страх, раздражительность апатия, стенокардия, инфаркт миокарда, депрессия, психическая кардиалгия.

**Keywords:** psychological status, fear, irritability, apathy, angina pectoris, myocardial infarction, depression, mental cardialgia.

**Актуальность .** На глобальном уровне сердечно-сосудистые заболевания являются причиной примерно 17 млн. случаев смерти в год, это почти треть от общего числа смертей [1], из них осложнения гипертонии вызывают 9,4 млн. случаев смерти в мире ежегодно [2]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в России и многих странах мира входят в группу заболеваний с наиболее высокими показателями болезненности и смертности населения, что обуславливает высокую социальную значимость проблемы [3] Среди расстройств сердечно -сосудистой системы одной из основных причин смертности также является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая определяется как "острое или хроническое заболевание, возникающее вследствие уменьшения или прекращения кровоснабжения миокарда", наиболее частой причиной которого рассматривают атеросклероз венечных сосудов. Болезни сердечно - сосудистой системы занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения России - 55% от общего числа умерших, среди основных нозологий можно выделить ишемическую болезнь сердца (ИБС) [4] . ССЗ не первое десятилетие также являются предметом пристального научного интереса исследователей,

изучающих взаимосвязи между психическим состоянием человека, его психологическими особенностями, с одной стороны, и клиническими характеристиками патологического соматического процесса, с другой стороны [5]. Исследователей до сих пор беспокоят и интересуют психические нарушения у больных с сердечно-сосудистыми болезнями. Интерес к этой патологии не только связан с большей частотой встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, но и их осложнениями. Психические расстройства затрудняли оценку объективного состояния больного с ССЗ. Одной из проблемных осложнений СССЗ является депрессивное состояние. Депрессия при СС заболеваниями приводит к повторным инсультам вследствие активации гипоталамо-питуитарно-адренкортикальной системы, симпатoadреналовой системы, воспаления сосудов, гиперкоагуляционных механизмов. По статистическим данным у 75% больных с ССЗ встречается психическая кардиалгия . А также в 80% случаев развивается кардиофобия. Больным проходящим функциональную реабилитацию и в восстановительном периоде депрессия отрицательно действует и приводит к повышению осложнений.

Актуальность проблемы обусловлена ее значительной распространенностью, влиянием на клиническое течение и прогноз заболевания, а также большей сложностью в плане своевременности диагностики и вопросов прогнозирования и профилактики.

**Цель исследования:** Изучение психического статуса у больных ССЗ находившихся в центре по оздоровлению населения Приаралья Республики Каракалпакстан для совершенствования диагностики и определения направлений психокоррекционной работы

**Материалы и методы исследования:** Исследование проводилось сбором анамнестических данных, анализом медицинской карты, клинко-психологическим методом, состоявшим в наблюдении и клинической беседе с пациентом, соотнесении личностных особенностей пациента с клиническим диагнозом, а также использование стандартизированных психодиагностических методик. Для исследования были взяты 62 больных с ССЗ находившихся на стационарном лечении в 2018 году. Из них 22 мужчин, 40 женщин. Среди 62 больных с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения 20 (32%), ИБС. Прогрессирующая стенокардия 16 (26%), ИБС. Инфаркт миокарда 21(34%), АГ 3 (48%), ВСД 1 (16%), кардиомиопатии (КМП) 1 (16%) составили соответственно.

**Результаты исследования:** С помощью теста тревожности Ч. Спилбергера — Ю. Ханина оценивался субъективный уровень тревожности в данный момент (ситуативная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека), а также были использованы пять дополнительных субшкал: эмоционального дискомфорта, астенического компонента, фобического компонента, тревожной оценки перспектив, социальной защиты. Полученные результаты приведены в стенаянах; диапазон условной нормы составлял 4-6 стенаяна.

Из обследованных 62 у 15(24%) больных со стенокардией напряжения (10(16%) женщин, 5(24%) мужчин), 13(21%) больных с прогрессирующей стенокардией (8 мужчин 13 %, 4 женщины 7%) , у 2(3,2%) мужчин с ИМ, 1(1,6%) мужчина с КМП была обнаружена раздражительность; у 20(32%) больных со стенокардией напряжения (15(24%) женщин, 5 (8%) мужчин), у 8 больных с прогрессирующей стенокардией(5(8%) женщин, 3(5%) мужчин), у 16 (26%) больных с инфарктом миокарда(12 (19%) мужчин, 4(6%) женщин), 1(1,6%) мужчина с КМП был обнаружен страх; у 14(23%) больных со стенокардией напряжения (9(13%) женщин, 5(8%) мужчин), 13(21%) больных с прогрессирующей стенокардией (8 мужчин 13 %, 4 женщины 7%) , у 15 (26%) больных с инфарктом миокарда (11 (18%)

мужчин, 4(6%) женщин), у 3(5%) больных мужчин с АГ, у 1(1,6%) мужчины с КМП была обнаружена сонливость: у 11(18%) больных со стенокардией напряжения (6(10%) женщин, 5(8%) мужчин), у 6(10%) больных с прогрессирующей стенокардией (3(5%) мужчин, 3(5%) женщин) , у 4 (6%) больных с инфарктом миокарда (3 (5%) мужчин, 1(1,6%) женщин), у 1(1,6%) больных мужчин с ВСД, у 1(1,6%) мужчины с КМП была обнаружена апатия; у 9(15%) больных с прогрессирующей стенокардией (4 (6%)мужчин, 5(9%) женщин), у 4 мужчин (6%) больных с ИМ, у 2(3%) мужчин с АГ, у 1(1,6%) больных мужчин с ВСД, у 1(1,6%) мужчины с КМП была обнаружена легкая депрессия,.

**Выводы:** Таким образом, такие симптомы как раздражительность, сонливость, страх, апатия и легкая степень депрессии больше всего обнаружены при стенокардии. Во второй очереди стоит ИМ с такими симптомами как страх и сонливость. По половой принадлежности эти симптомы чаще встречаются у мужчин.. Из этого следует несмотря на многочисленные исследования психологического статуса у больных с ССЗ эта проблема является актуальной. Нарушения психологического статуса больных с ССЗ не дает возможности полноценной оценки неврологического состояния больных и лечения. Вместе с этим это приводит к увеличению периода реабилитации, увеличению осложнений и инвалидности. Поэтому этим больным необходимо проведение фармакотерапии и психотерапии, необходимо повышать меры по психопрофилактике.

#### Литература

1. Brotman D.J., Golden S.H., Wittstein I.S. The cardiovascular toll of stress // *Lancet*. 2007. Vol. 370, № 9592. P. 10891100.
2. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., Sliwa K., Zubaid M., Almahmeed W.A., Blackett K.N., Sittihumorn C., Sato H., Yusuf S. Interheart investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries
3. С.А. Бойцов с соавт., 2010; С.А. Шальнова с соавт., 2012, О. Saidi et al., 2013.
4. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний // *Российский медицинский журнал*. — 1998, №2
5. В.К. Мягер, 1957; Е.С. Авербух, 1965; Т.Н. Резникова, 1974; Е.К. Агеенкова, 1986; Т.В. Довженко, 2008; А.Н. Алехин с соавт., 2011; А. Nasilowska-Barud, M. Markiewicz, 1991; M. Beresnevaité, G.J. Taylor, R. M. Bagby, 2007; J.C. Huffman et al. 2013

*Т.В. Негреба<sup>1</sup>, Т.Н. Погуляева<sup>1</sup>,  
Н.П. Волошина<sup>1</sup>, Т.И. Коляда<sup>2</sup>, В.М. Кирзнер<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии  
Национальной академии медицинских наук Украины»

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии  
им. И.И. Мечникова»

<sup>3</sup> Университет Хайфы, Израиль

УДК: 616.832-004.12-03-036-052:577.218.001.3-001.36

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СО СПОРАДИЧЕСКОЙ И СЕМЕЙНОЙ ФОРМАМИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*N.P. Voloshina<sup>1</sup>, T.V. Negreba<sup>1</sup>,  
T.I. Kolyada<sup>2</sup>, T.N. Pogulyayeva<sup>1</sup>, V.M. Kirzhner<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

<sup>2</sup>State institution "Institute of Microbiology and Immunology named after  
I.I. Mechnikov"

<sup>3</sup>University of Haifa, Israel

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES DEPENDING ON THE TYPE OF FLOW IN PATIENTS WITH SPORADIC AND FAMILY FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS

**Резюме.** Проведен анализ взаимоотношений между типом течения и уровнем провоспалительных (INF -  $\gamma$ , IL - 1 $\beta$ ) и противовоспалительных (IL - 10, IL - 12) цитокинов при спорадической и семейной формах рассеянного склероза (РС).

Группа больных со спорадической формой составила 105 человек (РТ - 72, ВПТ - 25, ППТ - 8). При РТ благоприятный прогноз был у 36 больных, неопределенный - у 36; при ВПТ неопределенный прогноз - у 10 больных, неблагоприятный - у 15; при ППТ - неопределенный прогноз - у 4, неблагоприятный - у 4. Группа больных с семейной формой составила 33 человека (РТ - 15, ВПТ - 12, ППТ - 6). При РП благоприятный прогноз был диагностирован у 11 больных, неопределенный - у 4; при ВПТ - неопределенный прогноз у 1 больного, неблагоприятный - у 11; при ППТ - неопределенный прогноз - у 2, неблагоприятный - у 4.

Содержание цитокинов (INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12) определяли в сыворотке крови больных с помощью наборов реактивов для ИФА ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Фотометрирования проб 86 осуществляли на ИФА-анализаторе Stat-Fax 2100 (USA). Концентрацию IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10 и TNF- $\alpha$  измеряли в пг/мл.

Проведенный анализ взаимоотношений между повышенным и нормальным уровнем всех четырех цитокинов с учетом типа течения и формы заболевания выявил достоверные различия в их содержании только у двух (провоспалительного INF -  $\gamma$  и противовоспалительного IL-10). Эти отличия зависят от формы заболевания и преобладают при ППТ.

При сравнении всех четырех цитокинов при одной и той же форме, но с различными типами течения, была выявлена связь между типом течения и цитокинами при спорадической форме, тогда как при семейной форме подобные связи обнаружены не были.

**Summary.** The relationship between the type of course and the level of pro-inflammatory (INF -  $\gamma$ , IL - 1 $\beta$ ) and anti-inflammatory (IL - 10, IL - 12) cytokines in sporadic and familial forms of multiple sclerosis (MS) was analyzed.

The group of patients with sporadic form was 105 people (RT - 72, SPT - 25, PPT - 8). In RT, an auspicious prognosis was in 36 patients, uncertain - in 36; with SPT, an uncertain prognosis is in 10 patients, unfavorable - in 15; with PPT - an uncertain prognosis - in 4, unfavorable - in 4. The group of patients with a family form was 33 people (RT - 15, SPT - 12, PPT - 6). With RP, a favorable prognosis was diagnosed in 11 patients, uncertain - in 4; with SPT - an uncertain prognosis in 1 patient, unfavorable - in 11; with PPT - an uncertain forecast - at 2, unfavorable - at 4.

The content of cytokines (INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12) was determined in the blood serum of patients using reagent kits for ELISA of CJSC Vector-Best (Russia). Photometry of samples 86 was carried out on an ELISA analyzer Stat-Fax 2100 (USA). The concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10, and TNF- $\alpha$  were measured in pg/ml.

The analysis of the relationship between the elevated and normal levels of all four cytokines, taking into account the type of course and form of the disease, revealed significant differences in their contents in only two (pro-inflammatory INF -  $\gamma$  and anti-inflammatory IL-10). These differences depend on the form of the disease and prevail with PPT.

When comparing all four cytokines in the same form, but with different types of flow, a relationship was found between the type of flow and cytokines in the sporadic form, while no similar relationships were found in the familial form.

*Ключевые слова: рассеянный склероз, типы течения, спорадическая и семейная формы, цитокины*  
*Keywords: multiple sclerosis, types of flow, sporadic and familial forms, cytokines*

В подавляющем большинстве случаев на начальных стадиях развития рассеянного склероза (РС) наблюдается ремиттирующий тип (РТ) течения с чередованием обострений и ремиссий. Со временем, после этапа стабилизации, длительность которого индивидуальна для каждого конкретного больного, ремиттирующее течение РС переходит во вторично-прогрессирующее (ВПТ) с постепенным накоплением неврологического дефицита, и неизменно приводит к инвалидизации пациента. У части больных изначально наблюдается первично-прогрессирующее течение (ППТ) РС, при котором нарастание функциональных нарушений происходит постепенно, без четко очерченных обострений.

Несмотря на значительное количество исследований, проводимых на протяжении более века, этиология РС остается до конца не выясненной.

Достоверно определено, что иммунопатологические механизмы инициации заболевания происходят в результате взаимодействия факторов внешней среды (в частности, географические особенности места проживания) и генетически детерминированной предрасположенности.

Существование генетической предрасположенности к РС предполагали еще в начале 50-х годов прошлого столетия, после того, как были обнаружены семейные формы заболевания. Другим доказательством роли наследственности послужили результаты эпидемиологических исследований, при которых была выявлена неодинаковая частота встречаемости РС в различных этнических группах, проживающих на одной территории.

За последние годы все большее количество исследований доказывает роль наследственной предрасположенности в возникновении, дальнейшем развитии, течении, скорости прогрессирования, интенсивности воспалительной реакции и прогнозе рассеянного склероза. Большое значение имеет определенный набор аллелей генов главного комплекса гистосовместимости, располагающегося на 6-й хромосоме. Кроме того, генетический контроль иммунного ответа определяют гены цитокинов - растворимых регуляторных факторов.

Гены цитокинов привлекают большое внимание как возможные факторы риска развития аутоиммунных процессов, что было обосновано результатами многочисленных экспериментальных работ, продемонстрировавших участие цитокинов и их рецепторов в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Аутоиммунный процесс лежит в основе развития рассеянного склероза, что приводит к воспалению, демиелинизации и дегенеративным изменениям нервных волокон, которые могут сменять друг друга или протекать параллельно. Необходимым условием запуска иммунопатологического процесса является активация аутореактивных Т-лимфоцитов (CD4+) на периферии специфическими антигенами. В первичной активации CD4+ и в их последующей дифференцировке, определяющей направление иммунного ответа, играет роль экспрессия тех или иных цитокинов. Цитокины - это низкомолекулярные белки, вырабатываемые иммунокомпетентными клетками, обеспечивающие межклеточные взаимодействия при реализации иммунного ответа. После активации антигеном, цитокины связываются на клетках-мишенях со своим специфичным рецептором и передают информацию от одной клетки к другой. Ведущую роль в развитии и регуляции характерного для рассеянного склероза аутоиммунного ответа играют цитокины, вырабатываемые Т-хелперами (Тх) и макрофагами. Цитокины, синтезируемые Тх 1 типа, активируют клеточные иммунные реакции и играют роль в запуске патологического процесса при РС. К ним относят интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин 2 (ИЛ-2), интерферон-гамма (ИФН-гамма), фактор некроза опухолей (ФНО) и пр. Тх 2 типа продуцируют цитокины, стимулирующие гуморальный иммунитет, и включающие ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13.

Провоспалительные цитокины проникают в ЦНС через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и повышают экспрессию молекул адгезии, находящихся на стенке эндотелия сосудов ЦНС, ухудшают контакты между эндотелиальными клетками, что обеспечивает беспрепятственное проникновение иммунокомпетентных клеток через ГЭБ. В-клетки и антитела, которые находятся в крови, еще более интенсивно мигрируют в ЦНС, активируют систему комплемента и формируют мембраноатакующие комплексы, повреждающие миелин и олигодендроциты. Кроме того, цитокины запускают процессы активации клеток микроглии, макрофагов и астроцитов. В ответ клетки микроглии секретируют воспалительные цитокины. При РС синтезируется весьма широкий спектр цитокинов: интерлейкины 1-4, -6, -10 и -12, TNF- $\alpha$ , интерфероны  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ , трансформирующий фактор роста (TGF), а также хемокины. Часть упомянутых цитокинов обуславливают прогрессирование заболевания (провоспалительные цитокины - интерлейкины-1 и -8, TNF- $\alpha$ ), другая часть способствуют

наступлению ремиссии (противовоспалительные цитокины – интерлейкин-6, TGF). Некоторые из них, в зависимости от микроокружения, могут выступать в обоих качествах (интерлейкин-6).

Цитокины являются полипептидами или белками. Они влияют на функциональную активность клеток, участвующих в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Все цитокины, а их в настоящее время известно более 30, по структурным особенностям и механизму действия подразделяются на провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа за счет своих полифункциональных эффектов и способность ускорять развитие нейродегенеративного процесса в ЦНС (интерлейкины 1 $\beta$ , 2, 6, 8, ФНО- $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ ) и противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (интерлейкины 4, 10, 12, TGF  $\beta$ ). Большинство цитокинов способны стимулировать пролиферацию иммунокомпетентных клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней. Цитокины индуцируют либо подавляют синтез самих себя, других цитокинов и их рецепторов, участвуя в формировании цитокиновой сети, регуляция которой имеет огромное значение как в норме, так и при патологии.

Спектры биологической активности цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке несколькими цитокинами, причем в их действиях нередко проявляется синергизм.

Специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня цитокинов является нецелесообразной в связи с их антигеннеспецифичным действием. Однако, определение их концентрации в сыворотке крови дает информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, включая тяжесть воспалительного процесса и характер дальнейшего прогноза.

Сравнительный анализ средних значений уровней провоспалительных (INF -  $\gamma$ , IL - 1 $\beta$ ) и противовоспалительных цитокинов (IL - 10, IL - 12) с учетом формы (спорадической и семейной) и типа течения (РТ, ВПТ, ППТ) показал повышение средних значений INF -  $\gamma$ , IL - 1 $\beta$  и частично IL - 12 при ВПТ, независимо от формы; при ППТ - только при семейных формах во всех данных группах. Уровень IL - 12 при РТ, независимо от формы, а также при ППТ для спорадической формы находился в пределах нормативных значений (при сравнении с практически здоровыми лицами). Уровень IL - 10 во всех группах больных оставался в пределах нормативных значений (табл. 1).

Сравнительная оценка средних значений цитокинов с учетом только формы заболевания представлена в таблице 2. Повышение средних значений провоспалительных цитокинов INF -  $\gamma$  и IL - 1 $\beta$  было обнаружено как при спорадической, так и при семейной формах.

Таблица 1

**Средние значения содержания про- и противовоспалительных цитокинов при различных типах течения у больных со спорадической и семейной формами РС**

В пикограммах на миллилитр

Форма и тип течения	INF- $\gamma$	IL-1 $\beta$	IL-10	IL-12
	(M $\pm$ m)			
Нормативные значения для здоровых лиц (диапазон)	5,4 $\pm$ 3,8 (1,6-9,2)	2,4 $\pm$ 0,7 (1,7-3,1)	12,6 $\pm$ 3,4 (9,2-16,1)	34,5 $\pm$ 15,0 (19,5-49,5)
Спорадическая при РТ, n=72	14,1 $\pm$ 6,7	50,2 $\pm$ 31,5	11,8 $\pm$ 8,3	26,1 $\pm$ 19,4
Спорадическая при ВПТ, n=25	18,4 $\pm$ 6,8	63,6 $\pm$ 37,9	8,2 $\pm$ 6,7	50,6 $\pm$ 29,9
Спорадическая при ППТ, n=8	16,3 $\pm$ 7,7	66,9 $\pm$ 37,7	12,3 $\pm$ 4,8	41,1 $\pm$ 31,3
Семейная при РТ, n=15	17,7 $\pm$ 9,7	55,7 $\pm$ 35,2	8,5 $\pm$ 6,3	32,9 $\pm$ 22,3
Семейная при ВПТ, n=12	19,1 $\pm$ 8,8	48,3 $\pm$ 40,9	7,0 $\pm$ 5,7	53,2 $\pm$ 28,9
Семейная при ППТ, n=6	20,6 $\pm$ 10,7	75,2 $\pm$ 45,8	12,2 $\pm$ 10,1	48,8 $\pm$ 39,9

Примечание: n – количество больных; M - среднее значение показателя; m - среднеквадратическое отклонение показателя; INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12 – цитокины

При этом, нормативные значения INF -  $\gamma$  были выявлены у 17 % больных со спорадической и у 21 % - с семейной формами; повышенные значения IL

- 1 $\beta$  были получены у всех больных. В отличие от провоспалительных цитокинов, средние значения IL - 10 и IL - 12 были в пределах нормы при двух формах РС (табл.2).

**Средние значения содержания про- и противовоспалительных цитокинов  
при спорадичной и семейной формах РС**

В пикограммах на миллилитр

Форма	INF- $\gamma$	IL-1 $\beta$	IL-10	IL-12
	(M $\pm$ m)			
Нормативные значения для группы здоровых лиц (диапазон)	5,4 $\pm$ 3,8 (1,6-9,2)	2,4 $\pm$ 0,7 (1,7-3,1)	12,6 $\pm$ 3,4 (9,2-16,1)	34,5 $\pm$ 15,0 (19,5-49,5)
Спорадическая, n=105	13,9 $\pm$ 5,2	50,2 $\pm$ 7,2	11,8 $\pm$ 1,8	39,3 $\pm$ 10,1
Семейная, n=33	19,1 $\pm$ 1,1	59,7 $\pm$ 11,3	9,2 $\pm$ 2,2	44,9 $\pm$ 8,7

Примечание: n – количество больных; M - среднее значение показателя; m - среднеквадратическое отклонение показателя; INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12 – цитокины

Для каждого из 4-х цитокинов вычислялось количество больных с нормальными и повышенными значениями. При спорадической форме число больных с нормальными значениями для цитокина INF -  $\gamma$  при РТ составило 18, с повышенными значениями - 54; при ПТТ с нормальными значениями - 2, с повышенными значениями - 31. Для цитокина IL - 1 $\beta$  значения были повышены у всех больных (РТ - 72, ПТТ - 33). Цитокин IL - 10 не определялся у 3-х больных: у 2-х с РТ и у 1-го с ПТТ. В связи с этим, количество

больных с нормальными значениями цитокина IL - 10 при РТ составило 48, с повышенными значениями - 22; при ПТТ с нормальными значениями 28 с повышенными значениями - 4. Для цитокина IL - 12 число больных с нормальными значениями при РТ составило 65, с повышенными значениями - 7; при ПТТ с нормальными значениями - 17 с повышенными значениями - 16.

Средние значения нормального и повышенного содержания всех четырех цитокинов представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Средние значения при нормальном и повышенном содержании про- и противовоспалительных цитокинов с учетом типа течения у больных со спорадической и семейной формами РС**

В пикограммах на миллилитр

Показатель	Нормативные значения для здоровых лиц (диапазон)	Спорадическая форма (n=105) (M $\pm$ m)		Семейная форма (n=33) (M $\pm$ m)	
		в норме	выше нормы	в норме	выше нормы
INF- $\gamma$ при РТ	5,4 $\pm$ 3,8	6,7 $\pm$ 0,4	16,6 $\pm$ 0,8	7,2 $\pm$ 0,7	21,7 $\pm$ 2,6
INF- $\gamma$ при ПТТ	(1,6-9,2)	6,8 $\pm$ 1,6	18,8 $\pm$ 1,2	7,8 $\pm$ 0,7	22,9 $\pm$ 2,9
IL-1 $\beta$ при РТ	2,4 $\pm$ 0,7	-	50,2 $\pm$ 3,7	-	55,7 $\pm$ 9,4
IL-1 $\beta$ при ПТТ	(1,7-3,1)	-	62,1 $\pm$ 6,5	-	57,3 $\pm$ 10,8
IL-10 при РТ	12,6 $\pm$ 3,4	7,5 $\pm$ 0,7	22,0 $\pm$ 0,9	7,8 $\pm$ 1,6	18,2 $\pm$ 0,8
IL-10 при ПТТ	(9,2-16,1)	7,5 $\pm$ 0,7	21,9 $\pm$ 3,3	6,7 $\pm$ 1,1	25,5 $\pm$ 2,9
IL-12 при РТ	34,5 $\pm$ 15,0	20,8 $\pm$ 1,4	74,4 $\pm$ 5,1	23,2 $\pm$ 2,7	71,5 $\pm$ 11,5
IL-12 при ПТТ	(19,5-49,5)	25,9 $\pm$ 2,9	76,5 $\pm$ 5,2	28,7 $\pm$ 2,9	82,0 $\pm$ 3,6

Примечание: n – количество больных; M - среднее значение показателя; m - среднеквадратическое отклонение показателя; INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12 – цитокины

Как видно из таблицы, этот показатель оказался недостаточно информативным для проведения содержательного анализа. Достоверные различия наблюдаются только при повышенном содержании IL - 12, который преобладает при семейной форме у больных с ВПТ. В других случаях принципиальных различий между формами, типом течения и различным содержанием других цитокинов выявлено не было (табл. 3).

Более сложная структура взаимоотношений была получена при сравнительной оценке (в

процентном отношении) для двух форм с нормальными и повышенными значениями цитокинов при РТ и ПТТ. При спорадической форме достоверно преобладали повышенные значения IL - 10 при РТ и нормальные при ПТТ, а также повышенные значения для INF -  $\gamma$  при ПТТ. При семейной форме (p < 0,05) - нормальные значения были получены для INF -  $\gamma$  при ПТТ, IL - 10 при РТ и повышенные значения этого цитокина при ПТТ (табл. 4).

**Уровень цитокинов с учетом типа течения у больных со спорадической и семейной формами РС**  
В процентах

Уровень цитокинов	Спорадическая форма		Семейная форма	
	РТ (n=72) (M±m)	ППТ (n=33) (M±m)	РТ (n=15) (M±m)	ППТ (n=18) (M±m)
INF-γ в норме	25,0±5,1	6,1±4,2 <sup>3)</sup>	26,6±11,4	22,3±9,8 <sup>3)</sup>
INF-γ выше нормы	75,0±5,1	93,9±4,2 <sup>4)</sup>	73,4±11,4	77,7±9,8 <sup>4)</sup>
IL-1β в норме	-	-	-	-
IL-1β выше нормы	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
IL-10 в норме	68,6±5,5 <sup>1)</sup>	87,5±5,7 <sup>5)</sup>	92,3±6,9 <sup>1)</sup>	33,4±11,1 <sup>5)</sup>
IL-10 выше нормы	31,4±5,5 <sup>2)</sup>	12,5±5,7 <sup>6)</sup>	7,7±6,9 <sup>2)</sup>	66,6±11,1 <sup>6)</sup>
IL-12 в норме	90,3±3,5	51,5±8,7	80,0±10,3	61,1±11,5
IL-12 выше нормы	9,7±3,5	48,5±8,7	20,0±10,3	38,9±11,5

Примечание: n - количество больных, M - среднее значение показателя; m - среднее отклонение показателя; INF- γ, IL-1β, IL-10, IL-12 - цитокины, 1) - p<0,05 - между нормальным содержанием IL-10 при РТ для спорадической и семейной форм; 2) - p<0,05 - между повышенным содержанием IL-10 при РТ для спорадической и семейной форм; 3) - p<0,05 - между нормальным содержанием INF- γ при ППТ для спорадической и семейной форм; 4) - p<0,05 - между повышенным содержанием INF- γ при ППТ для спорадической и семейной форм; 5) - p<0,05 - между нормальным содержанием IL-10 при ППТ для спорадической и семейной форм; 6) - p<0,05 - между повышенным содержанием IL-10 при ППТ для спорадической и семейной форм.

При спорадической форме достоверно преобладали повышенные значения IL - 10 при РТ и нормальные при ППТ, а также повышенные значения для INF - γ при ППТ. При семейной форме (p < 0,05) – нормальные значения INF - γ при ППТ и IL - 10 при РТ и повышенные значения этого цитокина при ППТ (табл. 4).

Таким образом, проведенный анализ взаимоотношений между повышенным и нормальным уровнем всех четырех цитокинов с учетом типа течения и формы заболевания выявил достоверные различия в их содержании только в двух (провоспалительного INF - γ и противовоспалительного IL-10). Эти отличия носят разнонаправленный характер, зависят от формы заболевания и преобладают при ППТ. С помощью математического анализа (критерий Стьюдента и метод компьютерной пермутации) вычислялись различия в средних значениях между четырьмя различными цитокинами. При наличии малых групп применения этих двух методов давало возможность взаимной проверки полученных результатов.

Попарно различие групп всех исследуемых цитокинов было проведено как с учетом формы заболевания, так и типа течения. Различия во всех типах течения, но без учета формы, для пары РТ-ВПТ было получено для INF - γ и IL - 12. Для пары РТ-ППТ - тенденция к достоверным различиям обнаружена для IL - 12. Для пары ВПТ-ППТ различий между всеми исследуемыми цитокинами обнаружено не было. Уровень цитокинов по формам (спорадическая, семейная) без учета типа течения, выявил тенденцию к достоверным различиям с преобладанием при семейной форме для INF - γ (p < 0,07). При спорадической форме уровень цитокинов при РТ и ВПТ достоверно различался по трем показателям (INF - γ, IL - 1β и

IL - 12). Для пары РТ и ППТ достоверные различия обнаружены по уровню IL - 12. При сравнительной оценке уровня цитокинов для ВПТ и ППТ указанных различий выявлено не было. При семейной форме (ни в каких комбинациях) различий в средних значениях всех исследуемых цитокинов при попарном сравнении трех типов течения выявлено не было.

Таким образом, при сравнении групп цитокинов с одной и той же формой, но с различными типами течения, была выявлена связь между типом течения и цитокинами при спорадической форме, тогда как при семейной форме подобные связи обнаружены не были. Полученные данные свидетельствуют о том, что при спорадической форме сложное взаимодействие про - и противовоспалительных цитокинов осуществляется с дифференцированным участием различных механизмов для различных типов течения. При семейной форме этот процесс носит более автономный характер с ограниченным участием дополнительных патогенетических факторов.

**Список литературы:**

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика // М.: Практика. - 1999. - 459 с.
2. Григорова И.А. Системные нарушения у больных рассеянным склерозом // Міжнародний медичний журнал. – 2018. - № 3. – С. 45-49.
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Судомоина М.А., Фаворова О.О. Клиническая генетика рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии. 2001. - № 9. - С. 61-68.
4. Ковтун О.П., Невмержицкая К.С., Смолкин А.Д., Молдованов А.В. Иммунологическая диагностика рассеянного склероза // Электронный

научный журнал “Системная интеграция в здравоохранении” №4(10) 2010. www.sys-int.ru

5. Коробко Д.С., Кудрявцева Е.А., Малкова Н.А., Филипенко М.Л. Связь полиморфизмов генов цитокинов со скоростью прогрессирования рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012;112(2): 9-15

6. Коробко Д.С., Малкова Н.А. Достижения и перспективы исследований роли полиморфизмов генов цитокинов в патогенезе рассеянного склероза (обзор) // бюллетень СО РАМН, том 33, № 2, 2013

7. Коробко Д.С. Клинико-генетическое исследование рассеянного склероза (на примере популяции Новосибирской области): диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.11 / Коробко Денис Сергеевич; [Место защиты: ФГБУ "Научный центр неврологии" РАМН].- Москва, 2014.- 100 с.

8. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции // Экология человека. – 2008. - №5. – С. 31-34.

9. Пивнева Т.А. Механизмы демиелинизации при рассеянном склерозе // Нейрофизиология / Neurophysiology.—2009.—Т. 41, № 5, с. 429-431

10. Фрейдин И. С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Медицинская Иммунология. – 2005. – Т.7, № 4. – С. 347-354.

11. Яворская В.А., Пелехова О.Л. Иммунопатологические различия при ремитирующем и прогрессивном типах течения рассеянного склероза // Український вісник психоневрології. – 2003. – Т. 11, вип. 4 (37). – С. 6–39.

12. Glass C. K. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration / Glass C. K., Saijo K., Winner B. [et al.] // Cell. – 2010. – V. 140. – P. 918-934.

13. Dalla Libera D. T-regulatory cells are markers of disease activity in multiple sclerosis patients / D. Dalla Libera, D. Di Mitri, A. Bergami [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – V. 6(6): e21386. doi:10.1371/journal.pone.0021386.

14. Liu J. An Improved Allele-Specific PCR Primer Design Method for SNP Marker Analysis and Its Application / J. Liu, S. Huang, M. Sun [et al.] // Plant Methods. - 2012. - № 8 (1). - P. 4.

15. Mielke P. W. Permutation Methods: A Distance Function Approach / P. W. Mielke, K. J. Berry // N.Y.: Springer-Verlag. – 2001. – 357 p.

16. Ramagopalan S. Genetics and epidemiology of multiple sclerosis / S. Ramagopalan, A. Sadovnick // Primer on multiple sclerosis. – 2011. – P. 15-29.

*Saipova D.S.*

*Assistant of the department  
Tashkent Pediatric Medical Institute*

*Egamberdieva D.A.*

*PhD  
Tashkent Pediatric Medical Institute*

## STUDY OF LIFE QUALITY AND SATISFACTION OF LOW-PROTEIN DIET IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

*Саипова Дурдона Салиджановна*

*Ассистент кафедры  
Ташкентского педиатрического медицинского института  
Эгамбердиева Дано Абдисаматовна  
Кандидат медицинских наук, доцент  
Ташкентский педиатрический медицинский институт*

## ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТОЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

**Summary.** Chronic kidney disease (CKD) leads to disability, frequent hospitalization, and high mortality is assessed by the quality of life and dietary satisfaction in patients with CKD receiving standard therapy and on a low-protein diet. According to the authors, it was found that in the vast majority of patients, low-protein diets were associated with a reduced quality of life. Following a low-protein diet allowed maintaining a moderate quality of life and, on the other hand, slowing down the progression of the disease.

**Аннотация.** Хроническая болезнь почек (ХБП) ведет к потере трудоспособности, частой госпитализации и отличается высокой смертностью оценка качества жизни и удовлетворенности рационом у пациентов с ХБП, получающих стандартную терапию и находящихся на малобелковой диете. По заключению авторов статьи выявило, что у подавляющего большинства пациентов, соблюдение малобелковой диеты ассоциировалось со сниженным качеством жизни. Соблюдение малобелковой диеты позволило сохранению умеренного качества жизни и с другой – замедлить прогрессирование болезни.

*Key words: Chronic kidney disease, quality of life, low protein diet*

*Ключевые слова: Хроническая болезнь почек, качества жизни, малобелковая диета*



**Актуальность.** Хроническая болезнь почек (ХБП) является растущей проблемой во всем мире [1]. Распространенность гломерулонефрита, поликистозных заболеваний почек и интерстициальных нефропатий как причины терминальной хронической почечной недостаточности в последние десятилетия остается стабильной, наиболее распространенными и возрастающими причинами терминальной стадии заболевания почек являются гипертоническая болезнь, сахарный диабет и заболевания сосудов, как отдельно так и в комбинации [2–3].

Хроническая болезнь почек связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [4–5]. Риск смерти возрастает пропорционально уменьшению функции почек [3]. Заместительная почечная терапия (диализ, трансплантация) является дорогостоящим методом, при этом показатели смертности остаются высокими по сравнению с показателями в общей популяции тех же возрастных групп [6–7]. Кроме того, замедление прогрессирования ХБП связано с улучшением качества жизни в странах с доступной диализной терапией, вместе с тем, он остается одним из методов продления жизни в странах, где диализ недоступен или доступ к нему ограничен [4–5].

В прогнозе ХБП все пациенты с ХБП, имеющие, факторы риска развития ХБП (такие как сахарный диабет, артериальную гипертензию, сосудистые заболевания (ИБС, ГБ), почечные заболевания в семейном анамнезе), а также с отягощающими факторами являются не только степень дисфункции почек и альбуминурия, но и наличие целого спектра метаболических нарушений, а также коморбидный фон. [8]

Меры, направленные на повышение качества жизни, включая такие факторы как ведение здорового образа жизни, контроль гипертонии,

хороший статус питания и контроль сопутствующих заболеваний, не являются специфическим для ХБП, поэтому все они рекомендованы для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [9]. И наоборот, ограничение белка, лечебная диета позволило бы отложить начало диализа [10–11].

Основными проблемами низкобелковых диет являются выполнимость и соблюдение, диетических манипуляций в повседневной жизни [12–13].

Как недавно указывалось в пересмотренной версии известного Кокрановского обзора по диетам с низким содержанием белка, лишь немногие исследователи оценили удовлетворенность диетой у пациентов на диете с низким содержанием белка. Данные проведенных исследований не позволяют ответить на вопрос о том, как влияют на качество жизни трудности в соблюдении низкобелковой диеты [14].

**Целью** нашего исследования явилась оценка качества жизни и удовлетворенности рационом у пациентов с ХБП, получающих стандартную терапию и находящихся на малобелковой диете.

**Материалы и методы:** В исследование были включены 64 пациента с ХБП III и IV стадий. Больным, включенным в исследование, были предложены два варианта питания - с низким и ограниченным содержанием белка.

В Таблице 1 представлены типы питания пациентов, участвовавших в исследовании. В ходе исследования проводилась оценка клинических и биохимические данных, а также оценка качества жизни по опроснику ВОЗ и удовлетворенностью диетой по опроснику Diet Satisfaction 45, разработанная в рамках исследования «Модификация диеты при заболеваниях почек» (MDRD).

Таблица 1

**Характеристика питания больных, включённых в исследования**

Тип диеты)	Потребление белка (г / кг / день)	Основные характеристики	Примечания
Диета с низким содержанием белка	0,6 г / кг / сутки;	Смешанные белки, хлеб и другие углеводы. Углеводы являются основой диеты	потребление белка до 0,6 г / кг / массы тела
Диета с ограниченным содержанием белка	0,6–0,8 г / кг / сутки;	Смешанные белки (животные и растительного происхождения) Модулируется по количеству обычная еда; в основном на основе традиционных блюд.	Часто соответствует тому, что пациенты уже едят.

При оценке удовлетворенности диетой по опроснику DS45-MDRD каждый элемент оценивался по визуальной аналоговой шкале от 1 (очень не нравится) до 5 (очень нравится) [14]. Из-за низкого количества случаев с низким или очень низким уровнем удовлетворенности баллы 1 и 2 были рассмотрены вместе. Аналогичным образом,

оценки «высокой удовлетворенности» (4 и 5) рассматривались вместе [15].

Определение качества жизни по вопроснику ВОЗ проводилось с определением 26 пунктов, с исследованием четырех параметров: физическое здоровье, психологическое здоровье, социальные отношения и окружающая обстановка. Анализ

соответствовал стандартным показаниям вопросника; оценки 1 и 2 (низкие оценки) и оценки 4 и 5 (самые высокие оценки) были проанализированы вместе [16]

Клинические данные включали рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление; лабораторные данные, включая мочевину, креатинин, электролиты, альбумин, общий белок, гемоглобин. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была оценена с использованием формулы СКD-EPI (2011). [17].

Статистическая обработка данных проводилась по стандартным методикам с использованием пакета компьютерных программ.

**Результаты.** Общая клиническая характеристика больных представлено в таблице 2. Более половины пациентов соблюдали диету с ограниченным количеством белка. Соотношение мужчин и женщин, пациентов средняя скорость клубочковой фильтрации, суточная протеинурия и ИМТ существенно не различались между группами.

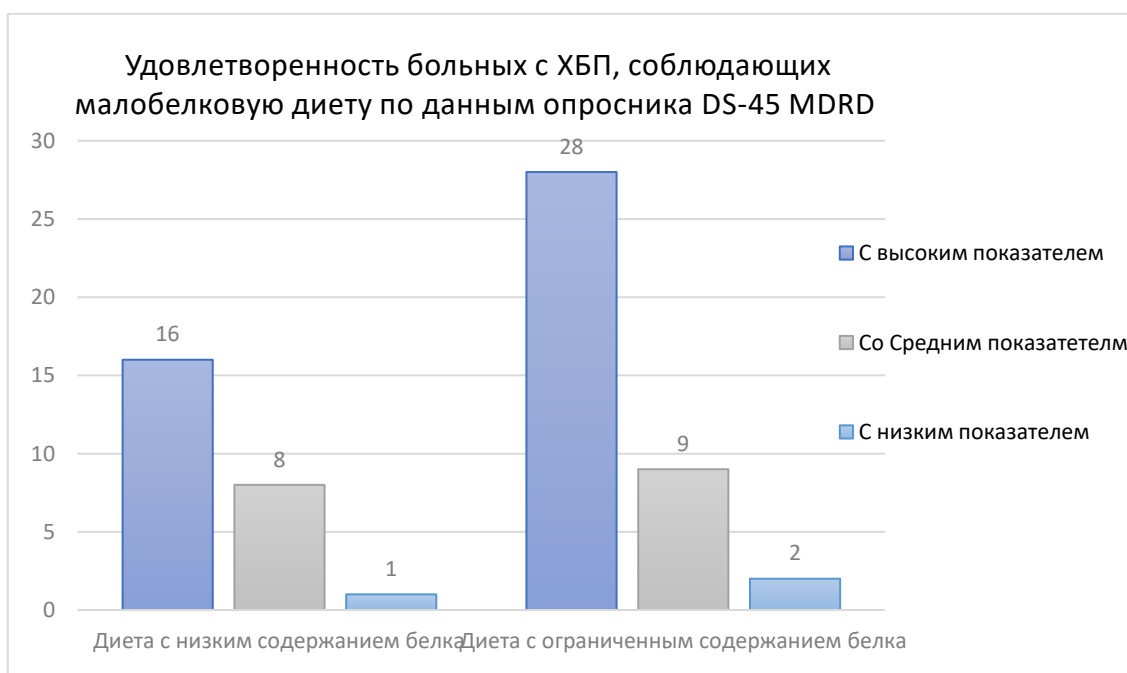
Таблица 2

**Общая клиническая характеристика больных с ХБП**

Параметры	Диета с низким содержанием белка 0,6 г / кг / сутки	Диета с ограниченным содержанием белка 0,6–0,8 г / кг / сутки	p
n (%)	25 (39.1)	39 (60.9)	
Мужчины, n (%)	15 (61)	22(58)	
Женщины n (%)	10 (39)	17(42)	
Возраст (лет)	49±2,2	46±1.4	<0,001
Ср.ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26.6 ±2.32	25.8±0,66	0,207
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	218,74±16	215,7±11,1	<0,001
рСКФ (мл\мин)	30±1,5	31 ± 0,84	<0,001
Протеинурия (г/день)	0.67±0,13	0.68± 0,12	0,140
Сахарный диабет 2- го типа n (%)	9 (37)	11 (29)	
Гломерулонефрит, n (%)	8 (32)	8 (20)	
Нефроангиосклероз, n (%)	9 (36)	6 (16)	

При изучении удовлетворенности малобелковой диетой по результатам вопросника DS45-MDRD, результаты колебались от хорошего (26.6%) до очень хорошего (68.7%), в то время как около 5% пациентов сообщили о низком

удовлетворении своей диетой (рис.1). Наибольшее удовлетворение было зафиксировано у пациентов с диетой с ограниченным содержанием белка, наиболее приспособленной к индивидуальным потребностям пациентов.



*Рис. 1. Удовлетворенность больных с ХБП, соблюдающих малобелковую диету по данным опросника DS-45 MDRD*

Согласно вопроснику ВОЗ, на качество жизни влияют возраст, сопутствующая патология и гендерная принадлежность. Вместе с тем, в вопроснике не учитываются различия между диетами и не учитывается степень снижения рСКФ. При изучении параметров физического и психологического здоровья, в группе в низком содержанием белка больные отвечали на вопросы о

состоянии своего физического самочувствия и психологического здоровья следующим образом: «плохое и очень плохое физическое состояние» - у 40% больных и «плохое психологическое здоровье» - у 36% больных. При опросе выявлено, что подавляющее большинство пациентов расценивали качество жизни как «среднее» (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты опроса качества жизни у больных с ХБП**

Параметры	Диета с низким содержанием белка 0,6 г / кг / сутки; n=25	Диета с ограниченным содержанием белка 0,6–0,8 г / кг / сутки; n=39	p
<b>Физическое здоровье</b>			
Низкий n (%)	10 (40%)	13(33.4%)	0,146
Средний n (%)	13(51%)	21 (53.8%)	0,009
высокий n (%)	2(9%)	5 (12.8%)	
<b>Психологическое здоровье</b>			
Низкий n (%)	9 (36 %)	11 (28.2%)	0,017
средний n(%)	14 (56 %)	23 (58.7%)	
высокий n (%)	2 (8 %)	5 (13.1%)	
<b>Социальные отношения</b>			
Низкий n (%)	5(20%)	10 (25.7%)	0,063
средний n (%)	13(52%)	21(53.8%)	
Высокий n (%)	7(28%)	8(20.5%)	
<b>Окружающая обстановка</b>			
Низкий n (%)	5 (20%)	6 (15.3%)	0,0378
средний n, (%)	14(56%)	22(56.4%)	
высокий n, (%)	6 (24%)	11(28.3%)	

При анализе раздела опросника «Социальные взаимоотношения» и «Окружающая обстановка» были выявлены гендерные различия: мужчины

дали более высокую оценку, тогда как женщины дают низкую оценку в отношении указанных показателей (рис.2)

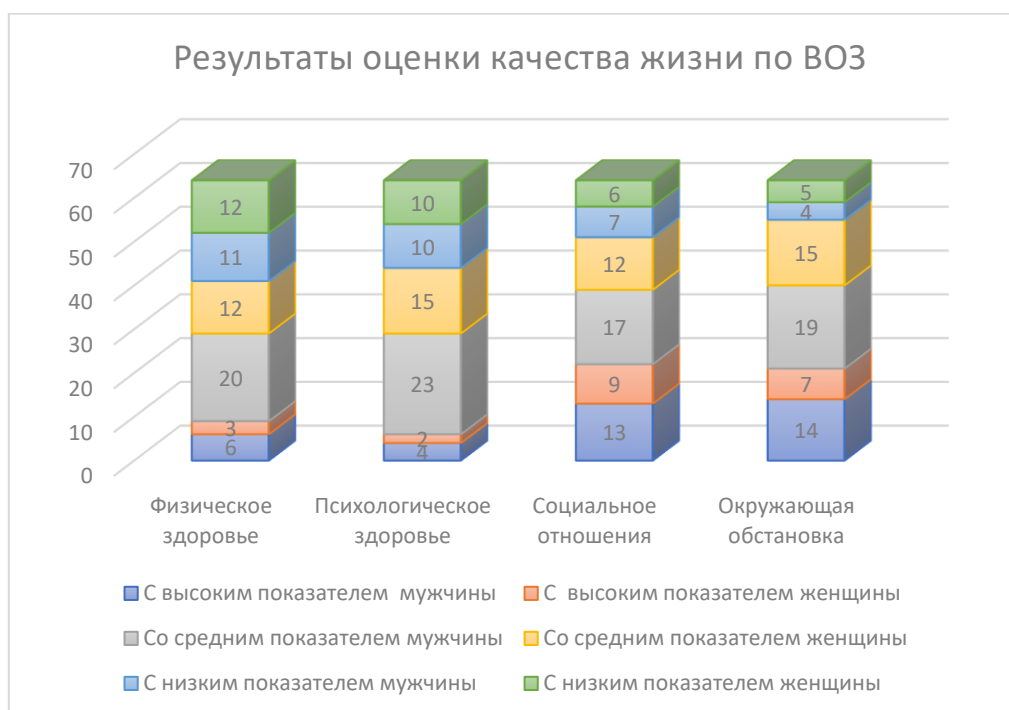


Рисунок 2. Оценка показателей качества жизни по опроснику ВОЗ (WHOQOL, 2004)

**Обсуждение.** В исследовании были получены данные о качестве жизни пациентов с ХБП, получавших малобелковую диету: которые на момент исследования, имели стабильное течение ХБП, и больные, соблюдавшие диету с ограниченным и низким содержанием белка в течении 3 месяцев. В исследовании учитывались пищевые привычки, а также удовлетворенность диетическим питанием [18].

По результатам Кокрановского обзора эффективности диеты с низким содержанием белка для замедления прогрессирования почечной дисфункции, было показано влияние характера диеты на качество жизни пациентов с ХБП. При этом подчеркивается, что до сих пор не собрано достаточной доказательной базы для окончательных выводов в этом вопросе [14].

Критерием назначения диеты с ограничением содержания белка была низкая средняя СКФ (35 мл / мин). При распределении групп в зависимости от рСКФ диеты больные бали разделены на две группы (с ограниченным и с низким содержанием белка). Учитывались предпочтения пациентов, которые включают в себя индивидуальные решения в выборе характера питания.

По результатам анализа удовлетворенности рационом питания: <3% пациентов оценили свою диету как “неудовлетворительную”, в то время как 74% дали своей диете оценку “хорошо” 4–5.

**Вывод:** Таким образом, оценка качества жизни и удовлетворенности рационом у пациентов с ХБП, получающих стандартную терапию и находящихся на малобелковой диете показала следующие результаты: у подавляющего большинства пациентов, соблюдение малобелковой диеты ассоциировалось со сниженным качеством жизни и оценивалось по шкале как «среднее».

Удовлетворенность диетой, оцениваемая по таким параметрам как возможность соблюдения здорового образа жизни, возможность найти продукты и приготовить необходимые блюда, помощь семьи, стоимость процесса соблюдения диеты и др., показала следующие результаты: большинство больных оценивало этот показатель как «умеренная удовлетворенность». В этом плане, соблюдение малобелковой диеты позволило бы при сохранении умеренного качества жизни увеличить приверженность больных к терапии с одной стороны, с другой – замедлить прогрессирование болезни.

#### Список литературы

1. Wang V, Vilme H, Maciejewski ML et al. The economic burden of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 2016; 36:319–330
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260–272

3. Raman M, Green D, Middleton RJ et al. Comparing the impact of older age on outcome in chronic kidney disease of different etiologies: a prospective cohort study. *J Nephrol* 2018; 31: 931–939

4. Holzmans MJ, Carlsson AC, Hammar N et al. Chronic kidney disease and 10-year risk of cardiovascular death. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1187–1194

5. Tanaka K, Watanabe T, Takeuchi A et al. Cardiovascular events and death in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017; 91:227–234

6. Li B, Cairns JA, Fotheringham J et al. Understanding cost of care for patients on renal replacement therapy: looking beyond fixed tariffs. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1726–1734

7. Vanholder R, Lameire N, Annemans L et al. Cost of renal replacement: how to help as many as possible while keeping expenses reasonable? *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1251–1261

8. Egamberdieva D.A. Influence of the correction of anemia to the heart hemodynamics in the patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. *Евразийский вестник педиатрии* 3(3) 2019 ISSN: 2181-712X [www: tashpmi.uz/ru/science/journal/pediatrics](http://www.tashpmi.uz/ru/science/journal/pediatrics)

9. Collister D, Ferguson T, Komenda P et al. The patterns, risk factors, and prediction of progression in chronic kidney disease: a narrative review. *Semin Nephrol* 2016; 36: 273–282

10. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD011998.

11. Koppe L, Fouque D. The role for protein restriction in addition to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; pii: S0272–6386: 30822–30829

12. Eyre S, Faxev'n-Irving G, Attman PO et al. A practical approach to low protein diets in Sweden- 45 years of clinical use. *BMC Nephrol* 2016;17: 89

13. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP et al. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis of controlled trials. *J Cachexia SarcopeniaMuscle* 2018; 9: 235–245

14. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD001892

15. [https://www.who.int/mental\\_health/publications/whoqol/en/](https://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/) (12 December 2018, date last accessed)

16. [https://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/whoqolbrief/ru/](https://www.who.int/substance_abuse/research_tools/whoqolbrief/ru/)

17. [https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator) (12 December 2018, date last accessed)

18. Eyre S, Faxev'n-Irving G, Attman PO et al. A practical approach to low protein diets in Sweden- 45 years of clinical use. *BMC Nephrol* 2016; 17: 89

## MODERN CLINICAL PORTRAIT OF A PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE, ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF RISK FACTORS

*Эгамбердиева Дано Абдусаматовна*

*Кандидат медицинских наук, доцент*

*Ташкентский педиатрический медицинский институт*

## СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ФАКТОРОВ РИСКА

**Summary.** Chronic kidney disease (CKD) remains one of the most pressing problems of modern medicine. The prevalence of CKD increases sharply with age, so almost 50% of people over the age of 70 suffer from this pathology. A retrospective analysis of the frequency and structure of the main risk factors for the development and progression of CKD revealed that prognostic approaches depend on the severity of CKD, assessed by eGFR and the degree of albuminuria, however, these parameters alone are not enough to predict the progression of renal dysfunction. High comorbidity was characteristic of most patients and is the dominant clinical characteristic of a patient with chronic kidney disease. In the study, we found that all patients had risk factors for the initiation and progression of CKD, including a combination of  $\geq 3$  risk factors in 92.6% (926 patients). The combination of several risk factors was significantly more common in men (98.5% versus 78.4%,  $\chi^2 = 37.25$ ,  $p = 0.007$ ). 80% of the identified risk factors were potentially modifiable.

**Аннотация.** Хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Распространенность ХБП резко возрастает с возрастом, так что почти 50% людей в возрасте старше 70 лет страдают этой патологией. При ретроспективном анализе частоты и структуры основных факторов риска развития и прогрессирования ХБП выявили что прогностические подходы зависят от тяжести ХБП, оцениваемой по рСКФ и по степени альбуминурии, однако, одних этих параметров недостаточно для прогнозирования прогрессирования дисфункции почек. Высокая коморбидность была свойственна большинству пациентов и является доминирующей клинической характеристикой пациента с хронической болезнью почек. При исследовании мы выявили что у всех больных имелись факторы риска инициации и прогрессирования ХБП, в том числе, сочетание  $\geq 3$  факторов риска у 92,6% (926 пациентов). Сочетание нескольких факторов риска достоверно чаще встречалось у мужчин (98,5% против 78,4%,  $\chi^2=37,25$ ,  $p=0,007$ ). 80% выявленных факторов риска относились к потенциально модифицируемым.

*Key words: chronic kidney disease, risk factors.*

*Ключевые слова: хроническая болезнь почек, факторы риска.*

**Введение.** В последние десятилетия наблюдается драматическое увеличение числа больных с хронической болезнью почек. Это, прежде всего, определяется изменением образа жизни и питания, нарастанием заболеваемости сахарным диабетом, старением населения и, соответственно, ростом количества пациентов с повреждениями почек сосудистой природы [1-7].

Вместе с тем, наблюдается значительный прогресс в понимании патогенеза сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Сердечно-сосудистым событиям при ХБП присущи различные особенности, причем это касается как факторов риска, так и клинических и патологических проявлений, связанных, в том числе и с метаболическими нарушениями [8-11].

Интерес к проблеме метаболических нарушений при хронической болезни почек определяется, с одной стороны, прогностической значимостью этой патологии, а с другой – тем, что большинство факторов костно-минерального, пуринового, липидного обмена, гомеостаз натрия,

калия, кальция, фосфора, железа, а также гормональные нарушения со стороны щитовидной, паращитовидной, поджелудочной желез, являются потенциально модифицируемыми. Результаты серии больших исследований, проведенных в последние годы, позволили серьезно продвинуться в понимании механизмов развития обменных нарушений при хронической болезни почек и предложить подходы к их профилактике и коррекции [12-16].

Прослеживается очевидная общность факторов риска ХБП и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также общность ключевых звеньев патогенеза сердечно-сосудистых событий и обусловленных метаболическими расстройствами почечных поражений, среди которых особую роль сегодня отводят дисфункции эндотелия, маркеры которой, в частности, альбуминурия, всегда отражают высокую вероятность соответствующих осложнений. Внимание к приведённым факторам риска важно потому, что связанные с ними формы поражения почек и ХБП потенциально предотвратимы [17-20].

В связи с этим становится актуальной необходимость раннего выявления признаков поражения почек, а также распознавания дисфункции почек у больных в рамках как ренокардиального, так и кардиоренального синдрома.

**Материалы и методы.** Обследование больных включало общий осмотр, оценку жалоб, сбор анамнестических данных, выявление факторов риска развития и прогрессирования ХБП.

Всем больным проводили стандартный комплекс общеклинических и биохимических лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровней глюкозы, общего белка, альбумина, мочевины, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего холестерина (ОХ), креатинина, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ).

При биохимическом исследовании крови определялись следующие параметры: мочевина, креатинин, остаточный азот, билирубин, трансаминазы, мочевая кислота. Собирали образцы крови натощак утром, после как минимум 10 часового голодания. Образцы крови обрабатывали в клинической лаборатории. Концентрацию глюкозы сыворотки измеряли с использованием модифицированного ферментативного метода гексокиназы. Проводилось исследование липидного спектра крови: ХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, КА, ТГ. и Согласно классификации ВОЗ (2000), ИМТ <25,00 кг/м<sup>2</sup> относили к нормальной массе тела; ИМТ >25,0 кг/м<sup>2</sup> – к избыточной массе тела, в том числе ИМТ >30,00 кг/м<sup>2</sup> – к ожирению [21].

Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью 6-ти минутного шагового теста, который проведен у всех 200 больных ХБП в

соответствии со стандартным протоколом и рекомендациями. При проведении шестиминутной шаговой пробы измеряли пройденное расстояние в метрах (6 MWD) и сравнивалось с должным показателем 6 MWD (i).

Полученные данные были обработаны с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica\_6. Достоверность различий количественных показателей определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

Отношение шансов (ОШ – odds ratio - OR) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывали с применением логистической регрессии. Данный показатель указывает во сколько раз шанс заболеть в основной группе, больше шанса заболеть в контрольной группе.

Величина отношения шансов равной единицы (OR=1) указывает на отсутствие причинно-следственной связи изучаемого фактора и болезни. Если отношение шансов меньше единицы (OR<1) возможно предположение о защитных свойствах изучаемого фактора. Величина OR>1 указывает на возможную связь между болезнью и вредным действием изучаемого фактора.

**Результаты исследования.** Анализ базы данных показал, что средний возраст пациентов составил 49,7±0,6 лет. Количество женщин составило 58%. Средний возраст женщин составил 50,3±0,8 лет, а мужчин 48,8±1,0 лет ( $p=0,042$ ) (табл. 1).

Таблица 1

**Возрастные группы больных с хронической болезнью почек (n=1000).**

Группы больных	n (%)
Юношеский возраст (17-21 год)	230 (23%)
Зрелый возраст (22-60 лет)	410 (41 %)
Пожилой возраст (61-75 лет)	360 (36 %)

Все больные были распределены на группы по возрасту: юношеский возраст (17-21 год) - 238 человек (23 %), зрелый возраст (22-60 лет) - 410 человек (41 %), пожилой возраст (61-75 лет) - 360 человек (36 %).

В соответствии с классификацией ХБП по стадиям пациенты были сгруппированы следующим образом: I группа (ХБП С2) - 570 человек (57 %), II группа (ХБП с 3а-б) - 380 человека (38 %) и III группа (ХБП С4) - 50 человек (5 %).

Средний уровень СКФ, в целом по выборке, составил 79,1±9,4 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Показатель СКФ 89-60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> имели 57% (570) пациентов, СКФ 59-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 24% (240), СКФ 44-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 14% (140), СКФ 30-15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - 5% (50).

Кроме того, были выделены группы пациентов с наличием и отсутствием сахарного диабета. Результаты расчетов по модели (KFRE) свидетельствуют о том, что у всех больных 5 летняя вероятность терминальной стадии ХБП составила 20,8% то есть у каждого пятого больного имелся риск развития тХПН в ближайшие 5 лет. Достоверных различий по прогнозам модели (KFRE) между мужчинами и женщинами с наличием сахарного диабета выявлено не было ( $t=0,74$ ;  $p>0,05$ ); анализ результатов группы без сахарного диабета также достоверных различий по модели (KFRE) между мужчинами и женщинами выявлено не было ( $t=0,81$ ;  $p>0,05$ ). Хотя в группе больных с ХБП С4 преобладали больные с сахарным диабетом. То есть применимость прогностической модели KFRE в широкой клинической практике остается ограниченной

ввиду использования либо слишком малого числа предикторов (3-параметрическая модель), либо слишком большого их количества (8-параметрическая модель).

По показателю ACR (отношение альбумина к креатинину в разовой порции утренней мочи) больные были распределены следующим образом: 13% больных имели умеренно повышенный показатель ACR<30 (мг/г), у 46% больных этот показатель был в пределах 30-300 (мг/г) и у 41% пациентов показатель ACR мочи был выраженным >300 (мг/г). Это косвенно говорит о наличии у подавляющего числа исследованных больных ХБП генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, были выделены группы пациентов с наличием и отсутствием артериальной гипертензии - 730 (73 %) и 270 (27 %) человек соответственно. Уровни систолического АД у пациентов в момент госпитализации, распределились следующим образом: ≤ 115 мм рт.ст. – 19%, 116-140 мм рт. ст. – 37%, 141-159 мм рт. ст. – 31%, ≥160мм рт. ст. – 13%.

Курильщиками оказались 21% пациентов. Острый инфаркт миокарда перенесли 52%. АГ и ИМ в анамнезе отмечены у 57% пациентов, стенокардия различных функциональных классов у 45%.

Каждый шестой больной имел постоянную форму фибрилляции предсердий (15%). 769

пациентов имели более одного заболевания. Уровень гемоглобина ≤110 г/л отмечен у каждой пятой женщины (21%) и каждого шестого мужчины (17%). 4% имели сопутствующую ХОБЛ и получали комбинированные препараты (Табл. 2).

У 31 пациентов имелась верифицированная болезнь периферических артерий. У 12% пациентов в анамнезе был перенесенный ОНМК. Сахарный диабет, требующий постоянного приема препаратов, отмечен у 25% больных. 31% пациентов имел сочетание ХБП с декомпенсацией ХСН, а 15% - сочетание ХБП, декомпенсации кровообращения с пневмонией.

Таким образом, высокая коморбидность свойственна абсолютному большинству пациентов и является доминирующей клинической характеристикой пациента с хронической болезнью почек. Абсолютное большинство пациентов (54,8%) имело ИМТ больше 25 кг/м<sup>2</sup>. Курильщиками оказались 21% пациентов. Артериальную гипертензию имели 78% включенных в базу данных. Острый инфаркт миокарда перенесли 68% пациентов. АГ в сочетании с ОИМ в анамнезе отмечены у 59% пациентов, стенокардия различных функциональных классов зарегистрирована у 51% пациентов (табл. 2).

Таблица 2

**Клиническая характеристика пациентов**

Показатели	Пациенты (n = 1000)
Возраст (лет)	49,7±0,6
Пол, мужчины	42 %
Вес (кг)	82,0
Сахарный диабет 2-го типа	25%
Сердечно – сосудистые события в анамнезе:	
ОИМ	52%
ОИМ + АГ	57%
ОНМК	30%
ХБП+декомпенсация ХСН	31%
Курильщики	21%
Анемия ≤110 г/л, женщины	21%
Анемия ≤110 г/л, мужчины	17%
ХБП+декомпенсация ХСН+пневмония	15%
Фибрилляция предсердий	15%
ХОБЛ	4%
Использование ИАПФ/АРА	82%
Количество антигипертензивных препаратов	3,0 (1,7)

На этом этапе исследования, по картам стационарного больного, проведен ретроспективный анализ частоты и структуры основных факторов риска развития и прогрессирования ХБП: возраст, мужской пол, артериальная гипертензия (АГ), наличие системного воспаления, заболевания мочевыделительной системы в анамнезе, нарушения углеводного обмена, гиперхолестеринемия (ОХС>5,0 ммоль/л), длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) (> 4

стандартных доз в месяц, на протяжении 3-х и более месяцев), избыточная массы тела, включая ожирение (ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>, ВОЗ, 2000) [22].

Анализ жалоб показал, что абсолютное большинство пациентов отмечало выраженную слабость, головную боль, нарушение сна, сухость во рту, тошноту, утомляемость.

Проведен анализ структуры и частоты факторов риска ХБП в зависимости от величины СКФ (таблица 3).

По данным таблицы видно, что ХБП С4 (30-15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) достоверно чаще встречалось

мужчин ( $\chi^2=4,034$ ,  $p=0,012$ ) и лиц пожилого возраста ( $\chi^2=8,640$ ,  $p=0,007$ ), а также при наличии АГ II–III степени ( $\chi^2=4,034$ ,  $p=0,012$ ) и патологии углеводного обмена ( $\chi^2=4,07$ ,  $p=0,01$ ).

По анамнезу было установлено, что у абсолютно всех больных имелись факторы риска инициации и прогрессирования ХБП, в том числе,

сочетание  $\geq 3$  факторов риска у 92,6% (926 пациентов). Сочетание нескольких факторов риска достоверно чаще встречалось у мужчин (98,5% против 78,4%,  $\chi^2=37,25$ ,  $p=0,007$ ). 80% выявленных факторов риска относились к потенциально модифицируемым.

Таблица 3

**Структура и частота факторов риска ХБП в зависимости от величины СКФ**

Факторы риска ХБП	КГ >120 n=20	ХБП С2 n=570	ХБП С3а n=240	ХБП С3б n=140	ХБП С4 n=50	Достоверность различий p	$\chi^2$
Мужской пол (абс/%)	9/45%	331/58,1%	187/77,9%	122/87,1%	50/100%	0,012 *	4,03
Возраст > 60 лет (абс/%)	10/50%	405/71,1%	192/80%	132/94,3%	50/100%	0,007 *	8,64
Курение (абс/%)	18/90%	519/91,1%	221/92,1%	132/94,3%	50/100%	-	-
ИКЧ, пачка-лет (M $\pm$ SD)	40,7 $\pm$ 2,5	35,3 $\pm$ 2,5	39,6 $\pm$ 3,6	42,5 $\pm$ 4,6	65,1 $\pm$ 4,9	-	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M $\pm$ SD)	26,6 $\pm$ 5,7	25,5 $\pm$ 3,9	26,4 $\pm$ 2,6	23,3 $\pm$ 3,5	22,4 $\pm$ 3,3	-	-
ИМТ>25,0, кг/м <sup>2</sup> (абс/%)	7/35%	150/26,3%	96/40%	70/50%	13/26%	-	-
Длительный прием НПВС (абс/%)	0/0	164/28,8%	94/39,2%	62/44,3%	25/50%	-	-
СД, НТГ (абс/%)	2/10%	79/13,9%	43/17,9%	27/19,3%	38/76%	0,01*	4,07
АГ I-III (абс/%)	7/35%	352/61,8%	180/75%	123/87,9%	50/100%	0,02*	5,87
Инфекция мочевого тракта	8/40%	255/44,7%	74/30,8%	70/50%	33/66%	-	-

Примечание: \* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ).

Анализ факторов риска, а также наличия компонентов метаболического синдрома показал следующие результаты:

Пожилой возраст (>60 лет; ВОЗ, 2015) - 78% оказался значимым по встречаемости фактором риска ХБП. Все пациенты с крайне ХБП С4 были в возрасте старше 60 лет.

Одним из факторов риска ХБП является курение. Оно встречалось у 62% (276) пациентов. Подавляющим большинством курильщиков были мужчины (94,2% vs 5,8% женщин,  $\chi^2=21,67$ ,  $p=0,0035$ ). Среднее значение индекса курильщика составило 39,9 $\pm$ 5,5 «пачка-лет». Выявлена средней силы положительная корреляция между ИКЧ и тяжестью ХБП ( $r=+0,317$ ,  $p=0,03$ ).

Известно, что мужской пол является фактором риска ХБП. В нашем исследовании 72% больных составили мужчины. Частота факторов риска ХБП и сочетание нескольких из них у мужчин встречалось значимо чаще ( $p < 0,05$ ).

В структуре факторов риска ХБП гиперхолестеринемия заняла значимое место (75%). Средний уровень общего ХС составил 5,9 $\pm$ 1,2 ммоль/л. Уровень выше референсных значений >5,0 ммоль/л был отмечен у 15% (33) женщин и 62% (177) мужчин. Среди лиц мужского пола гиперхолестеринемия достоверно чаще встречалась у пациентов с ХБП С3 и ХБП С4 ( $\chi^2=13,65$ ,  $p=0,0035$ ;  $\chi^2=22,49$ ,  $p=0,001$ ), у женщин статистически значимых различий между группами выявлено не было. Выявлены средней силы положительные корреляции уровня ОХС с

возрастом пациентов ( $r=+0,412$ ,  $p=0,02$ ) и тяжестью ХБП ( $r=+0,389$ ,  $p=0,02$ ).

В структуре факторов риска ХБП артериальная гипертензия занимала 65,7%. Наибольшая частота АГ зарегистрирована в группе пациентов с ХБП С3 и ХБП С4 стадий (79,7%). Она оказалась достоверно более высокой по сравнению с ХБП С2 и ХБП С3, причем как среди мужчин (84,3% против 17,7;  $\chi^2=18,15$ ,  $p=0,004$ ), так и среди женщин (78,9 vs 23,1%  $\chi^2=17,23$ ,  $p=0,005$ ). Отмечена прямая положительная корреляция между степенью АГ и тяжестью почечной дисфункции ( $r=0,387$ ,  $p=0,03$ ). У мужчин артериальная гипертензия встречалась достоверно чаще, чем у женщин (95,0% vs 85,0% соответственно;  $\chi^2=35,95$ ,  $p=0,005$ ). При анализе прогностической роли уровня АД было выявлено, что полярные группы различались только по продолжительности заболевания: у пациентов с уровнем АД  $\geq 160$  мм.рт.ст. длительность ХБП была на 13,5 $\pm$ 5,6 месяцев меньшей ( $p < 0,05$ ).

Паренхиматозные заболевания почек занимали ведущее, но не единственное место в структуре факторов риска ХБП (53,3%). У мужчин преобладал хронический гломерулонефрит (41%), кистозная болезнь почек (32%), а у женщин – хронический пиелонефрит (30%).

Нами была обнаружена слабая положительная корреляция между частотой патологии мочевыделительной системы и тяжестью ХБП ( $r=+0,278$ ,  $p=0,03$ ) и между частотой патологии мочевыделительной системы и возрастом пациентов ( $r=+0,281$ ,  $p=0,02$ ). При этом в группе больных ХБП С2 преобладали мужчины, в группе



ХБП С3 – женщины, в группе ХБП С3 – мужчины, в группе ХБП С4 - мужчины ( $p < 0,05$ ).

Наибольшая доля случаев приема НПВС выявлена среди пациентов с ХБП С3 и С4 - 43,6% ( $p < 0,05$ ).

Гипергликемия у больных ХБП встречалась в 17,6%. Максимальные средние значения уровня глюкозы зарегистрированы в группе больных с ХБП С2, С3 ( $7,5 \pm 2,3$  ммоль/л). Частота СД и НТГ в группах пациентов с ХБП С3 и С4 была достоверно выше, чем у больных ХБП С2 (20,3% против 8,6%,  $\chi^2 = 7,31$ ,  $p = 0,02$ ).

**Обсуждение.** Полученные нами данные демонстрируют, что жалобы современного больного с ХБП (на слабость, быструю утомляемость, снижение массы тела, диспепсические явления, признаки анемии) неспецифичны, нередко неправильно трактуются, а распространенный шаблонный подход к диагностике ХБП на основании показателей мочевины и креатинина не всегда позволяет распознать отклонение от нормы. Отсутствие динамического контроля функций почек у этой категории пациентов также отодвигает необходимое патогенетическое лечение. В связи с этим представляется актуальным обучение врачей любой специальности выявлять и правильно интерпретировать ключевые признаки поражения почек, а также распознавать почечные осложнения, в том числе ятрогенные (в частности, на фоне длительного приема НПВС), у различных больных. Врачей лаборатории обязать рассчитывать рСКФ по современным формулам, рекомендованным мировыми клиническими руководствами.

Хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Распространенность ХБП резко возрастает с возрастом, так что почти 50% людей в возрасте старше 70 лет страдают этой патологией (согласно нынешнему определению болезни), однако лишь у небольшой части пожилых болезнь прогрессирует до терминальной ХПН.

Поэтому важным представляется применение как можно более точного метода прогнозирования риска прогрессирования дисфункции почек, с тем чтобы лица с высоким риском прогрессирования почечной дисфункции могли быть идентифицированы как можно в более ранних стадиях, чтобы отсрочить время дорогостоящей заместительной почечной терапии (ЗПТ), которая, к тому же, чревата развитием нежелательных побочных эффектов. В то же время рациональность применения прогностических моделей заключается в том, чтобы не обременять лиц с низким риском прогрессирования дисфункции почек излишними вмешательствами.

Подходы к лечению зависят от тяжести ХБП, оцениваемой по рСКФ и по степени альбуминурии. Однако, одних этих параметров недостаточно для прогнозирования прогрессирования дисфункции почек, в результате, в настоящее время одинаковые схемы применяются как для больных с

быстро прогрессирующей ХБП, так и для больных с медленным прогрессированием болезни, как больных с наличием сахарного диабета, так и его отсутствием. Более точное прогнозирование риска прогрессирования дисфункции почек у больных с ХБП позволит поставить на весы преимущества и риски применения существующих схем лечения - с одной стороны, а с другой – позволит своевременно запланировать начало заместительной почечной терапии. Причем, многоступенчатое лечение больных с ХБП должно быть основано на доказательной базе с использованием как можно более точных прогностических моделей.

Точное прогнозирование прогрессирования ХБП может обеспечить более надежный контакт врача с пациентом для своевременного принятия правильных профилактических и лечебных мер, направленных на замедление прогрессирования почечной дисфункции. Какая же модель является наиболее приемлемой для прогнозирования прогрессирования ХБП у пожилых лиц или пациентов с ХБП?

До настоящего времени не существует общепринятой прогностической модели прогрессирования ХБП. В 2011 году, ученые из Канады Tangri et al. разработали несколько моделей прогнозирования развития тХПН у больных с ХБП в течение 5-лет, с использованием клинических параметров и лабораторных данных [23, 24]. Наиболее точной считается модель KFRE с 8 переменными. Авторы сообщали об обнадеживающих результатах применения данной формулы среди канадских пациентов с ХБП. В дальнейшем данная модель нашла свое применение среди разных когорт больных разных этнических групп из разных континентов. Эти модели позволяют разделить пациентов на так называемые группы прогрессоров и не-прогрессоров.

Так, целью работы Maarten W. Taal и соавт. (2016) явилось выбрать наиболее надежное уравнение прогнозирования риска прогрессирования почечной дисфункции у больных с ХБП. По определению к пожилым относятся люди старше 65 лет; к продвинутым стадиям ХБП относятся те, при которых  $\text{pСКФ} < 45$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ; прогрессированием ХБП следует считать переход на стадию ХБП-5 (категория С5), при которой обсуждается вопрос начала ЗПТ. Авторами была проанализирована существующая мировая литература, включая результаты 3 проспективных, 5 ретроспективных когортных исследований с применением прогностической модели KFRE. Тем не менее, авторы рекомендуют применять модель с четырьмя переменными, так как она оказалась точной в плане прогнозирования и, в то же время требовала применения меньшего количества лабораторных анализов, что позволит шире использовать ее в популяции пожилых пациентов.

Mieke J. Peeters и соавторы, 2013 исследовали пациентов с ХБП 3-5 стадий. тХПН диагностировалась при начале заместительной почечной терапии или трансплантации почек в

течение 5 лет [25]. Исключались пациенты, у которых констатировалась смерть до начала ЗПТ. Исключались также пациенты, наблюдавшиеся менее, чем 5 лет. Оценка пятилетнего риска прогрессирования ХБП включал 3 разных варианта модели Tangri et al.. Эффективность модели проверялась с использованием статистической кривой ROC-AUC (receiver operating characteristic curve), а также индекса реклассификации NRI (net reclassification index). Были сделаны выводы о том, что прогностическая модель KFRE точно предсказывает риск прогрессирования ХБП у пациентов с ХБП европейской популяции.

Таким образом, несмотря на то, что разработка моделей прогнозирования стала довольно популярной как в нефрологии, так и в медицине в целом, большинство моделей до сих пор остаются не применимыми в широкой клинической практике. И это не удивительно, поскольку большинство предложенных моделей часто разрабатываются с использованием несоответствующих методов. Основные выявленные проблемы связаны либо с использованием либо слишком малого числа предикторов либо слишком большого их количества, что приводит к нереализуемости моделей прогнозирования. При этом моделей прогнозирования течения заболевания у пациентов с ХБП не достаточно адекватно представлены, а их применимость в клинической практике ограничена. Поэтому мы считаем резонным провести валидацию и оценку существующих моделей вместо разработки большого количества новых моделей, которые, скорее всего, никогда не будут использоваться в клинической практике. У абсолютно всех больных имелись факторы риска инициации и прогрессирования ХБП, в том числе, сочетание  $\geq 3$  факторов риска у 92,6% (926 пациентов). Сочетание нескольких факторов риска достоверно чаще встречалось у мужчин (98,5% против 78,4%,  $\chi^2=37,25$ ,  $p=0,007$ ). 80% выявленных факторов риска относились к потенциально модифицируемым.

Прогностические подходы зависят от тяжести ХБП, оцениваемой по рСКФ и по степени альбуминурии, однако, одних этих параметров недостаточно для прогнозирования прогрессирования дисфункции почек. Использование даже хорошо отработанных, но различных формул, может привести к отнесению пациента к разным стадиям ХБП даже при одинаковом уровне креатинина у одного и того же больного. Вместе с тем, применимость прогностической модели KFRE в широкой клинической практике остается ограниченной ввиду использования либо слишком малого числа предикторов (3-параметрическая модель), либо слишком большого их количества (8-параметрическая модель).

Высокая коморбидность свойственна абсолютному большинству пациентов и является доминирующей клинической характеристикой пациента с хронической болезнью почек. абсолютно всех больных имелись факторы риска

инициации и прогрессирования ХБП, в том числе, сочетание  $\geq 3$  факторов риска у 92,6% (926 пациентов). Сочетание нескольких факторов риска достоверно чаще встречалось у мужчин (98,5% против 78,4%,  $\chi^2=37,25$ ,  $p=0,007$ ). 80% выявленных факторов риска относились к потенциально модифицируемым.

#### Список литературы.

1. Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В. Прогнозирование риска развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – №. 3. – С. 75-80.
2. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):392-403.
3. Concetto Sessal, Antonio Granata2, Agostino Gaudio3, Anastasia Xourafa3, Lorenzo Malatino3, Paolo Lentini4, Pasquale Fatuzzo5, Francesco Rapisarda5, Pietro Castellino3, Luca Zanolli5. Il ruolo della disfunzione vascolare nella Sindrome Cardiorenale di tipo 4. *G Ital Nefrol* 2020. Anno 37 Volume 1 n° 3
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31.
5. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:2132-2140.
6. Goicoechea M. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* – 2010. – Т. 5. – №. 8. – С. 1388-1393.
7. João Pedro Ferreira, Cécile Couchoud, John Gregson, Aurélien Tiple, François Glowacki, Gerard London, Rajiv Agarwal, Patrick Rossignol, Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers,  $\beta$ -blockers or both in incident end-stage renal disease patients without cardiovascular disease: a propensity-matched longitudinal cohort study, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 34, Issue 7, July 2019, Pages 1216–1222
8. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014; 4:e005354.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al, for the ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31.

10. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, et al; KEEP Investigators. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J.* 2008; 156 (2):277-283.
11. Tobe SW, Stone JA, Anderson T, et al. Canadian Cardiovascular Harmonized National Guidelines Endeavour (C-CHANGE) guideline for the prevention and management of cardiovascular disease in primary care: 2018 update. *CMAJ.* 2018 Oct 9;190(40):E1192-206.
12. Ambrus C, Molnar MZ, Czira ME, et al. Calcium, phosphate and parathyroid metabolism in kidney transplanted patients. *International urology and nephrology.* 2009 Dec;41(4):1029–1038.
13. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2004 May;19(5):1281–1287.
14. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1520-74.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3): S1-202.
16. Stein EM, Ortiz D, Jin Z, McMahon DJ, Shane E. Prevention of fractures after solid organ transplantation: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011 Nov;96(11):3457–3465.
17. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017; 389(10064):37-55.
18. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2011 Jul; 22(7):2107–2118.
19. Taal M. W. et al. Markers of arterial stiffness are risk factors for progression to end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease stages 4 and 5 // *Nephron Clinical Practice.* – 2007. – Т. 107. – №. 4. – С. c177-c181.
20. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(2):73-81. doi:10.1038/nrneph.2015.173PubMedGoogle ScholarCrossref
21. Бондарь И. А. Преимущества, безопасность и перспективы применения ситаглиптина у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек // *Медицинский совет.* – 2017. – №. 11.
22. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline: endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2020 Jan;182(1):G1-G32.
23. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, et al. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013; 158(8):596-603.
24. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011 Apr 20. 305(15):1553-9.
25. Mieke J. Peeters, Arjan D. van Zuilen, Jan A.J.G. van den Brand, Michiel L. Bots, Peter J. Blankestijn and Jack F.M. Wetzels. *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 1773–1779

#4(56), 2020 część 1

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe**  
(Ukraina, Kijów)

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

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

**Zespół redakcyjny**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**Rada naukowa**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

#4(56), 2020 part 1

**East European Scientific Journal**  
(Ukraine, Kiev)

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

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

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

**Editorial**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**The scientific council**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

**Dawid Kowalik (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College  
London)**

**Igor Dzedzic (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Kehan Schreiner(Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

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

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**1000 kopii.**

**Wydrukowano w Ukraina, Kijów,  
Pobedy Avenu, 56/1, Biuro 115**

**Sp. z o.o."Grupa Konsultingowa  
"Образование и наука"**

**Ukraina, Kijów, Pobedy Avenu, 56/1,  
Biuro 115**

**E-mail: info@eesa-journal.com,**

**<http://eesa-journal.com/>**

**Reprezentacja czasopisma naukowego  
w krajach afrykańskich.**

**Republika Angoli.**

**ADAMSMAT\_SU\_LDA,**

**Sede: Rio Longa\_ prédio Z11 Quarteirão Z,  
N\*23, Município: BELAS, província: LUANDA**

**E\_mail: Adamsmat@mail.ru**

**Contribuinte n\* 5417331007**

**Tel:+244-929527658**

**Dawid Kowalik (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College  
London)**

**Igor Dzedzic (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Kehan Schreiner(Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

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

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**1000 copies.**

**Printed in the Ukraine, Kiev, Pobedy  
Avenue, 56/1, office 115**

**LLC "Consulting group  
"Образование и наука"**

**Ukraine, Kiev, Pobedy Avenue, 56/1,  
office 115**

**E-mail: info@eesa-journal.com,**

**<http://eesa-journal.com/>**

**Representation of a scientific journal in  
African countries:**

**Republic of Angola**

**ADAMSMAT\_SU\_LDA,**

**Sede: Rio Longa\_ prédio Z11 Quarteirão Z,  
N\*23, Município: BELAS, província: LUANDA**

**E\_mail: Adamsmat@mail.ru**

**Contribuinte n\* 5417331007**

**Tel:+244-929527658**