



#8 (48), 2019 część 3

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)

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

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

#8 (48), 2019 part 3

East European Scientific Journal
(Warsaw, Poland)

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

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

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

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

**Peter Clarkwood(University College
London)**

**Igor Dziedzic (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**

Kehan Schreiner(Hebrew University)

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

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

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

**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 kopii.

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

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo
Naukowe**

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

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

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

1000 copies.

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

East European Scientific Journal

**Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,
Poland**

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Анікіна І. І.

ДЕПРЕССИВНИ, ТРИВОЖНИ ТА ПСИХОГЕННИ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД). 4

Эйюбова А. А., Гусейнова Э. Э., Багирова С. А., Азизова У. Г.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИН D₃ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ И ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 14

Афанасьев Н. Е.

ОПЫТ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ 15

Khimion L.V., Voiko A.V.

FEATURES OF THE INTERCONNECTION OF TRADITIONAL RISK FACTORS WITH THE ACTIVITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS AND ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS 18

Глазунов О.А., Фесенко Д.В., Гаргин В.В., Наконечная О.А.

ИЗМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКЦИИ СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА 23

Колесник В. В., Олійник І. Ю.

АНАЛІЗ МОРФОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК МОЗКОВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ 28

Кондратюк А. И., Коврыга А. И.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ 32

Amosova K., Ignacio J. Amat Santos, Lazarijeva K, Javier López Diaz, Rudenko Y., Lazarijev P., José Alberto San Román Calvar

GENDER SPECIFIC DIFFERENCES IN THE EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON ARTERIAL HEMODYNAMIC, ARTERIAL WALL STIFFNESS AND STRUCTURE-FUNCTIONAL CONDITION OF THE HEART IN PATIENTS OVER 65 YEARS OLD WITH UNCOMPLICATED ARTERIAL HYPERTENSION 37

Maznichenko I. A.

DYNAMICS OF IL-6 AND CK-18 CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTERINEMIA WITH NON-ALCOHOLIC STEATONEPATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF STATIN THERAPY AND HEPATOPROTECTOR 48

Мазур І. П., Хлебас С. В., Бакшутова Н. О.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ПЕРІОДОНТИТУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ 2% ХЛОРГЕКСИДИНУ 53

Московко Г.С., Нікітчук Я.В., Костюченко А.В., Титаренко Н.В.

ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВОМУ ВІДДІЛІ ХРЕБТА ВІД СТУПЕНЯ ВИРАЖЕНОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ 59

Надыров Э. А., Ачинович С. Л., Ларионова И. А., Войсаров М. С.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ I-III СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ 66

МЕДИЦИНСКІЕ НАУКИ

Anikina I.I.

Assistant professor,

Department of psychiatry, psychology and sexology,

Lviv National Medical University,

Lviv, Ukraine

DEPRESSIVE, ANXIOUS AND PSYCHOGENIC DISORDERS IN BREAST CANCER PATIENTS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES, APPROACHES TO DIAGNOSIS (LITERATURE REVIEW).

Анікіна Інна Ігорівна

асистент кафедри психіатрії, психології та сексології,

Львівський національний медичний університет,

Львів, Україна

ДЕПРЕСИВНІ, ТРИВОЖНІ ТА ПСИХОГЕННІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД).

Annotation. The article is devoted to the literary review of non-psychotic psychiatric disorders in breast cancer patients. The increase in the prevalence of breast cancer in women and the significant rejuvenation of the disease leads to an increase in the number of patients with pathological reactions manifesting in connection with this disease. The expressed negative reactions to the disease provoke mental disorders (depression, anxiety, phobias, etc.) and are of particular importance in the aspect of integrated diagnostics, which is a prerequisite for adequate therapeutic tactics in cancer pathology and directly affect the quality of life of patients.

Анотація. Статтю присвячено літературному огляду непсихотичних психічних розладів у хворих на рак молочної залози. Ріст поширеності захворювань на рак молочної залози у жінок та значне омолодження даної хвороби призводить до збільшення кількості пацієнтів із патологічними реакціями, що маніфестують у зв'язку з даним захворюванням. Виражені негативні реакції на хворобу провокують психічні розлади (депресію, тривогу, фобії, тощо) та набувають особливого значення в аспекті інтегрованої діагностики, яка є передумовою до адекватної лікувальної тактики при онкологічній патології і безпосередньо впливають на якість життя пацієнток.

Key words: breast cancer, depression, anxiety, psychogenic reactions, diagnosis, clinic.

Ключові слова: рак молочної залози, депресія, тривога, психогенні реакції, діагностика, клініка.

1. Спектр депресивних розладів. Від 3 до 38% хворих на рак, у тому числі на рак молочної залози (далі – РМЗ), мають депресію [1-8]. Широкий діапазон поширеності цього розладу пов'язаний з різноманітними уявленнями про депресивні прояви у таких пацієнтів, відсутністю єдиних методологічних підходів при проведенні досліджень [2,3]. Існують думки, що поширеність депресії у даної категорії пацієнтів вища, ніж в загальній популяції [3,4]. Особливо висока поширеність гіпотимії на пізніх етапах онкологічного захворювання. В термінальній стадії раку депресія розвивається у третини пацієнтів (M. Potash, M. Henderson, 2007), а за даними M. Weckmann (2010) у 75% [6,8].

РМЗ належить до онкологічних патологій при яких часто розвивається депресія [11]. За даними проведеного порівняльного дослідження у 34% пацієнток з діагностованим РМЗ виявлена депресія легкого ступеня тяжкості [12]. Результати іншого дослідження у якому визначали рівень депресії у 505 хворих на РМЗ жінок показали, що у 20,59% обстежених спостерігалася депресія тяжкого ступеня [13]. Прояви важкості депресії при цьому є вагоміші протягом першого року після

встановлення діагнозу. Відмічено, що хворі з низьким рівнем доходу, незаміжним сімейним статусом, рецидивами РМЗ, психічними розладами в анамнезі були більш схильні до тяжкої депресії. У іншому, подібному дослідженні, водночас, автори не встановили значущого зв'язку між депресією і стадією захворювання, видом хірургічного втручання і лікування при РМЗ [14]. У дослідженнях Кузнецова А. А. (2008) [11] серед пацієнтів з РМЗ депресія була виявлена у 52,5% обстежених, при цьому 5% мала тяжку депресію. Автор виявив, що найбільш високі показники проявлялись у: порушеннях сну, стомлюваності, втрати ваги і втрати сексуального потягу.

В якості факторів ризику маніфестації депресії, пов'язаної зі злоякісними новоутворами, розглядають важкість соматичного стану, інвалідність, наявність сильного болю, функціональні обмеження, молодий вік (M. Potash, W. Breitbart, 2002) [12], побічні ефекти терапії, лікування медикаментами, що провокують депресивні розлади [12,13]. Наявність депресії в анамнезі хворої належить також до числа значних факторів ризику (D. Kissane и соавт., 1998; N. Kadan-Lottick и соавт., 2005; K. Miller, M. Massie,

2006) [13, 14]. Існують думки, що значний вклад у формування афективних розладів у онкологічних хворих вносить конституційна схильність [15]. Виявлено, що афективні нозогенні реакції поєднуються з преморбідними характерологічними аномаліями, які переважно відносяться до розладів особистості тривожного і афективного кластерів (Д. Э. Выборных, С. В. Иванова, В. Г. Савченко, 2011) [16].

Формування депресії негативно впливає на перебіг онкологічного процесу, сприяє його прогресуванню [17-20]. Депресія понижує якість життя, скорочує його тривалість, посилює біль і інші соматичні симптоми, подовжує терміни госпіталізації, понижує комплаєнс, негативно впливає на соціальні взаємовідносини [21, 22].

Виявлення, діагностика і терапія депресії в онкології є складною і недостатньо вирішеною проблемою. Серйозною перешкодою для ефективного лікування депресії є оманлива думка, що для хворих на рак сум і знижений настрій є природнім станом, який відповідно не потребує лікування [22].

Депресія спостерігається на всіх етапах перебігу онкологічних захворювань, проте існує думка про залежність депресивних проявів від стадії хвороби. Депресивні стани можуть формуватися ще на додіагностичному етапі і інтерпретуватися в якості продрому, психіатричної «маски» основного захворювання (С. Boyd і співавт., 2012) [23]. У пацієнтів з депресією на початкових стадіях захворювання спостерігається вищий відсоток летальності порівняно з недепресивними хворими. Депресія є предиктором пізнішого звертання пацієнтів за спеціалізованою медичною допомогою. Частіш за все афективні розлади є у вигляді легких астено-депресивних, депресивно-іпохондричних (В. Я. Семке, 1999), а також тривожно-депресивних розладів (А. Е. Коровин, 1999; С. Б. Марасанов, Р. Н. Виноградова, 2003).

В більшості випадків депресія маніфестує на етапі діагностики злоякісного новоутвору. Розвиток депресії відбувається за механізмом гострої тривожно-депресивної реакції на стрес. У клінічній картині на першому плані виявляється тривога, ажитація, плаксивість, відчуття безвиході і безпорадності. Подібні прояви свідчать про важкість афективних розладів і небезпеку суїциду (N. Alcalar 2012) [24]. Афективні розлади супроводжуються проявами соматизації з формуванням спільних з основною соматичною патологією симптомів. До клінічної структури тривожно-депресивної реакції додаються інсормнічні розлади. В симптомокомплексі депресії домінують песимістичні думки щодо несприятливого наслідку захворювання, невідворотності смерті, перспектив лікування [25].

За умови компенсації соматичного стану після позитивних ефектів хіміо- та променевої терапії прояви депресії і тривоги зменшуються, а їх виявлення потребує ретельного психопатологічного аналізу [26]. Загострення

проявів онкологічного процесу супроводжується мінімізацією дисоціативної симптоматики та посиленням проявів тривожно-депресивних розладів з фіксацією на тих чи інших функціональних розладах, побоюванням катастрофічно швидкого прогресування захворювання [27]. Клінічні прояви можуть набувати характеру дисфоричної депресії (частіше у осіб з дисоціативними, пограничними, істеричними розладами особистості), спровокованої необхідністю додаткових обстежень, повторних курсів лікування [28]. На першому плані в клінічній картині виявляються тужливо-злобний афект, похмура невдоволення, дратівливість. Можливі спалахи гніву, що супроводжуються або актами агресії стосовно родичів чи медичного персоналу, або проявляються слізливістю і скаргами на соматичне неблагополуччя. Формування депресій у онкологічних хворих пов'язане з підвищеним ризиком самогубства [29].

Припускають, що неспсихотичні психічні розлади при онкологічних процесах можна розглядати в рамках посттравматичного стресового розладу (ПТСР) (Д. Э. Выборных и соавт., 2011; M. Stuber и соавт., 1994). Депресії в рамках ПТСР формуються найчастіше на пізніх стадіях онкологічного процесу, а також в умовах тривалих госпіталізацій (К. Philbrick і співавт., 2012) [30]. Депресивні розлади при злоякісних новоутвореннях відрізняє характер психогенного комплексу – персистуючі (насильницькі, багаторазово повторювані), яскраві, образні спогади про травмуючі події, пов'язані з процесом діагностики, оперативними втручаннями, реанімаційними і терапевтичними процедурами [31].

На основі транснозологічної ритмологічної моделі депресій ряд дослідників (А. Б. Смулевич, Е. Б. Дубницка, 2012) виділяють форми з конкуруючими ритмами: соматореактивна дистимія, ендормна депресія, соматореактивна циклотимія [26,27].

Соматореактивна дистимія на перших етапах може перебігати за типом нозогенних депресій, однак у міру хроніфікації і прогресування онкологічного захворювання (метастазування злоякісної пухлини), приєднання ускладнень хіміо- і променевої терапії депресія пролонгується і затягується на термін більше 2 років [31]. Така динаміка може бути пов'язана також з конституційною схильністю (розладом особистості афективного, тривожного типу), соціальними і іншими факторами. Перебіг дистимії виявляє виразний паралелізм з динамікою соматичного статусу – в міру прогресування проявів основного захворювання збільшуються і афективні розлади. У структурі синдрому на перший план виступають стійкі персоніфіковані прояви гіпотимії - схильність до «нудьги», песимізм, ангедонія; характерні скарги на біль, втому, безсилля, труднощі концентрації, дратівливість, невдоволення власною долею і обставинами, що

склалася [32]. У ряді випадків виявляються явища соматизації (L. Grassi і співавт., 2007) з іпохондричними тенденціями [33].

При ендормній депресії поряд з психогенним змістом виявляються вітальні прояви, властиві циркулярній меланхолії: відчуття туги, тиску за грудиною, ідеї малоцінності та виявляється підпорядкованість клінічних проявів циркадному ритму (порушення циклу «сон-неспанья») [34]. Більш, ніж у половині випадків пік поганого самопочуття припадає на ранок, послаблення симптоматики відбувається до вечора. Можливий інвертований ритм з максимальним проявом депресії у вечірній або денний час. Важлива роль у формуванні ендормних депресій належить конституційній схильності. При цьому основний внесок в структуру схильності належить розладам особистості афективного кола чи тим, які пов'язані з розладами афективного спектру. Як показали дослідження, (Л.Н. Анісімова, 2013), серед розладів особистості, що визначають преморбід онкологічних хворих з ендормними депресіями, в 40% випадків виявляються афективні аномалії особистості (гіпертиміки, циклоїди), в 35% - розлади особистості тривожного типу, а в 20% - шизоїдного типу. Дебют і завершення депресивного епізоду даного типу депресій підпорядковуються ритму перебігу онкологічного захворювання: маніфестація афективних розладів припадає на активний період основної хвороби, зворотний розвиток збігається з ремісією після оперативного втручання і/або хіміотерапії.

Соматореактивна циклотимія пов'язана з соматичним захворюванням та дебютує після виявлення злякшеного новоутворення. За маніфестним депресивним епізодом зазвичай слідує гіпоманія [35,36]. Інверсія афекту з розвитком гіпоманії пов'язана з позитивними зрушеннями в перебігу онкологічного захворювання – досягнення стійкої ремісії, інформація про сприятливий прогноз, редукція симптоматики з поліпшенням загального самопочуття. В структурі депресивного епізоду, реєструються вітальна туга, тривога, апатія, ангедонія, циркадний ритм і інші феномени типового соматичного синдрому (депресивна анорексія, аменорея, зниження лібідо) [37]. У структурі депресивних епізодів персистує тривожно-фобічна симптоматика, асоційована з онкологічною патологією; типові короткочасні епізоди актуалізації тривоги (за типом невроту очікування) перед черговим візитом до лікаря, обстеженням та ін. Гіпоманіакальна активність зосереджена на профілактичних заходах і оздоровчих процедурах. В рамках гіпоманіакального епізоду відзначається прискорення асоціативних і психомоторних процесів із загальним підвищенням вітального тону і гіперактивністю. В картині афективних епізодів зберігається виразний нозогенний комплекс [38, 39].

Проведено дослідження [29], щодо залежності проявів депресії від віку жінок з РМЗ, у якому серед

хворих на РМЗ виділяти такі вікові групи, як: 35-45 років, 46-55 років, 56 і більше років, що зумовлено характером емоційних переживань, які виникають у хворих на РМЗ внаслідок появи захворювання. Встановлено, що жінки від 35 до 45 років найбільше хвилювалися з приводу майбутнього зовнішнього вигляду та порушення стосунків з чоловіком (особистісних та сексуальних). Жінки від 46 до 55 років частіше концентрували свою увагу на втраті працездатності, зміні стосунків з людьми та боязні бути тягарем для близьких, у хворих від 56 і більше років переважав страх самотності, смерті, а також страх бути тягарем для інших.

Також виявлено, що в 35-45 років переважна більшість жінок була з легким рівнем депресії, при цьому в цій групі діагностувалася найбільша кількість жінок без депресії, та найчастіше виявлявся ергопатичний тип ставлення до хвороби порівняно з іншими віковими групами. В 46-55 років спостерігався помірний рівень депресії, а також діагностувався високий показник вираженої депресії. У цих хворих переважали тривожний та обсесивно-фобічний типи ставлення до хвороби. В 56 і більше років переважна більшість жінок мали легкий рівень депресії, а іпохондричний тип ставлення до хвороби спостерігався в цьому віці частіше, ніж в інших групах [29].

Окрему групу хворих на РМЗ з депресією становлять пацієнти після мастектомії. Виявлено, що від 25% до 65% жінок після мастектомії спостерігається тяжка депресія та велика частота суїцидальних думок [30-41]. Втрата молочної залози у даному випадку є не тільки фізичним недоліком, але і тяжкою психічною травмою, що впливає на поведінку жінки в побуті і суспільстві [31]. Тут основну роль відіграють труднощі примирення з своєю зовнішністю, втратою молочної залози, страх рецидиву. Депресія після мастектомії належить до проявів постмастектомічного синдрому [32, 34]. Тривожно-депресивні реакції у жінок, які страждають естроген-рецепторпозитивним РМЗ, формуються частіше після радикальної резекції молочної залози, ніж після мастектомії (И.В. Архипова, Н.П. Кокорина, 2009) [42].

На депресивні розлади при РМЗ після мастектомії впливають формування «посткастраційного синдрому» («приливи» жару до голови, грудей, парестезії), наявність фантомного болю в проекції віддаленої частини молочної залози і зміни образу тіла [39-41]. Пов'язані з перенесеною операцією рубці, зміни фігури і зовнішнього вигляду і, відповідно, менша жіночність і привабливість, а також сексуальні дисфункції, можуть виступати в якості основних предикторів розвитку депресії (А. Vegovic-Juhant і співавт., 2012) [43].

Окремими авторами [37,38] проведено дослідження визначення характеристики депресивного стану у жінок з постмастектомічним синдромом з різними типами ставлення до хвороби. Клінічні прояви депресії було зафіксовано у 61%

респондентів з раціональним типом ставлення до хвороби (з них – у 66% – з інтрапсихічним та у 34% – з інтерпсихічним варіантами).

Депресія при РМЗ погіршує виживання пацієнтів [44]. З'ясовано, що у жінок з РМЗ, у яких згодом розвинулась депресія на 45% був вищим ризик смерті, на відміну від жінок, у яких депресія не відмічалася. Жінки з уже існуючим діагнозом депресії на момент виявлення РМЗ також показали пониження виживання, але це було пов'язано, головним чином, з такими чинниками, як літній вік на момент встановлення діагнозу та низьким соціально-економічним статусом. У цілому, 55% всіх жінок із депресією були живими через п'ять років після діагностики РМЗ у порівнянні з 75% пацієнок без депресії [44, 45].

Дослідники з Данії [45] виявили, що жінки з депресією в анамнезі також мають більш низькі шанси на виживання з РМЗ, ніж пацієнти без проблем психічного здоров'я. У дослідженні взяли участь більше 45 000 жінок з ранньою стадією РМЗ. 13% пацієнок, які раніше отримували антидепресанти померли протягом п'яти років після встановлення діагнозу раку, в порівнянні з 11% жінок, які ніколи не приймали ліки від депресії. Жінки, які страждають від депресії, з меншою ймовірністю починають або продовжують рекомендовані методи лікування. Встановлено, що у жінок з депресією в анамнезі на 14% більший ризик померти від РМЗ через недотримання рекомендацій з лікування. Окрім того, доведено, що деякі антидепресанти знижують ефективність препаратів від РМЗ, якщо вони приймаються одночасно [45].

2. Спектр тривожних розладів. Емоційні розлади при онкологічній патології проявляються тривогою різного ступеня вираженості [47-50]. Тривожні розлади – найпоширеніший вид психічних розладів, які суттєво впливають на якість життя пацієнтів та спричиняють значне його погіршення [51]. Сумарно тривожні розлади відносяться до групи найбільш поширених психіатричних розладів [52]. Попри те, що тривожні розлади сприймаються як «легкі» психіатричні порушення, їх вплив на якість життя може бути дуже суттєвим, тому адекватне і вчасне виявлення цих розладів та надання належної допомоги – надзвичайно важливе завдання системи охорони психічного здоров'я, особливо у хворих онкологічного профілю.

Більше половини хворих на РМЗ проявляють ситуаційну тривожність [51, 52], відчувають емоційний дискомфорт, тривожно відносяться до майбутнього і виявляють фобічні реакції. Вони відчувають внутрішню почуття напруженості, виявляють симптоми ажитації, безцілісного занепокоєння, відчувають незадоволеність з приводу своєї особистості, життя і долі в цілому. У 49% хворих на рак формуються нові або актуалізуються старі страхи і фобії. У цих же людей виявляється сильний страх перед майбутнім [54].

При аналізі включених в патогенез онкологічного захворювання різних психологічних

чинників перш за все виділяється патогенна роль негативних емоцій [55]. Патогенність емоцій в даному випадку визначається силою переживання, інтенсивністю і специфічністю [56]. При тяжких хронічних захворюваннях з вітальною загрозою, наприклад при онкологічних захворюваннях, емоційні розлади розглядають також в контексті сомато-психічних співвідношень, пов'язаних з ситуацією хвороби [57]. Аналіз емоцій у цьому випадку проводиться відповідно до таких понять, як «ставлення до хвороби», «внутрішня картина хвороби». При цьому важливо проводити аналіз цілого ряду чинників: когнітивного компоненту (переробка інформації про хворобу та прогноз), емоційного компоненту (реакція на стрес) і цілого ряду поведінкових розладів, зумовлених психосоціальними аспектами (А.Е. Личко, Білобівка Р.І. та співавт.) [53].

РМЗ має фруструючий вплив, різко блокує актуальні соціальні потреби та створює ситуацію вітальної загрози і невизначеності прогнозу [43]. Стан тривалої тривоги не тільки знижує життєвий тонус і погіршує якість життя пацієнок, але і в ряді випадків може бути причиною повернення хвороби, зокрема, шляхом розвитку психогенної імунодепресії [43].

Особливістю тривожних розладів у жінок з РМЗ після мастектомії є поєднання рис характерних для цього розладу при тяжкій соматичній патології та при операційному стресі. На відміну від терапевтичної патології, при якій патогенним для психічної діяльності стає стан тривалого хронічного захворювання, і зміна системи відносин особистості відбувається поступово, у рамках хірургічної патології відзначається значимість психологічного операційного стресу [54-56]. Найчастішим проявом операційного стресу є тривога, при цьому вона є як передопераційною так і післяопераційною [57].

Передопераційна тривога є типовою психологічною реакцією на повідомлення про необхідність проведення хірургічної операції. Вона виражається в постійному занепокоєнні, непосидючості, неможливості зосередитися на чому-небудь, порушенні сну [57]. Тривога проектується в майбутнє, відбиваючи очікування на якість операції, майбутнього стану, задоволеності тим, що погодився на операцію. Післяопераційна тривога, що клінічно може бути ідентичною передопераційної, пов'язана з перенесеним операційним стресом, з порівнянням очікувань і реальності. Вважається, що існує зв'язок між рівнем тривоги в передопераційному і післяопераційному періодах [58].

І високий, і низький рівень тривоги перед операцією сприяє формуванню дезадаптаційних психічних станів після неї. Кузнецова А. А. (2008) при визначенні тривоги у жінок з РМЗ виявила високий рівень особистісної та ситуативної тривоги. При порівняльному аналізі показників ситуативної та особистісної тривоги у пацієнок були виявлені достовірні відмінності за показниками загальної тривоги, емоційного

дискомфорту і фобічного компонента – всі показники вищі в структурі особистісної тривоги. Автором зроблено висновок, що для даної групи хворих характерна особистісна схильність до підвищеної емоційної чутливості та «хронічних» страхів, які періодично зростають у залежності від внутрішнього стану або загострення зовнішньої ситуації. Найбільший внесок в ситуаційну тривогу вносили песимістичне оцінювання перспектив, проблемність у сфері соціальних контактів і астеничний компонент; встановлено кореляційні зв'язки між рівнями депресії та тривоги, що проявляються у взаємному потенціюванні.

Проведено дослідження проявів тривоги у жінок з РМЗ та плановою мастектомією на різних етапах лікування [58]. Встановлено, що при поступленні пацієнтки в стаціонар відмічався високий рівень реактивної тривоги, який закономірно збільшувався зі зменшенням рівня психологічної компенсації. На етапі перед операцією у хворих актуалізувалися переживання, обумовлені діагнозом, лікуванням і його перспективами. Перед операцією у жінок з РМЗ рівень реактивної тривоги знижувався, однак залишався достатньо високим. У післяопераційному періоді для пацієнток був також характерний високий рівень реактивної тривоги, достовірних відмінностей цього показника щодо попереднього етапу не встановлено.

Перед випискою зі стаціонару в хворих поставала емоційна проблема переживання ставлення до майбутнього: у багатьох був страх виникнення рецидиву і метастазів, які можуть привести до болісної смерті. У цей період відбувалося переосмислення та зміна соціальної ролі, і виникали труднощі в прийнятті відповідальності за своє подальше життя, особливо тяжко це переживалося тими хворими, які в процесі лікування не прагнули до співпраці з лікарем, а лише пасивно підпорядковувалися йому. До виписки рівень особистісної тривоги залишався високим у всіх жінок, а рівень реактивної тривоги знижувався [59].

Для оцінки психоемоційного стану жінок, хворих на РМЗ використовують різноманітні методи дослідження, що складаються з ряду методик: самооцінка особистості, що характеризує параметри самопочуття, активності й настрою, методика Ч. Спілберга – Ю. Ханіна [60], які дають змогу визначити рівень реактивної і особистісної тривоги; методика М. Гамільтона [61, 62], котра характеризує ступінь вираженості депресії й тривоги.

3. Спектр психогенних реакцій. Вплив на людину онкологічного захворювання, окрім патогенного соматичного статусу, включає і широкий спектр психологічних реакцій [63, 64]. З одного боку, діагноз хвороби перетворює один тільки факт захворювання на тяжку психічну травму, яка здатна сформувати психічні порушення психогенного характеру (психогенії) [66]. З іншого боку, онкологічну патологію можна розглядати як один з найбільш тяжких в соматичному плані

чинник, що суттєво впливає на психічну діяльність та формує соматогенні психічні розлади [67]. В онкологічних хворих на всіх етапах лікування спостерігаються певні психогенні реакції, що відрізняються за своїми клінічними проявами та вираженістю [68-70]. За ступенем глибини ці реакції поділяють на три типи: легкого, середнього та тяжкого ступеня прояву.

У психологічних дослідженнях вивчалися різноманітні аспекти впливу онкологічного захворювання на людину. Як «психологічні канцерогени» описані різноманітні психотравмуючі життєві події, психологічні проблеми у зв'язку із втратою об'єкта та пов'язані з цим страхи, порушення здатності до вираження емоцій, складність у подоланні конфліктів, стан безнадії, що тривало існує, пригніченості та відчаю [70]. У низці робіт досліджений «психологічний профіль онкологічного хворого» [71, 72]. Виявлено, що у багатьох пацієнтів спостерігаються такі риси як домінування дитячої позиції у комунікації, тенденція до екстерналізації локусу контролю, висока нормативність у ціннісній сфері, значний поріг сприйняття негативних ситуацій, складність розуміння сутності ознак у когнітивній сфері. Встановлено, що реакція на стрес залежить від структури особистості, або, так званого, психологічного преморбіді і від того, яке значення події надається суб'єктом [73].

Е. Kubler-Ross описала п'ять типових фаз процесу, які проходить хворий від початку встановлення діагнозу та на етапах лікування тяжкого захворювання [74]: шок, фаза заперечення, агресії, депресії та фаза прийняття (примирення). У фазі шоку свідомість хворого наповнюється картиною невідвортної загибелі. За нею йде фаза заперечення, витіснення ситуації. У фазі агресії отримана інформація визнається, і особистість реагує пошуком причини і винних. За стадією агресії йде стадія «торгівлі». Хворий вступає у переговори (внутрішні діалоги з Богом, долею) за продовження свого життя. Фаза депресії проявляється зниженням настрою, згадуванням минулих образ та незавершених конфліктів, домінуючим у її формуванні є переживання втрати звичного укладу життя, крах планів на майбутнє. На зміну приходить стадія примирення з долею, момент переоцінки цінностей. Людина приймає відповідальність за всі обставини свого захворювання і свого існування. Ці стадії можуть проходити не у строгій послідовності і можуть змінювати черговість.

Деякими авторами вивчалися психоемоційні реакції та поведінка онкологічних хворих, пов'язані з лікуванням [75-77]. Оперативне лікування онкологічної хвороби, поряд з позитивним протипухлинним ефектом (видаленням або зменшенням маси пухлини), може приводити до формування видимих фізичних дефектів, втрати органу, тоді як побічними ефектами хіміотерапії є зниження когнітивної функції, імунітету, потенції у пацієнтів [77]. Такі негативні наслідки лікування сприяють відмові частини хворих від терапії.

Також мають місце особливості психологічного реагування онкологічних хворих в залежності від етапу лікувального процесу: діагностичного, передопераційного та післяопераційного (у разі проведення хірургічного втручання), виписки зі стаціонару, катанестичного, рецидиву та продовження хвороби, паліативного лікування. Специфічними є страхи хворих, що стосуються рецидиву та продовження хвороби, переживання, пов'язані з усвідомленням та переоцінкою сенсу життя та смерті [78].

Існують різні класифікації типів особистісної реакції хворих на своє захворювання [78-84]. Умовно їх можна розділити на три групи: медико-психологічні, психіатричні та соціально-психологічні [85].

Реакції на інформацію про захворювання в першу чергу залежать від "значення хвороби" для хворого [81]. При цьому можливі такі основні варіанти:

1) хвороба - погроза або виклик, а тип реакцій - протидія, тривога, відхід або боротьба (іноді параноїчна); 2) хвороба - втрата, а відповідні типи реакцій: депресія або іпохондрія, розгубленість, горе, спроба повернути до себе увагу, порушення режиму; 3) хвороба - виграш або порятунок, а типи реакцій при цьому: байдужність, життєрадісність, порушення режиму, ворожість щодо лікаря; 4) хвороба - покарання, при якому виникають реакції типу пригніченості, сорому, гніву.

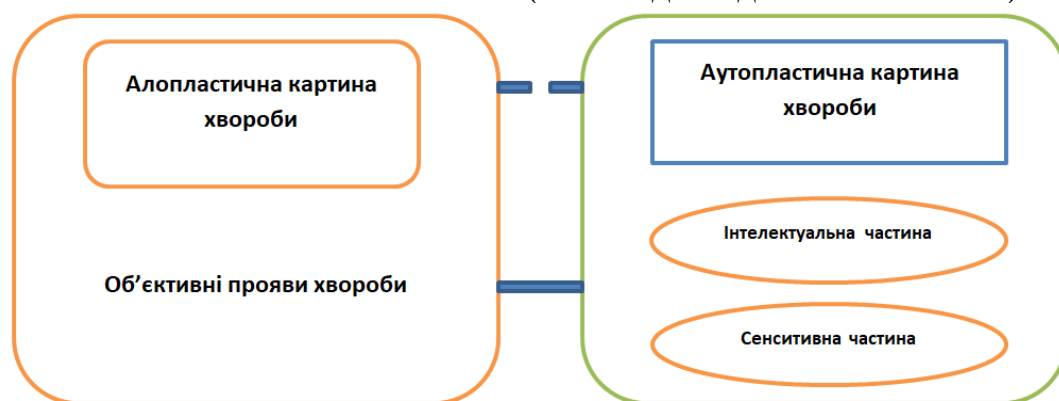
Традиційно виділяють три головні типи реакції пацієнта на хворобу: стенична, астенична і раціональна [80]. При активній життєвій позиції хворого стосовно лікування й обстеження говорять про стеничну реакцію на захворювання. Є, однак, і негативна сторона цього типу реагування, тому що

хворий може бути мало здатним до виконання необхідних обмежень стереотипу життя, які вимагає хвороба та лікувальний процес. При астеничній реакції на захворювання у хворих спостерігається нахил до песимізму, але вони відносно легко, ніж хворі зі стеничною реакцією, психологічно пристосовуються до захворювання. При раціональному типі реакції має місце реальна оцінка ситуації і раціональний відхід від фрустрації [83].

Одним з перших відчуттів суму, переживань та настроїв хворого разом з його власним уявленням про хворобу під назвою аутопластичної картини хвороби описав Goldscheider A. (1929). Він виділяв два рівні аутопластичної картини хвороби: «сенситивний», який базується на відчуттях та пов'язаних з ними переживаннях та «інтелектуальний», який базується на відомостях про хворобу, якими володіє сам хворий. Близьким є поняття внутрішньої картини хвороби російського психолога Лурия Р.А. (1935), який послуговувався у своїх міркуваннях моделлю внутрішньої картини хвороби. Під цією моделлю розумілося «...все те, що відчуває та переживає хворий, вся маса його відчуттів... його загальне самопочуття, самоспостереження, його уявлення про свою хворобу, про її причини... - цілий світ хворого, який складається з досить складних поєднань сприйняття та відчуття, емоцій, афектів, конфліктів, психічних переживань та травм». Автор дотримувався поділу внутрішньої картини хвороби на два рівні (інтелектуальний та синсетивний), але особливе значення надавав інтелектуальному, який суттєво впливає на перебіг патологічних процесів (Схема 1).

Схема 1.

ВНУТРІШНЯ КАРТИНА ХВОРОБИ (ЗА ГОЛЬДШЕЙДЕРОМ А. І ЛУРІЯ Р.)



Білобровка Р. (1995) поглибив вчення про розуміння поняття «внутрішня картину хвороби» (у площині визначень Гольдшейдера А. та Лурії Р.), запропонувавши авторську схему аналізу внутрішньої картини хвороби [87]. Автор рекомендує звертати увагу на такі структурні елементи особистості, як характерологічні риси, тип вищої нервової діяльності, емоційний тип реагування, рівень інтелекту, рівень інформованості, ціннісні орієнтації, віра в себе,

системи психологічного захисту, вольві процеси. На думку Білобровки Р., взаємодія цих чинників формує уявлення хворого про норму та патологію даного розладу, оцінки прогнозу та формування моделей поведінки в умовах наявних порушень та психологічні механізми захисту (Схема 2). Важливий висновок автора є той, що виходячи з цієї концепції лікування соматичного хворого повинно обов'язково враховувати внутрішню картину хвороби шляхом застосування принципів



Подібні проблеми розроблялися й іншими дослідниками, якими були запропоновані наступні терміни: «переживання хвороби» Шевалев Е.А. (1936), Ковалев В.В. (1972), «свідомість хвороби» Краснушкин Е.К. (1950), Рохлин Л.Л. (1957), Познанский А.С. (1966), «позиція до хвороби» Фрумкин Я.П., Мизрухин И.А. (1970); «нозогенна реакція» (Фільц О.О., 1992) – гіпнозогенія, еонозогенія, гіпернозогенія. Використовуючи в якості основного поняття «аутопластична картина хвороби» Vondracek V. (1969), Конесну R., Bouchal M. (1982) пропонують наступну класифікацію її типів: нормальна, зневажлива, заперечуюча, нозофобна, іпохондрична, нозофільна, утилітарна. Вугне D.G. (1982) зазначав, що реакція на хворобу залежить від характеру та прогнозу захворювання, особливе місце відводив осмисленню хвороби.

Одним з цікавих поглядів до вивчення суб'єктивної сторони захворювання містяться в роботах Lipowski (1983). Він пропонує свою типологію «психосоціальних реакцій на хворобу», виділяючи в них три компоненти: реакція на інформацію про захворювання, емоційні реакції на хворобу, реакції подолання хвороби.

ВИСНОВКИ.

1. Визначення депресивних проявів у хворих на РМЗ переважно проводиться при наявності активних скарг характерних для цього розладу, коли депресія є уже вираженого ступеня важкості. Легкі симптоми депресії переважно не беруться до уваги, оскільки сум та туга вважаються природним станом пацієнтки з цим захворюванням. Для виявлення депресивних проявів використовують розширене анамнестичне інтерв'ю та психологічне чи психіатричне консультування з застосуванням специфічних тестів та опитувальників. Доцільно проводити виявлення депресивних проявів за мінімальних скарг як самих пацієнток, так і їх родичів, а також у жінок з депресією в анамнезі. Таким чином, значна роль у неможливості повернення до звичного життя жінок з РМЗ після мастектомії належить депресії. Незважаючи на

досягнення останніх років щодо визначення ролі депресивних розладів у клінічній картині РМЗ, актуальними є подальші дослідження діагностично-терапевтичних підходів цих розладів, оскільки вони зустрічаються зі значною частотою серед хворих та потребують специфічного лікування.

2. Тривога – вагомий фактор якості життя хворих, в зв'язку з чим рання психологічна діагностика особливостей емоційної сфери жінок з РМЗ дозволить прогнозувати можливі варіанти особистісних емоційно-забарвлених реакцій в системі значущих відносин особистості в процесі хвороби і відповідним чином організувати психопрофілактичні втручання. Принципово важливим є вивчення структури тривожних станів, що дозволить підвищити ефективність психокорекційних заходів в даних хворих.

3. На реакцію особистості і пролонгацію цієї реакції впливає ряд чинників, з-поміж яких вирізняють характер діагнозу, зміну фізичної повноцінності і зовнішності, зміни положення в сім'ї чи суспільстві; життєві обмеження чи позбавлення, пов'язані з хворобою, а також необхідність у оперативному лікуванні. Налаштування індивіда на одужування чи хворобу отримує важливе, якщо не головне, значення для розвитку і перебігу раку молочної залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.

1. Car J, Zycińska J, Lasota W. Assessment of psychological distress and depression in cancer patients. *Przegl. Epidemiol.* 2012;66(4):689-95.
2. Jafari A, Goudarzian AH, Bagheri Nesami M. Depression in Women with Breast Cancer: A Systematic Review of Cross-Sectional Studies in Iran. *Asian Pac. J Cancer Prev.* 2018;19(1):1-7.
3. Смулевич АБ. Депрессии в онкологической практике (клиника, типологическая дифференциация). *Психиатрия Психические расстройства в общей медицине.* 2013;34-8.

4. Полещук НВ. Депрессивные расстройства при патологии молочной железы. Бюллетень сибирской медицины. 2008;5:92-95.
5. Abou Kassm S, Hlais S, Khater C, Chegade I, Haddad R, Chahine J [et al.]. Depression and religiosity and their correlates in Lebanese breast cancer patients. *Psychooncology*. 2018;27(1):99-105.
6. Bener A, Alsulaiman R, Doodson L, Agathangelou T. Depression, Hopelessness and Social Support among Breast Cancer Patients: in Highly Endogamous Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(7):1889-1896.
7. Purkayastha D, Venkateswaran C, Nayar K, Unnikrishnan UG. Prevalence of Depression in Breast Cancer Patients and its Association with their Quality of Life: A Cross-sectional Observational Study. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(3):268-273.
8. Yang M, Chen W, Gao X, Liu S, Shi S, Xie B. Prevalence and correlates of major depressive disorders in breast cancer survivors in Shanghai. *China Psychooncol*. 2012;21:1331-1337.
9. Hotopf M, Henderson M. Palliative care. In: *Handbook of Liaison Psychiatry*. Cambridge University Press. 2007;592-616.
10. Weckmann M. Psychiatric care at the ends of life; hospice and palliative medicine. In: *Psychosomatic medicine. An introduction to consultation – liaison psychiatry*. Ed.: J.Amos, R.Robinson 2010;226-34.
11. Кузнецова АА. Психодиагностика эмоционально-аффективных расстройств у женщин с онкологической патологией. [Электронный ресурс]. Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2008; Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/psihodiagnostika-emotsionalno-afektivnyh-rasstroystv-u-zhenschin-s-onkologicheskoy-patologiiy>
12. Potash M, Breitbart W. Affective disorders in advanced cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002;16:671-700.
13. Passik SD, Lavery AE. Recognition of depression and methods of depression screening in people with cancer. In: *Depression and cancer*. Ed.: D.Kissane, M.Maj, N.Sartorius. Wiley-Blackwell 2011;81-100.
14. Kadan-Lottick NS, Vanderwerker LC, Block SD, Zhang B, Prigerson HG. Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer. A report from the coping with cancer study. *Cancer* 2005;104:2872-81.
15. Miller K, Massie MJ. Depression and anxiety. *Cancer J* 2006;12:388-439.
16. Выборных ДЭ, Иванов СВ, Савченко ВГ. Нозогенные реакции у больных с заболеваниями системы крови. Психич. расстройства в общей медицине. 2011;3-4:4-10.
17. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiat* 2003;54:269-82.
18. Mulick A, Walker J, Puntis S, Burke K, Symeonides S, Gourley C [et al.]. Does depression treatment improve the survival of depressed patients with cancer? A long-term follow-up of participants in the SMARt Oncology-2 and 3 trials. *Lancet Psychiatry*. 2018; doi: 10.1016/S2215-0366(18)30061-0.
19. Litzelman K, Keller AO, Tevaarwerk A, DuBenske L. Adequacy of Depression Treatment in Spouses of Cancer Survivors: Findings From a Nationally Representative US Survey. *J Gen Intern Med*. 2018; doi: 10.1007/s11606-018-4331-z.
20. Yang L, Korhonen K, Moustgaard H, Silventoinen K, Martikainen P. Pre-existing depression predicts survival in cardiovascular disease and cancer. *J Epidemiol Community Health*. 2018; doi: 10.1136/jech-2017-210206.
21. Dujmović A, Marčinko D, Bulić K, Kisić H, Duduković M, Mijatović D. Quality of Life and Depression Among Female Patients Undergoing Surgical Treatment for Breast Cancer: A Prospective Study. *Psychiatr Danub*. 2017;29(3):345-350.
22. Hart TL, Charles ST, Gunaratne M, Baxter NN, Cotterchio M, Cohen Z. Symptom Severity and Quality of Life Among Long-term Colorectal Cancer Survivors Compared With Matched Control Subjects: A Population-Based Study. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(3):355-363.
23. Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Han Y, Kuo Y-F, Riall TS [et al]. The effect of depression on stage at diagnosis, treatment, and survival in pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2012;152(3):403-13.
24. Alcalar N, Ozkan S, Kucucuk S, Aslay I, Ozkan M. Association of coping style, cognitive errors and cancer-related variables with depression in women treated for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(10):940-7.
25. Kemuel L., Philbrick KL, Rundell JR, Netzel PJ [et al]. *Clinical manual of psychosomatic medicine*. 2nd ed. American Psychiatric Association. 2012;564.
26. Смулевич АБ. Депрессии в общей медицине. Bookstar; 2001:256.
27. Смулевич АБ, Дубницкая ЭБ, Читлова ВВ. Общие вопросы неврологии и психиатрии. Расстройства личности и депрессия. Журнал неврологии и психиатрии. 2012;9:4-11.
28. Grassi L, Biancosino B, Marmai L et al. Psychological Factors Affecting Oncology Conditions. In: *Psychological Factors Affecting Medical Conditions*. Eds. P.Porcelli, N.Sonino. AN Classification for DSM-V. *Adv Psychosom Med Basel Karger* 2007;28:57-71.
29. Психодіагностика в роботі соматичних лікувальних закладів <http://works.doklad.ru/view/krhgc71V2GQ/all.html>
30. Бріскін ЮА, Одинець ТЄ. Характеристики психоемоційного стану та якості життя у жінок з постмастектомічним синдромом з різними типами ставлення до хвороби. Український журнал медицини, біології та спорту. 2016;2(2):24-27.
31. Кондаков АВ. Реабилитация женщин после мастэктомии, Вместе против рака. [Электронный ресурс]. 2005;1: Режим доступа: http://www.vmpr.ru/index.php%3Foption%3Dcom_content%26view%3Darticle%26id%3D403%26Itemid%3D523
32. Polednak AP. Suicide among breast cancer patients who have had reconstructive surgery: a

- population-based study. *Psychosomatics*. 2007;48(2):178-9.
33. Мереуцэ И. Депрессия после мастэктомий. [Электронный ресурс]. 2014; Режим доступа: <https://gisap.eu/ru/node/45204>.
34. Dujmović A, Marčinko D, Bulić K, Kisić H, Duduković M, Mijatović D. Quality of Life and Depression Among Female Patients Undergoing Surgical Treatment for Breast Cancer: A Prospective Study. *Psychiatr Danub*. 2017;29(3):345-350.
35. Chen W, Lv X, Xu X, Gao X, Wang B. Meta-analysis for psychological impact of breast reconstruction in patients with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018; doi: 10.1007/s12282-018-0846-8.
36. Kim MS, Kim SY, Kim JH, Park B, Choi HG. Depression in breast cancer patients who have undergone mastectomy: A national cohort study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175395. doi: 10.1371/journal.pone.0175395.
37. Nishimura D, Kosugi S, Onishi Y, Ihara N, Wakaizumi K, Nagata H [et al.]. Psychological and endocrine factors and pain after mastectomy. *Eur J Pain*. 2017;21(7):1144-1153.
38. Timman R, Gopie JP, Brinkman JN, Kleijne A, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB [et al.]. Most women recover from psychological distress after postoperative complications following implant or DIEP flap breast reconstruction: A prospective long-term follow-up study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174455. doi: 10.1371/journal.pone.0174455.
39. Xiao F, Song X, Chen Q, Dai Y, Xu R, Qiu C, Guo Q. Effectiveness of Psychological Interventions on Depression in Patients After Breast Cancer Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(3):171-179.
40. Zhang C, Hu G, Biskup E, Qiu X, Zhang H, Zhang H. Depression Induced by Total Mastectomy, Breast Conserving Surgery and Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2018; doi: 10.1007/s00268-018-4477-1.
41. Zhong T, Hu J, Bagher S, Vo A, O'Neill AC, Butler K [et al.]. A Comparison of Psychological Response, Body Image, Sexuality, and Quality of Life between Immediate and Delayed Autologous Tissue Breast Reconstruction: A Prospective Long-Term Outcome Study. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(4):772-80.
42. Архипова ИВ, Кокоркина НП. Клинические и реабилитационные аспекты психических расстройств у женщин с диагнозом рак молочной железы на этапе хирургического лечения. Психические расстройства в общей медицине. 2009;1:20-22.
43. Begovic-Juhant A, Chmielewski A, Iwuagwu S, Chapman LA. Impact of body image on depression and quality of life among women with breast cancer. *J Psychosoc Oncol* 2012;30:446-60.
44. Депрессия повышает риск смерти от рака груди [Электронный ресурс]. Вестник здоров'я. 2015; Режим доступа: 201544671/depressiya-povyshaet-risk-smerti-ot-raka-grudi.html
45. Депрессия снижает шансы на выживание с раком груди [Электронный ресурс]. 2016; Режим доступа: <http://s-aibolita.ru/depressiya-snizhaet-shansy-na-vyzhivanie-s-rakom-grudi/>
46. Busby J, Mills K, Zhang SD, Liberante FG, Cardwell CR. Selective serotonin reuptake inhibitor use and breast cancer survival: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):4.
47. Ktistaki P, Alevra N, Voulgari M. Long-Term Survival of Women with Breast Cancer. Overview Supportive Care Needs Assessment Instruments. *Adv Exp Med Biol*. 2017;989:281-284.
48. Salakari M, Pylkkänen L, Sillanmäki L, Nurminen R, Rautava P, Koskenvuo M, Suominen S. Social support and breast cancer: A comparative study of breast cancer survivors, women with mental depression, women with hypertension and healthy female controls. *Breast*. 2017;35:85-90.
49. Vodermaier A, Linden W, Rnic K, Young SN, Ng A, Ditsch N, Olson R. Prospective associations of depression with survival: a population-based cohort study in patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(2):373-84.
50. Гарданова ЖР, Чернов АВ, Абдуллин ИИ. Взаимосвязь уровня тревожности с копинг-стратегиями и выраженностью психологических защитных механизмов по сравнению с людьми, больными другими онкологическими заболеваниями. Вестник науки и образования. 2016;9:97-101.
51. Park EM, Gelber S, Rosenberg SM, Seah DSE, Schapira L, Come SE, Partridge AH. Anxiety and Depression in Young Women With Metastatic Breast Cancer: A Cross-Sectional Study. *Psychosomatics*. 2018;doi: 10.1016/j.psym.2018.01.007.
52. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB [et al.] *Psycho-Oncology – Oxford University press*; 2010:745.
53. Внутрішня картина подружньої дисгармонії при істинних та уявних сексуальних розладах у чоловіків та її психотерапевтична корекція [Текст] : дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.08.18 / Білобрівка Ростислав Іванович ; Харківський ін-т удосконалення лікарів. Харків; 1995: 187.
54. Alkan A, Guc ZG, Senler FC, Yavuzsen T, Onur H, Dogan M [et al.]. Breast cancer survivors suffer from persistent postmastectomy pain syndrome and posttraumatic stress disorder (ORTHUS study): a study of the palliative care working committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3747-55.
55. Sherman KA, Woon S, French J, Elder E. Body image and psychological distress in nipple-sparing mastectomy: the roles of self-compassion and appearance investment. *Psychooncology*. 2017;26(3):337-345.
56. Timman R, Gopie JP, Brinkman JN, Kleijne A, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB [et al.]. Most women recover from psychological distress after postoperative complications following implant or DIEP flap breast reconstruction: A prospective long-term follow-up study. *PLoS One*. 2017;12(3): doi: 10.1371/journal.pone.0174455.
57. Geraybeyli GC, Mamedzade GF, Gasimov NV, Guliyeva TS, Munir K. Anxiety in women undergoing surgical treatment of breast cancer. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(6):79-82.

58. Чулкова ВА. Психологическое исследование личностных реакций на болезнь при раке молочной железы [Электронный ресурс]. дис. на здобуття наукового ступеня канд. псих. наук: 10.00.04; Харківський ін-т удосконалення лікарів. Санкт-Петербург; 1999:190. Режим доступу: <http://www.dissercat.com/content/psikhologicheskoe-issledovanie-lichnostnykh-reaktsii-na-bolezn-pri-rakemolochnoi-zhelezy#ixzz4V64dkuAc>
59. Малкіна-Пих ІГ. Психосоматика: Довідник практичного психолога. Москва: Ексмо; 2005:992.
60. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50-55.
61. Чулкова ВА, Пестерева ЕВ. Клинико-психологические аспекты в онкологии. *Вестник СПбГУ*. 2010;12(1):91-99.
62. Akel R, El Darsa H, Anouti B, Mukherji D, Temraz S, Raslan R [et al]. Anxiety, Depression and Quality of Life in Breast Cancer Patients in the Levant. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(10):2809-2816.
63. Villar RR, Fernández SP, Garea CC, Pillado MTS, Barreiro VB, Martín CG. Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017;25: doi: 10.1590/1518-8345.2258.2958.
64. Піонтковська ОВ. До питання психологічних особливостей хворих онкологічного профілю та їх психотерапії. *Український вісник психоневрології*. 2015; 23,2(83):83-85.
65. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB. [et al.]. *Psycho-oncology*. N. Y.: Oxford University press; 2010:712.
66. Маркова МВ, Піонтковська ОВ, Мухаровська ІР. Алгоритм повідомлення діагнозу та «несприятливих» новин у клініці дитячої онкології (методичні рекомендації). Харків; 2013.
67. Маркова МВ, Мартинова ЮЮ. Особливості психоемоційного стану жінок, які перенесли мастектомію. *Психічне здоров'я*. 2013; 2(39):76-83.
68. Табачников СИ, Васильева АЮ. Оценка качества жизни больных, страдающих онкологической патологией. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2009; 3 (23):42-46.
69. Бугайцов СГ. Психопатологические расстройства у больных раком молочной железы и методы их психотерапевтической коррекции. *Український медичний альманах*. 2002; 5(4):14-17.
70. Яворська ТП. Особливості психоемоційного стану онкологічних пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання з формуванням кишкової стоми. *Медична психологія*. 2012; 2:88-94.
71. Строяновська ОВ. Вікові особливості сприймання захворювання хворими на рак молочної залози. *Вісник Харківського національного університету*. Харків: Вид-во Харківського національного університету; 2002:183-187.
72. Жилиева ТВ, Касимова ЛН. Роль психических факторов в развитии злокачественных новообразований. *Нижегородский медицинский журнал*. 2007; 1:71-79.
73. Яворська ТП. Оцінка внутрішньоособистісного та психо-соціального компонентів адаптаційного потенціалу онкологічних пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання з формуванням кишкової стоми. *Психічне здоров'я*. 2012;1 (34):13-20.
74. Кюблер-Росс Э. О смерти и умирании. Київ: «София»; 2001:320.
75. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J [et al]. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA*. 1983; 249:751—757.
76. Garssen B. Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. *Clin Psychol Rev*. 2004; 24(3):315—338.
77. Higginson IJ, Costantinib M. Dying with cancer, living well with advanced cancer. *European journal of cancer*. 2008; 44(10):1414—1424.
78. Вассерман ЛИ, Трифонова ЕН, Федорова ВЛ. Внутренняя картина болезни в структуре качества жизни у больных с соматической патологией. *Сибир. психол. журн*. 2008;27:67-71
79. Психология больного и его реакция на болезнь [Электронный ресурс]. Под ред АФ Краснова. *Сестринское дело*. 2000;1: Режим доступу до ресурсу: <http://www.med24info.com/books/sestrinskoe-delo-tom-1/psihologiya-bolnogo-i-ego-reakciya-na-bolezn-18813.html>
80. Корнеева ВА, Величинская ОА, Кундер ЕВ. Преобладающий тип отношения к болезни у больных и их особенности. *Вестник ВГМУ*. 2010;9(4):34-39.
81. Невротичні розлади у хворих соматичного профілю [Електронний ресурс]. 2010; Режим доступу до ресурсу: <http://www.bestreferat.ru/referat-148203.html>.
82. Рогов ЕИ. Психология общения. Москва: ЭКСМ-Пресс; 2001:329.
83. Харчук ЕВ. Отношение к болезни у пациентов с сочетанием параноидной шизофрении и гипертонической болезни. *Український медичний часопис*. 2013;3(95): 5-6.
84. Ткаченко ГА, Миронова ЕЕ, Воротников ИК, Мамедов УР. Психологическое исследование изменения отношения больных раком молочной железы к гормональной терапии в процессе лечения. *Вестник ФГБУ" РОНЦ им. НН Блохина"*. 2016;27(2):133-136.
85. Банщиков ВМ. Психотерапия. Москва; 1967:135.
86. Психічне реагування на хворобу та психологія соматичного пацієнта [Електронний ресурс]. 2017; Режим доступу до ресурсу: https://revolution.allbest.ru/psychology/00767226_0.html.
87. Білобровка РІ. Внутрішня картина подружньої дисгармонії при істинних та уявних сексуальних розладах у чоловіків та її психотерапевтична корекція. Автореферат дисертації на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук. Харків; 1995:27:16-18.

Эйюбова Арзу Азиз

Кандидат медицинских наук

Гусейнова Эллада Эльдар

Кандидат биологических наук

Багирова Самира Ариф

Кандидат биологических наук

Азизова Ульвия Гаджибалá

Кандидат биологических наук

Азербайджанский Медицинский Университет

Кафедра биологическая химии

ДЕФИЦИТ ВИТАМИН D₃ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ И ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Одним из факторов, регулирующих метаболизм костной ткани в организме, является витамин D₃ – холекальциферол, который в печени и почках под действием соответствующих гидроксилаз превращается в свою функционально активную форму кальцитриол (1,5). При хронической почечной и печеночной недостаточности происходит снижение образования активного кальцитриола в этих органах, что в свою очередь приводит к нарушению обмена кальция и фосфора в костной ткани с развитием вторичного остеопороза (4).

Цель исследования

Определение в сыворотке крови больных хронической почечной и печеночной недостаточностью количество витамина D₃, кальция и фосфора с целью ранней диагностики развития у них остеопороза.

Материалы и методы

В данном исследовании была использована сыворотка крови 30 больных (35-50 лет) с хронической почечной недостаточностью, 30 больных (33-49 лет) с циррозом печени, развившимся на фоне гепатита С и 8 здоровых лиц (30-50 лет) включенных в контрольную группу. Количество кальция и фосфора в сыворотке крови определили с помощью набора реактивов "HUMAN" (Германия). Количество витамина D₃ в сыворотке крови было определено методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов "Immunodiagnostik" (Германия). Статистическая обработка результатов была проведена с помощью t-критерия студента.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены ниже в таблице.

Табл.

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ И ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Исследуемые группы	Контроль n=8	Хроническая почечная недостаточность n=30		Печеночная недостаточность n=30
		Консервативная стадия n=15	Терминальная стадия n=15	
Показатель				
Витамин	40.7±2.2	15.3±1.1	9.3±0.42	11.7±0.55

*- p < 0.05

Как видно из таблицы, наблюдаются значительные изменения в исследуемых показателях в крови больных почечной и печеночной недостаточностью по сравнению с контрольной группой. Количество витамина D₃ в крови больных с хронической почечной недостаточностью в консервативной и терминальной стадиях было снижено по сравнению с контролем на 62,5% и 77% соответственно. В крови больных с циррозом печени, развившимся на фоне гепатита С, содержание витамина D₃ было ниже на 71% по сравнению с контролем. В содержании кальция не наблюдалось значительных изменений между группами больных и контрольной группой. Так в крови больных

хронической почечной недостаточностью в консервативной стадии содержание кальция было снижено по сравнению с контролем на 11,7%, в терминальной стадии заболевания на 17%, а при циррозе печени на 18,6%. Были выявлены значительные изменения в содержании фосфора в крови больных при хронической почечной недостаточности. В консервативной и терминальной стадиях содержание фосфора было выше по сравнению с контролем на 30% и 64% соответственно, при печеночной недостаточностью на 59% выше по сравнению с контролем.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в крови больных хронической почечной и печеночной недостаточностью наблюдаются

значительные изменения в содержании витамина D₃, кальция и фосфора. Одной из возможных причин этого можно считать снижение активности ферментов 25- и 1-гидроксилаз в поврежденных тканях почек и печени. В результате вышесказанного нарушается образование активного кальцитриола из витамина D₃, что в свою очередь приводит к развитию вторичного остеопороза у этих больных.

Таким образом, результаты исследования выявили роль недостаточности витамина D₃ в развитии вторичного остеопороза у больных хронической почечной и печеночной недостаточностью (2,3). Это, в свою очередь, может помочь в ранней диагностике и разработке адекватных методов лечения развития вторичного остеопороза у таких больных.

Литература

1. Maria Chan, David Johnson, Vitamin D therapy (supplementation) in early chronic kidney disease // "Kidney health", 2012, p. 1-12

2. Thadhanir R., Appelbaun E. et al. Vitamin D therapy and cardiac structur and function in patients with chronic kidney disease // The journal of the American Medical Assosation, 2012, N.305, p. 674-684

3. Ravani P., Malberti F. et al. Vitamin D levels and patients out come inchronic kidney disease // Kidney International 2017, N 50, p.69-77

4. Harper`s Illustrated Biochemistry, 2015, "Lange Medical Book"

5. Polasik K.K., Piotrońska E. et al. Vitamin D status in patients with reumatoid artrits: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum Il-6 levels // acts Biochimics Polonica, 2011, V.64, p. 1-4

6. Hong Q., Xu J. et al. Associations between serum hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and loos in patients with rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford), 2014, v.54, p.13

7. Торонцова Н.В., Аникин С.Т. Витамин D и ревматоидный артрит: что мы знаем сегодня? // Научно-практическая ревматолога, 2011, №2 с. 46-51

Афанасьев Николай Евгеньевич

кандидат медицинских наук

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края городская поликлиника №2, Россия, Ставрополь

ОПЫТ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

Afanasev N.E.

Candidate of Medical Sciences

State Budget Health Institution of the Stavropol Region
Municipal polyclinic №2, Russia, Stavropol

EXPERIENCE OF PROVIDING MEDICAL ASSISTANCE TO PATIENTS WITH HOSPITAL PNEUMONIA IN RURAL AREAS

Аннотация. Проведен ретроспективный анализ особенностей течения внебольничной пневмонии и лечения таких больных в стационарах круглосуточного пребывания в Шпаковском районе Ставропольского края Российской Федерации за 2010 – 2017 гг. Заболеваемость ВП в районе составила 40% от общего числа зарегистрированных случаев болезней органов дыхания, что свидетельствует об актуальности проблемы ВП для сельского населения. Максимальную заболеваемость регистрировали у лиц от 18 до 55 лет, и она составила 66,7% у трудоспособных пациентов стационаров. Фармакотерапия соответствовала стандарту первичной медико-санитарной помощи при пневмонии и обеспечивала выздоровление в 86,2% случаев.

Annotation. retrospective analysis of the features of the course of community-acquired pneumonia and the treatment of such patients in hospitals around the clock in the Shpakovsky district of the Stavropol Territory of the Russian Federation for 2010 - 2017 was carried out. The incidence of CAP in the region amounted to 40% of the total number of registered cases of respiratory diseases, which indicates the urgency of the CAP problem for the rural population. The maximum incidence was recorded in persons aged 18 to 55 years, and it amounted to 66.7% in able-bodied patients in hospitals. Pharmacotherapy met the standard of primary health care for pneumonia and provided recovery in 86.2% of cases.

Ключевые слова: сельское население, внебольничная пневмония, тяжесть течения, антибиотикотерапия, эффективность фармакотерапии

Key words: rural population, community-acquired pneumonia, severity, antibiotic therapy, pharmacotherapy effectiveness

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым и проблемным болезням человека, является одной из ведущих причин смерти. Согласно официальной статистики, в Российской Федерации общее число больных

пневмонией ежегодно превышает 1,5 миллиона [1]. Летальность от ВП также представляет актуальную проблему. В России только из числа госпитализированных пациентов ежегодно умирает около 10-15 тысяч человек (3,3%) с ВП, и

количество летальных исходов в первом звене здравоохранения среди больных старших возрастных групп значительно [2].

При лечении инфекционной патологии респираторного тракта в 80% случаев требуется применение антибактериальных препаратов (АБТ), при этом ключевым решением, от которого зависит эффективность и безопасность терапии, является правильно обоснованный выбор стартового АБТ [3].

Цель исследований.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей фармакотерапии пациентов с внебольничной пневмонией в стационарах круглосуточного пребывания в одном из сельских районов Ставропольского края (СК).

Материал и методы.

Проведен анализ медицинских документов пациентов, находившихся на лечении в районной (РБ) и трех участковых больницах (УБ) Шпаковского района Ставропольского края в 2010-

2017 гг. Шпаковский район занимает западный сектор СК, имеет площадь 2363 кв. км, расчетная численность, по данным Министерства Здравоохранения СК, 141210 человек. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Лечение проводили в соответствии с действующими рекомендациями [4,5,6].

Результаты и их обсуждение.

Всего изучены 1134 истории болезни пациентов с подтвержденным диагнозом ВП. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Мужчины составляли 57,5%, а женщины - 42,5%. Чаще всего (в 43,6% случаев) ВП диагностировали у лиц 18 - 55 лет, несколько реже (34,9% случаев) - в возрасте 56 -75 лет, у пациентов в возрасте старше 75 лет - в 21,5% случаев. Доля лиц с ВП среди людей трудоспособного возраста составила 66,7%.

Таблица 1

ВОЗРАСТНО - ПОЛОВОЙ СОСТАВ ПАЦИЕНТОВ.

Стационар	Возраст, пол		Возраст, пол		Возраст, пол		ИТОГО	
	18-55		56-75		старше 75			
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
РБ	213	148	179	127	106	86	498	361
Пелагиадская УБ	41	38	14	21	3	11	58	70
Надеждинская УБ	26	12	21	24	10	8	57	44
Сенгилеевская УБ	11	7	11	10	2	5	24	22
Итого	291	205	225	182	121	110	637	497

Рентгенографически очаговые поражения выявлены у 19,6% обследованных, долевые - у 63,1% и сегментарные - у 17,3%. Продолжительность пребывания в стационаре составила 12±2 дней. Тяжелое течение ВП с развитием осложнений в форме инфекционно-токсического шока или острой дыхательной недостаточности отмечено у 21,5% больных, такое состояние требовало более длительного стационарного лечения сроком 22,5±2,5 дней.

После подтверждения диагноза ВП всем больным была назначена антибактериальная терапия (АБТ). В зависимости от тяжести течения заболевания и данных лабораторно-инструментальных методов исследования 59,2% пациентов получали монотерапию АБП, 40,8% - комбинацией АБП.

При монотерапии АБП чаще всего (в 74,1% случаев) врачи назначали цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотоксим), в 25,91% случаев применяли фторхинолоны, аминогликозиды и макролиды, что соответствовало стандарту первичной медико-санитарной помощи при пневмонии [6]. При комбинированной АБТ наиболее часто (у 33,1% больных) назначали комбинации цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) и фторхинолона (циплокс или лефлбакт). Несколько реже (у 21,8% больных) использовали сочетание β-лактаминового АБТ (амоксиклав) и макролида (азитромицин).

Сочетание цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) и макролида (азитромицин) назначали 15,7% больных, а сочетание β-лактаминового АБТ (амоксиклав) и фторхинолона (циплокс) - 12,9%.

Госпитализированным пациентам с тяжелой ВП при наличии скудной или вязкой мокроты назначали мукоактивные препараты разного механизма действия (ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин) внутрь, инъекционно или в виде ингаляций через небулайзер.

При выраженном интоксикационном синдроме или невозможности оральной гидратации все пациенты получали дезинтоксикационную инфузионную терапию с использованием солевых, коллоидных растворов под контролем системного АД, диуреза, в более тяжелых ситуациях - под контролем центрального венозного давления.

При явлениях бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей применялись бронходилататоры (короткодействующие - β₂-агонисты: сальбутамол, фенотерол; холинолитики - ипратропия бромид). В случае невозможности применения ингаляционных бронходилататоров использовали производные метилксантинов (пероральные пролонгированные формы).

Первоначальную оценку эффективности АБТ осуществляли через 48- 72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в этот

период являлись снижение интоксикации и температуры тела, уменьшение одышки и другие проявления дыхательной недостаточности. Продолжительность курса лечения определялась периодом восстановления клинических и инструментальных показателей и в среднем составляла 12 дней. При необходимости проводили лечение осложнений и сопутствующей патологии, что приводило к увеличению сроков госпитализации тяжелых больных до 20-25 дней.

Отсутствие положительной динамики лабораторных показателей и клинической картины в целом, а также развитие осложнений приводило к однократному изменению стартовой АБТ у 115 (10,14%) больных. При получении бактериологического анализа у 205 пациентов коррекция терапии с учетом результатов чувствительности к АБТ и резистентности потребовалась в 29 (14,6%) случаях. Смена стартовой терапии положительно сказывалась на динамике течения заболевания, приводила к компенсации состояния и полному выздоровлению.

Основным исходом лечения ВП в названных лечебных учреждениях являлось выздоровление, которое устанавливалось по действующим клиничко-инструментальным критериям и наступило в 977 (86,2%) случаях. Осложненное течение ВП с развитием плеврита наблюдалось у 92 (8,1%) больных, пневмофиброз – у 37 (3,3%), абсцедирование – у 28 (2,5%) больных, что определяло тяжесть течения заболевания, трудности лечения и прогноза. После лечения все пациенты были выписаны с положительной динамикой, в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями, под наблюдение и дальнейший диспансерный учет участкового врача - терапевта по месту жительства.

Выводы

1. Заболеваемость ВП в районе составила 0,8% от общего числа населения (n=141210) и 40% от общего числа зарегистрированных случаев болезней органов дыхания (n=2833) за 2010-2017 гг., что свидетельствует об актуальности проблемы ВП для сельского населения.

2. Распространенность острых ВП выше на 15% у мужчин, чем у женщин; максимальную заболеваемость регистрировали у лиц от 18 до 55 лет, составившую 66,7% у трудоспособных пациентов стационаров.

3. На стационарное лечение направляли больных с пневмонией средней тяжести и тяжелого течения заболевания, средние сроки госпитализации составляли 12±2 дней.

4. В структуре поражений легких при осложненной пневмонии у жителей Шпаковского района Ставропольского края РФ преобладали долевые, субдолевые, сегментарные, полисегментарные (55,8%) и очаговые (44,2%) процессы.

5. У госпитализированных пациентов в зависимости от тяжести течения ВП при стартовой монотерапии преобладали цефалоспорины III поколения; при комбинированной фармакотерапии препаратами выбора являлись различные сочетания β-лактамов АБП, а также комбинация цефалоспоринов с бета-лактамами в средних дозировках парентерально по общепринятой схеме, что соответствовало стандарту первичной медико-санитарной помощи при пневмонии и обеспечивало выздоровление в 86,2% случаев.

Список литературы:

1. Попова А.Ю., Ужлова Е.Б., Демина Ю.В., Омириев З.М. Актуальные вопросы внебольничных пневмоний в Российской Федерации// Consilium Medicum. – 2016. - №18 (3). – С. 22-23.

2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике// Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2010. – № 3. – С. 186-225.

3. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века// Терапевтический архив. – 2016. - № 3. – С. 4-12.

4. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней тяжести: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2012 г. № 1658 Н.

5. Об утверждении стандартов первичной медико-санитарной помощи больным пневмонией: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.11.2004 г. № 263.

6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1213н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии».

УДК: 616.13-004.6-06:616.72-002:616.517

FEATURES OF THE INTERCONNECTION OF TRADITIONAL RISK FACTORS WITH THE ACTIVITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS AND ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Khimion L.V., Boiko A.V.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kijów

CECHY WZAJEMNEGO POŁĄCZENIA TRADYCYJNYCH CZYNNIKÓW RYZYKA Z AKTYWNOŚCIĄ PROCESU ZAPALNEGO I MIAŻDŻYCY TĘTNIC U PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW

Abstract. The study of the connection of psoriasis and cardiovascular diseases is paid much attention by domestic and foreign scientists. The article is devoted to the study of the relationship of traditional risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD) with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis (PsA). The study included 42 patients with PsA who did not have atherosclerotic CVD, diabetes, chronic kidney disease and other serious diseases, did not take statins, the control group consisted of 20 patients with psoriasis (PS) and 20 practically healthy individuals who had no signs of rheumatic, infectious and other inflammatory diseases were screened. It was revealed that in patients with PsA, the severity of the atherosclerotic process is more compared with patients with PS (the RF profiles were the same). The highest levels of C-reactive protein, fibrinogen, uric acid, intima-media complex thickness, atherosclerotic plaque frequency were found in patients in the PsA group, which may indicate a pathogenetic association of additional RF with the development of a more common atherosclerotic process.

Streszczenie. Badanie związku łuszczycy i chorób sercowo-naczyniowych jest przedmiotem szczególnej uwagi naukowców krajowych i zagranicznych. Artykuł poświęcony jest badaniu związków tradycyjnych czynników ryzyka (CF) w chorobach układu krążenia (CUK) z aktywnością procesu zapalnego i miażdżycy tętnic u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS). W badaniu wzięło udział 42 pacjentów z ŁZS, którzy nie mieli miażdżycowej CUK, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek i innych poważnych chorób, nie przyjmowali statyn, grupa kontrolna składała się z 20 pacjentów z łuszczycą (PZ) i 20 praktycznie zdrowych osób, które nie miały objawów przebadano reumatyczne, zakaźne i inne choroby zapalne. Okazało się, że u pacjentów z ŁZS nasilenie procesu miażdżycowego jest bardziej porównywalne z pacjentami z PZ (profile CF były takie same). Najwyższe poziomy białka C-reaktywnego, fibrynogeny, kwasu moczowego, grubości błony wewnętrznej i środkowej, częstość blaszek miażdżycowych stwierdzono u pacjentów z grupy ŁZS, co może wskazywać na patogenetyczne powiązanie dodatkowego CF z rozwojem bardziej powszechnego procesu miażdżycowego.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, cardiovascular diseases, dyslipidemia, atherosclerosis, C-reactive protein, uric acid.

Słowa kluczowe: łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycy, choroby sercowo-naczyniowe, dyslipidemia, miażdżycy, białko C-reaktywne, kwas moczowy.

Introduction. Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory disease of the joints, entheses and spine, associated with psoriasis [1]. Data on the frequency of PsA vary widely and make up 0.04-3% [2, 3, 4]. Most often, the disease begins at the age of 20 to 50 years. The incidence in men and women is the same [1, 12, 5]. The prevalence of PsA among patients with psoriasis (PS) is 5.4-34% or more [12, 6, 7, 8]. In turn, the population prevalence of PS in the vast majority of studies is estimated at an average of 0.5-5% with significant fluctuations depending on the climatic-geographical region [9, 7, 10].

The study of the connection of PS and cardiovascular diseases (CVD) is paid much attention by domestic and foreign scientists. The results of clinical studies published in recent years, suggest a pathogenetic relationship between them, which is multifactorial [Ahlehoff O. et al, 2011]. In particular, it has been shown that PS and CVD are common risk factors (RF). Much attention is paid to the study of

general mechanisms for the development of PS and diseases of the cardiovascular system [Balci DD et al 2009].

It has been established that up to 50% of deaths among patients with PSA are due to atherosclerosis-dependent CVD. Thus, according to the data of the meta-analysis of data [11], in 55% of patients with PsA there was an increased risk of developing CVD in this group of patients in relation to the population as a whole, whereas the overall CVD in patients with arthritis was 45% higher than the average population rate, in particular, the risk of developing myocardial infarction (MI) was higher by 68%, cerebrovascular disease - 22%, and heart failure - 31% [9-10]. Most authors believe that this is due to the presence of atherogenic dyslipidemia (DLP) and systemic inflammation in patients with PSA.

Attention is drawn to the presence of association of cardiovascular catastrophes with an increase in serum sickness of many mediators, which are

traditionally used to assess the activity of the inflammatory process, primarily C-reactive protein (CRP) [13]. Even a slight increase in CRP concentrations in a few months and years, reflecting the activity of the inflammatory process characteristic of the PS and PSA, may be a RF for subclinical inflammation in the vascular wall associated with the atherosclerotic process. In this regard, the determination of the level of CRP with the help of a highly sensitive method (the so-called luch-CRP) allows to specify the risk of development, recurrence and progression of vascular complications of atherosclerosis [13, 14].

In addition to CRP, the role of uric acid (UA) as an unconventional RF for CVD and its complications is studied at the present stage. It is stipulated that among patients with PS from 19 to 30% there is hyperuricemia, the level of which depends on the wounds of the area affected by the skin and. Titov V. N. and colleagues. (2013) have shown that in subjects with low and average risk on the SCORE scale, the concentration of uric acid (UA) in serum is associated with an average correlation with lipid profiles, regardless of the presence or absence of a metabolic syndrome, with the relationship of the UA content with triglycerides (TG) (positive) and with total cholesterol of high density lipoprotein (TCh HDL) (negative) was detected in all studied groups [11, 15].

In the general population, the frequency of asymptomatic elevation of the UA is 5-7%, according to other data - up to 12-25%. Important clinical associations of hyperuricemia are DLP, hypertension, obesity, diabetes mellitus, gallstone disease and nephrolithiasis. Asymptomatic hyperuricemia is detected in 25% of patients with hypertension, including 75% of patients with severe hypertension (SHEP, 2000) [16]. Taking into account the "traditional" RF of CVD, obesity and metabolic syndrome, the researchers found that the level of UA 6.8-11.1 mg / dl (more than 400 μ mol / l) increased 3.29 times the probability of a high level of TCh and 1.52 times - an increased amount of CRP in serum [18]. The elevated UA stimulates the activation of RAAS, enhances endothelial dysfunction and provokes hypertension. In a large meta-analysis based on 18 studies, which included 55607 subjects with an average follow-up period of up to 6 years, it was found that the presence of asymptomatic hyperuricemia increases the risk of hypertension by 40% (RR 1.41; 95% CI: 1.23-1, 58) [17].

In modern literature, there is a rather large number of studies devoted to the search for additional RFs of CVD, the definitions of which may improve the assessment and prognosis in patients with PsA with different levels of cardiovascular risk. However, until now, there is no clear answer to many of the key issues that could significantly improve the effectiveness of prevention programs and significantly reduce the high mortality and morbidity rates of CVD in patients with PsA.

Aim. Determine the features of atherosclerotic process, cardiovascular risk in patients with PsA.

Materials and methods. The study included 42 patients with PsA who did not have atherosclerotic CVD, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and others. severe illness, did not take statins. As a comparison group, 20 people from PS were compared, compared by age and sex. As a control group, 20 practically healthy individuals who had no signs of rheumatic, infectious and other inflammatory diseases were screened. The selection of the control group was done according to the gender and age of the examined patients. The selected patients, at the time of inclusion in the study, had no hypertension and did not take anti-hypertensive medications. All patients were provided with a complex of clinical and instrumental and laboratory examinations, a survey. Anthropometry, blood pressure measurements, questionnaires for the detection of bad habits (smoking, alcohol abuse), anthropometry were used to detect FR, and in order to assess the presence of depression and / or anxiety disorders, patients used the Hospital Alert and Depression Scale (HADS), which was designed to initially detect anxiety and depression in patients (screening) in general medical practice. The burden of heredity was determined by the presence of an atherosclerotic disease or a major RF (high blood pressure, diabetes, and DLP) in relatives of the first-line patient (mother or father) who manifested before the age of 55 in men and women up to the age of 65 years. The PASI (Psoriasis Area Severity Index) calculator was used to assess the degree of skin lesions. All patients with PsA determined the Disease Activity Score (DAS28) index for CRP, and was assessed at an average level of two years. The Alcohol Use Disorder (AUDIT) questionnaire was used for determining the risk group and the number of people who use the health-hazardous amount of alcohol. Identification Test, developed on the basis of the WHO Cooperative Project (1989). Tobacco use was assessed during an interview with the patient in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 03.08.2012 № 601 "On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents on Standardization of Medical Aid in the Termination of the Use of Tobacco Products".

All patients and controls were provided with a complex of clinical and laboratory and instrumental research. A general clinical examination included: a complete physical examination, a determination of the severity of psoriasis, an articular examination. Laboratory research included determination of lipid, purine and high-sensitivity CRP indices.

In order to determine the state of the vascular wall, a duplex ultrasonic scan of carotid arteries (CA) was performed for all patients. According to the recommendations of the European Society of Cardiology, scanning of the CA was carried out in three planes - two longitudinal (front and rear) and one transverse. the thickness of the intima-media complex (TIMC) was evaluated in the zone of maximal thickening in the orientation of the scanning plane of the longitudinal axis of the vessel. It was calculated the average value of the TIMC of the right and left general CA as the mean of 9 measurements in 3 positions; the

diagnostic criterion for thickening TIMC was considered to be ≥ 0.9 mm, the presence of an atherosclerotic plaque, with a local thickening of TIMC of > 1.5 mm and more, or a thickening of more than 50% or 0.5 mm relative to other areas of TIMC.

The mathematical processing of the results was carried out in the IBM SPSS 20 and Statistica 6.0 programs, according to the GCP prior to the data processing. The results base and data preparation for mathematical processing were performed in MS Excel 2007.

Results. The average age of patients with PsA was 39.62 ± 5.8 years (20 (46,61%) women and 22 (52,38%) men), patients with PS (comparison group) 32.3 ± 5.63 years (8 (40%) women and 12 (60%) men respectively), the control group included 11 women (55%) and 9 men (45%), mean age 32.3 ± 5.63 , respectively. Duration of PSA varied from 3 to 20 years. (Table 1).

The main clinical and demographic characteristics of the examined patients are presented in Table 1.

Table 1

CLINICO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Indicator	PsA n=42	PS without PsA n=20	Control group n=20
Age, years	39,62±4,8	32,3±5,63	30,75±2,13
Women,(n/%)	20 (46,61%)	8 (40%)	11 (55%)
Men,(n/%)	22 (52,38%)	12 (60%)	9 (45%)
Average duration of the disease	10,42±0,34*	4,1±0,57	-
DAS 28, points		-	-
Remission <2,6	4 (8,5%)	-	-
Low activity level 2,6-3,2	9 (21,42%)	-	-
Average degree of activity 3,2-5,1	22 (52,38%)	-	-
High degree of activity >5,1	7 (16,66%)	-	-
PASI, points	14,36±1,12*	7,2±1,05	-
Low activity level < 10 points n, %	8 (19,04%)	3	-
Average degree of activity $\geq 10 > 20$ points n, %	27 (64,28%)	13	-
High degree of activity >20 points n, %	7 (16,66%)	3	-

Note: * the difference between the groups is significant $p < 0.05$.

According to the results of the initial survey, the frequency of the detection of traditional and behavioral risk factors for CVD (smoking, alcohol abuse, sedentary lifestyle) in the PSA group was not significantly different from the group of patients with skin lesions and the control group. The frequency of combination of risk factors for CVD in patients with PsA is given in Table 2.

According to the results of the analysis of lipid metabolism, a significant difference was observed

between the mean levels of HF in the group of patients with PSA (Table 2) compared with the control group. The median levels of CF, TG, LDL cholesterol, LDL cholesterol were significantly higher in patients with PsA, and HDL-C levels were significantly lower than those in the FP and control groups ($p < 0.05$).

The increase in the levels of high-sensitivity CRP and SC in the group of patients with PsA was noted in 78.82% (18 persons) and 21.73% (5 persons) respectively (Table 2).

Table 2

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND STATE OF THE VASCULAR WALL IN THE EXAMINED PATIENTS

Indicator	PsA n=42	PS without PsA n=20	Control group n=20
Smoking (at any time in the last 10 years), n,% of people	69,04% (29 of people)*	52,63% (10 of people) #	40% (8 of people)
Abuse of alcohol, n,% of people	11,9% (5 of people) r	10,5% (2 of people)	10% (2 of people)
Hypodynamia, n,% of people	45,23% (19 of people)	47,3% (9 of people) #	30% (6 of people)
Adiposity, n,% of people	16,66% (7 особи)	15,78% (3 of people)	5% (1 of people)
Stress, n,% of people	92,85% (39 of people)*	84,2% (16 of people) #	50% (10 of people)
The heredity of cardiovascular disease is encumbered, n,% of people	69,04% (29 of people)*	42,1% (8 of people)	40% (8 of people)
Incidence of DLP, %	83,3% (35 of people)*	62,5% (20 of people)	15% (3 of people)
TCh, mmol / l	5,37±0,2*	4,17±0,44	3,2±0,1
TG, mmol / l	2,45±0,2*	1,52±0,1#	1,32±0,2
HDL cholesterol, mmol / l	1,19±0,1	0,76±0,1#	1,32±0,1
LDL cholesterol, mmol / l	3,45±0,8*	2,43±0,3#	3,12±0,3
VLDL cholesterol, mmol / l	0,81±0,4*#	0,5±0,1#	0,62±0,1
Index of atherogenicity, c.u.	3,69±0,9*#	2,47±0,2#	2,7±0,2
CRP, (mg/l)	8,5±1,79*#	4,45±0,53#	0,77±0,2
UA (mkmmol / l)	402,85±15,24*#	326,68±15,59#	187,83±8,2
Fibrinogen	2,94±1,02	1,97±0,77#	1,9±0,2
SCORE	3,11±0,33*#	2,43±0,11#	1,71±0,11
<2 CVD RF, %	13,05% *	15,1%	14,9%
3-5 CVD RF, %	69,56% *	68,1%	67,9%
>5 CVD RF, %	17,39% *	16,8%	17,2%
Average value TIM CA, MM	0,93±0,02*#	0,7±0,01#	0,64±0,02
TIMC >0.9	45,83%*#	22, 58%	5%
Number of atherosclerotic plaques CA	6,25% (2 ociб)* #	0	0

Note: * the difference between the groups of patients is significant, p <0.05, # difference with rupture control is reliable, p <0.05.

As can be seen from the data presented in Table 2, the frequency of combining behavioral CVD risk factors was not different in the examined groups of

patients (PsA and PS) compared with the control group. At the same time, in the group of patients with PsA and PS, dyslipidemia was found to be significantly more

frequent in 83.3% of PsA and 62.5% of PS and 15% of control group respectively ($p < 0.05$).

According to the results of the survey, the risk of fatal cardiovascular events in the SCORE scale was determined (Table 2), the mean score of the study group was 3.11 ± 0.33 .

An increase in the number of FG in blood serum $> 4 \text{ g / l}$ was observed in 11 (21.87%) patients, with an average serum FG level of $4.2 \pm 0.2 \text{ g / L}$. It was also found that serum FG level is significantly higher in smokers than in non-smokers ($p < 0.01$) and is directly related to the duration of smoking ($r = 0.38$, $p < 0.05$).

In the comparative analysis of lipid metabolism indexes, it was found that the average levels of TCh, TG, and LDL cholesterol in patients with PsA significantly exceeded the corresponding indices in patients with PS and indicators of healthy individuals in the control group. In this correlation analysis, the greatest influence on TIMC CA was found on DAS 28, TCh, LDL cholesterol, CRP, FG, PASI ($r = 0.54, 0.68, 0.67, 0.53, 0.52, 0.43$ in accordance). In the group of patients with DAS 28 of medium and high activity (≥ 3.2), a strong correlation between the TIMC CA and the level of UA ($r = 0.61$) was found. The level of HDL cholesterol was associated with a strong feedback with CRP and a median power of reverse linkage with UA levels. There was a direct correlation between the level of FG and CRP and UA in the average strength ($r = 0.54, 0.48$, respectively). The given analysis in the group of patients with PS revealed: a direct connection of average strength between TIMC CA, TCh, LDL cholesterol, CRP ($r = 0.37, 0.39, 0.38$, respectively). The results of the correlation analysis confirm the relationship of inflammation with dyslipidemia, which plays a significant role in the progression of atherosclerotic vascular lesions and the subsequent formation of CVD.

According to the results of ultrasound examination of carotid arteries, it was found that patients with PsA and PS have a greater severity of atherosclerotic process than healthy peers, which is confirmed by the higher average values of TIMC in the group of patients with PsA (0.93 ± 0.02) $p < 0.05$ compared with the group control (0.68 ± 0.02), with TIMC ≥ 0.9 detected in 45.83% of patients with PsA, which is proven complementary RF CDV and in 22, 58% of patients with PS, which is significantly higher than the control group indicator (5%). It should be noted that the presence of atherosclerotic plaques is diagnosed in 6.25% of patients with PsA.

Conclusions: 1. The prevalence of behavioral risk factors for CVD and their combinations is not different in the groups of patients with PsA, PS and control group.

2. DLD is more common in patients with PsA than in patients with psoriasis ($p < 0.05$) and in the control group, which is manifested by increased levels of ZHC, LDL cholesterol and lowering of HDL cholesterol in patients with PsA compared to other subjects.

3. For patients with PsA, a greater severity of atherosclerotic vascular lesions is observed in comparison with patients with psoriatic skin and healthy peers, which is confirmed by the value of TCIM

≥ 0.9 , found at 45.83%, whereas AB was found at 6.25%.

4. In the formation of atherosclerotic lesions in patients with PsA and PS there are significant additional FF associated with the course of the immune-inflammatory process characteristic of psoriatic disease.

LITERATURE

1. Badokin, V. V. Terapevticheskaya aktivnost' i bezopasnost' artrofoona pri psoriaticheskom artrite / V. V. Badokin, Yu. L. Korsakova // Consilium Medicum [E'lektronnyj resurs]. – 2006. – № 8. – Rezhim dostupa: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/212569/212305/. – Data dostupa: 27.03.2014.

2. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis / A. Mastroianni [at al.] // British Journal of Dermatology. – 2005. – Vol. 153, № 3. – P. 531–536.

3. Gottlieb, A. B. Psoriasis comorbidities / A. B. Gottlieb, C. Chao, F. Dann // Journal of Dermatological Treatment. – 2008. – Vol. 19, № 1. – R. 5–21.

4. Milosavljevic, J. Ultrasound and Power Doppler Evaluation of the Hand and Wrist in Patients with Psoriatic Arthritis / J. Milosavljevic, U. Lindqvist, A. Elvin // Acta Radiologica. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 374–385.

5. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics / A. Gottlieb [at al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2008. – Vol. 58, № 5. – P. 851–864.

6. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics / A. Gottlieb [at al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2008. – Vol. 58, № 5. – P. 851–864.

7. Effects of alefacept on health-related quality of life in patients with psoriasis results from a randomized, placebo-controlled phase II trial / C. N. Ellis [at al.] // American Journal of Clinical Dermatology. – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 131–139.

8. Stefano, I. Echographic test and cyclosporin therapy in psoriatic arthritis / I. Stefano, R. Eugenio, R. Antonio // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 232–233.

9. Kochergin, N. G. Itogi raboty' Pervoj vsemirnoj konferencii po psoriazu i psoriaticheskomu artritu / N. G. Kochergin, S. N. Kochergin, L. M. Smirnova // Russkij medicinskij zhurnal [E'lektronnyj resurs]. – 2006. – Rezhim dostupa: http://www.rmj.ru/articles_4306.htm. – Data dostupa: 03.04.2014.

10. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study / A. D. Cohen [at al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2008. – Vol. 22, № 5. – R. 585–589.

11. Titov V. N. Vzaimosvyaz mochevoy kisloty s pokazatelyami lipidnogo obmena u lits s nizkim i

srednim riskom po shkale SCORE / V. N. Titov, S. A. Boytsov, S. F. Urazalina i soavt. // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2013. – №2. – S. 31-39

12. Chandran, V. Sensitivity and specificity of the caspar criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting / V. Chandran, C. T. Schentag, D. D. Gladman // The Journal of Rheumatology. – 2008. – Vol. 35, № 10. – P. 2069–2070.

13. Mitchenko O.I., Lutay M.I. Dislipidemii: diagnostika, profilaktika ta likuvannya. Metodichni rekomendatsii asotsiatsii kardiologiv Ukraini. – K.: Morion. 2011.

14. Kovalenko V.M Vpliv immunnogo statusu i lipidnikh faktoriv na progresuvannya subklinichnogo aterosklerozu i rozvitok sertsevo-sudinnikh zahvoryuvan u patsientiv iz revmatoïdним artritom // Kovalenko V.M., L.V. Khimion, G.I. Lysenko, O.O. Garmisch / Ukr. tevmatol. Zhurn. – 2011.

15. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Amigo-Diaz E. [et al.] High prevalence of subclinical

atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. // Arthritis Rheum. – 2007 - 57(6) – P. 1074-1080.

16. Franse LV. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. // J. Hypertens. – 2000. – Vol.18. – P.1149-1154.

17. Grayson PC. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. / Grayson PC, Kim SY, LaValley M et al. // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2011. – Vol.63(1). – P.102-110.

18. Keenan T. Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol and to hepatic steatosis. / Keenan T, Blaha MJ, Nasir K et al. // Am J Cardiol. – 2012. – Vol.110(12). – P.1787-1792.

Glazunov O.A.

doctor of medicine

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy",

Dnipro, Ukraine

Fesenko D.V.

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy",

Dnipro, Ukraine

Gargin V.V.

Kharkiv National Medical University,

Kharkiv, Ukraine

Nakonechnaya O.A.

Kharkiv National Medical University,

Kharkiv, Ukraine

CHANGES OF ORAL MUCOSA CELLULAR REACTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS MODELING

Глазунов О.А.

доктор мед. наук

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,

Днепр, Украина

Фесенко Д.В.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,

Днепр, Украина

Гаргин В.В.,

Харьковский национальный медицинский университет,

Харьков, Украина

Наконечная О.А.

Харьковский национальный медицинский университет,

Харьков, Украина

ИЗМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКЦИИ СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Abstract. The work is devoted to investigation of the effect of the use of immunomodulators and drugs that improve microcirculation on the oral mucosa in modeling rheumatoid arthritis. We studied material from experimental animals with modeling rheumatoid arthritis and visual assessment of the severity of induced paw arthritis and the surrounding area. The comparison group was formed from animals with simulated rheumatoid arthritis but without receiving any treatment. 3 study groups were formed: group which received applications which improve microcirculation (Quertigial which includes quercetin and hyaluronic acid), group which received applications which immunomodulators (Imudon) and group which received applications of their combination (Quertigial and Imudon). A group of intact animals was also further investigated. Tissues of the oral cavity were obtained with performing histological research. Systemic changes had been detected in the oral cavity with

accumulation of cell infiltrate, disturbance of the microvasculature, changes of the condition of the connective tissue with sclerosis. Cellular reaction was characterized by appearance of mainly lymphocytic foci, an increase in the relative volume of plasmocytes (8.42 times more) and lymphocytes (4.79 times more).

The application of the proposed treatment regimen allows improving microcirculation processes, decreasing the relative volume of fibrous connective tissue, decreasing the composition of cellular infiltrate by 4.21 times, normalizing the qualitative ratio of cellular elements, that can be considered as a manifestation of remission of the rheumatic process. Our data could be background to consider our combination of drugs as one of the possible pathogenetic way for correction the condition of the oral mucosa in rheumatoid arthritis.

Аннотация. Работа посвящена изучению влияния использования иммуномодуляторов и препаратов улучшающих микроциркуляцию на слизистую ротовой полости при моделировании ревматоидного артрита. При изучении тканей ротовой полости экспериментальных животных установлено, что при системном поражении в ротовой полости наблюдается накопление клеточного инфильтрата, повреждение микроциркуляторного русла, изменение состояние соединительной ткани, появление преимущественно лимфоцитарных очагов, увеличение относительного объема плазмочитов (в 8,42 раза) и лимфоцитов (в 4,79 раза).

Применение предложенной схемы терапии позволяет улучшить процессы микроциркуляции, уменьшить относительный объем грубой волокнистой соединительной ткани, уменьшить состав клеточного инфильтрата в 4,21 раза, нормализовать качественное соотношение клеточных элементов, что можно рассматривать как проявление ремиссии ревматического процесса.

Key words: rheumatoid arthritis, histology, experiment, oral cavity, mucosa.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гистология, эксперимент, ротовая полость, слизистая оболочка.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием, которое часто сочетается с развитием генерализованного пародонтита [3, 20, 24]. В тоже время имеются литературные данные свидетельствующие, что РА чаще встречается у больных пародонтитом. Следует сказать, что патогенез указанной взаимосвязи остается не выясненным [15, 17,]. Аутоиммунные процессы, по всей видимости, характеризуются системностью поражения тканей организма, ведут к повреждению и тканей ротовой полости [3, 16,18]. При этом в морфогенезе повреждения тканей ротовой полости существенными процессами являются синовиальная гиперплазия и разрушение хряща и кости, пролиферация синовиоцитов, повышенная экспрессия внеклеточного матрикса, инфильтрация иммунных клеток и неоваскуляризация [13,14].

Исходя из вышесказанного, для профилактики и коррекции повреждений при РА видится целесообразным применение иммуномодуляторов и препаратов улучшающих микроциркуляцию тканей, в том числе ротовой полости [2, 11]. Можно констатировать, что такая комбинация, учитывая взаимосвязь между пародонтитом и ревматоидным артритом требует подбора сочетающихся препаратов, оправданность которых требует проводить экспериментальное изучение влияния предложенной терапии для создания механизмов первичной профилактики и патогенетически обоснованного лечения пациентов с РА, включая их клинические проявления в полости рта [10].

В связи с этим, мы посчитали возможным обратить внимание на кверцетин, биоактивный флавоноид с противовоспалительными, иммунодепрессивными и защитными свойствами, который является потенциальным агентом для лечения РА [6] и который может быть использован для предупреждения развития повреждения тканей ротовой полости. Кверцетин все чаще используется

из-за неблагоприятного воздействия широко распространенного метотрексата на нервную, желудочно-кишечную, репродуктивную, дыхательную, мочевую, сердечно-сосудистую и иммунную системы [25].

В качестве иммуномодулятора нами выбран имудон, один из топических бактериальных лизатов [23], который представляет собой поливалентный антигенный комплекс — смесь лизатов 13 штаммов бактерий и грибов, состав которого соответствует возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в полости рта [23].

Учитывая все вышеизложенное, целью нашего исследования стало морфологическое изучение клеточной реакции слизистой ротовой полости при приведении иммуномодуляции ревматоидного артрита.

Материал и методы. Для морфологического изучения состояния тканей слизистой оболочки ротовой полости при РА с целью исключения влияния соматической патологии и влияния социальных факторов нами поставлен эксперимент. Экспериментальное исследование проведено на 32 животных (лабораторные белые мыши-самцы восьминедельного возраста). Моделирование РА осуществляли по методике Икуо Kato [9] в модификации предложенной ранее [7, 26] с применением бычьего сывороточного альбумина (БСА) и пикрилхлорида. Мышей иммунизировали регулярным введением эмульсии 4 мг/мл 1:1 БСА с пикрилхлоридом. Животным вводили 0,1 мл эмульсии внутривенно в спину и хвостовую часть. Начиная с 21 дня каждые 5 дней оценивали степень выраженности индуцированного артрита визуальной оценкой лап и прилегающей области. Отек лодыжек измеряли с помощью цифровых штангенциркулей. Каждую лапу оценивали по шкале от 0 до 4 следующим образом: 0 без видимых изменений; 1 - эритема и легкая припухлость; 2 -

эритема и отек, распространяющийся на голеностопные суставы и один или два пальца ноги; 3 - эритема и отек, распространяющийся на плюсовые суставы и более двух пальцев; и 4 - анкилозирующая деформация с опуханием сустава. Баллы по каждой лапе были добавлены для получения совокупного балла от 0 до 16. Последнее (анкилозирующая деформация с опуханием сустава) не была получено ни у одного животного. Таким образом, животные со сформированным РА считались при наличии баллов от 4 до 12. В дальнейшем животные были разбиты на 4 группы по 8 животных. Группа сравнения была сформирована из животных, у которых был смоделирован РА, и который не получали лечение. 3 исследуемые группы местно в течении 14 дней получали аппликации с препаратом Квертигил (в состав которого входит кверцетин и гиалуроновая кислота), иммуностимулятором Имудон и их комбинацию. Также дополнительно была исследована группа интактных животных. Животных выводили из эксперимента методом цервикальной дислокации в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986), принципами украинского закона №3447-IV о защите животных от жестокого обращения.

После выведения мышей из эксперимента, ткани слизистой оболочки ротовой полости фиксировали в 10% формалине и после рутинной проводки изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону.

Микропрепараты изучали на микроскопе "Olympus BX-41" с последующей обработкой программой "Olympus DP-soft version 3.2", с помощью которой проводили морфометрическое исследование.

Статистическая обработка выполнена с использованием методов вариационной

статистики. Соответствие распределения нормальному определяли по критерию Shapiro-Wilk's test, который показал, что выборки близки к нормальному распределению. Статистические показатели представлены в формате $M \pm \sigma$, где M – средняя арифметическая величина, σ – стандартное отклонение. Статистическая разница между исследуемыми показателями считалась достоверной при p меньше 0,05.

Результаты и их обсуждение. В доступной литературе сведения о влиянии степени тяжести РА, стадии его течения на состояние тканей ротовой полости обрывочны и противоречивы, в то время как такие знания могли бы быть существенным подспорьем в понимании необходимости разработки и создания профилактических мероприятий у лиц страдающих ревматоидным артритом. В результате проведенного эксперимента нами получено 28 животных у которых на основании визуальной оценки степени выраженности индуцированного артрита лап и прилегающей области сумма баллов была от 4 до 12. Как было указано выше, у животных визуально были выявлены следующие изменения: эритема и легкая припухлость; эритема и отек, распространяющийся на голеностопные суставы и один или два пальца ноги; эритема и отек, распространяющийся на плюсовые суставы и более двух пальцев, в то время как анкилозирующей деформации с опуханием сустава нам достичь не удалось ни в одном случае.

У всех отобранных животных изменения конечностей были равномерны, т.е. не было животных, у которых на одной конечности изменения соответствовали 0 баллов, а на другой конечности 2 или более баллов. Изменения всех четырех лап отличались не больше, чем на 1 бал. Принцип окончательного распределения животных по исследуемым группам представлен в табл. 1.

Таблица 1.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИВОТНЫХ ПО ИССЛЕДУЕМЫМ ГРУППАМ.

Группа	Варианты распределения суммы баллов по конечностям	Сумма баллов		
		4-6	7-9	10-12
I	1111	2		
	1112	3		
	1122	4		
II	1222		4	
	2222		4	
	2223		3	
III	2233			4
	2333			3
	3333			1
Итого	28 животных:	9	11	8

При осмотре ротовой полости группы животных с моделированным ревматоидным артритом слизистая оболочка бледная, уплотнена, очаговых изменений видимых тканей не выявлено.

При гистологическом исследовании всех групп в строении слизистой отмечается сходная микроскопическая картина. Слизистая ротовой

полости покрыта многослойным плоскоклеточным неороговевающим эпителием за исключением поверхности десны. В группе животных не получавших лечение обращает на себя внимание неоднородная толщина плоскоклеточного эпителия, где наблюдаются с одной стороны участки его истончения до одного-двух рядов

клеток, с другой стороны зоны неравномерного утолщения.

Во всех группах животных отмечается наличие воспалительных изменений, которые характеризуются как очаговыми, так и диффузными скоплениями клеток воспалительного ряда среди которых преобладают лимфоциты. При этом в группе животных, не получавших лечение, воспалительная инфильтрация наиболее выражена, в то время как в группе получавшей комбинацию Квертигиала и Имудон количество клеток минимально по сравнению с другими группами

(табл. 2). Следует сказать и о количественном изменении состава клеточного инфильтрата собственной пластинки слизистой (табл. 3).

В тех случаях, где воспалительная инфильтрация более выражена, отмечается повреждение эпителиальных клеток вплоть до появления единичных эрозивных дефектов. Клетки базального слоя с умеренно выраженными признаками гиперплазии. В собственной пластинке слизистой выявляются признаки склеротических процессов, хорошо выявляемые при окраске по ван Гизону.

Таблица 2.

СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ СОБСТВЕННОЙ ПЛАСТИНКИ СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ.

	Интактны е	РА	квертигиал	имудон	квертигиал и имудон
Количество клеточных элементов, $\times 10^2 / \text{мм}^2$	17,38 \pm 5,65	89,32 \pm 5,43 *	41,32 \pm 6,41* #	47,09 \pm 7,76* #	21,18 \pm 6,22 #

*- разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с интактной группой.

#- разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с группой моделированного ревматоидного артрита.

Таблица 3.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ОБЪЕМЫ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ СОБСТВЕННОЙ ПЛАСТИНКИ СЛИЗИСТОЙ (%).

Клеточные элементы	Интактные	РА	квертигиал	имудон	квертигиал и имудон
гистиоциты	18,3 \pm 1,05	9,81 \pm 1,30*	16,3 \pm 1,49	16,95 \pm 1,36	17,8 \pm 1,23
молодые фибробласты	12,91 \pm 1,18	23,29 \pm 1,33*	19,27 \pm 1,78	17,81 \pm 1,38	11,45 \pm 1,26
зрелые фибробласты	40,2 \pm 3,7	19,10 \pm 3,72*	34,09 \pm 3,84	32,21 \pm 2,05*	41,14 \pm 3,4
фиброциты	19,7 \pm 2,19	13,46 \pm 2,09	17,1 \pm 2,12	17,52 \pm 2,17	20,23 \pm 2,03
лимфоциты	3,8 \pm 0,19	18,22 \pm 1,42*	5,1 \pm 0,47	4,04 \pm 1,28*	3,7 \pm 0,18
тучные клетки	1,4 \pm 0,03	4,1 \pm 0,21*	3,8 \pm 0,04	4,9 \pm 0,12*	2,1 \pm 0,02
плазмоциты	1,0 \pm 0,03	8,42 \pm 1,02*	2,6 \pm 0,03	4,27 \pm 1,44*	1,3 \pm 0,02
макрофаги	1,9 \pm 0,04	3,9 \pm 0,20*	1,7 \pm 0,02	2,3 \pm 0,15*	2,1 \pm 0,03

*- разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с группой интактных животных.

В группе животных с моделированным РА на фоне умеренно выраженных явлений акантоза в собственной пластинке слизистой выявляются многочисленные лимфоциты, фибробласты, полнокровные сосуды микроциркуляторного русла, лимфатические сосуды. Клеточный состав собственной пластинки слизистой представлен в таблице 3. Отмечается утолщение стенок сосудов преимущественно за счет фибриноидного набухания, при этом локализация участков фибриноидного набухания и периваскулярной клеточной инфильтрации совпадают. Часто зоны максимально выраженных изменений представлены не только волокнистой тканью собственной пластинки слизистой, но и в некоторых случаях грубыми соединительнотканными волокнами. Соединительно-тканые волокна отечные, набухшие, разволокненные. Волокна разной степени зрелости в зависимости от давности процесса, вплоть до формирования грубоволокнистой фиброзированной соединительной ткани, инфильтрированной нейтрофилами. Описанные морфологические

изменения в тканях слизистой оболочки ротовой полости принято рассматривать как повреждение пародонта с развитием сопутствующих воспалительных, дистрофических процессов при нарушении микроциркуляции, метаболических расстройствах, аутоиммунных.

Следует сказать, что одним из ключевых в повреждении тканей ротовой полости при РА может быть поражение сосудов микроциркуляторного русла, поскольку важность изменений МЦР достаточно хорошо описана в патогенезе воспалительно-некротических процессов ротовой полости [1, 3], а изменение проницаемости сосудистой стенки является определяющим в появлении воспалительного инфильтрата слизистой. В связи с этим кверцетин, как препарат влияющий на микроциркуляторное русло, состояние эндотелиоцитов оказывает влияние и на течение воспалительного процесса [5, 8, 25].

Среди критериев успешности продолжающегося поиска терапевтических мероприятий для ведения больных РА [22] можно считать уменьшение клеточного инфильтрата,

возобновление физиологического соотношения клеточных элементов, при этом одними из основных клеточных элементов представляется состояние тучных клеток [12, 21]. При анализе изменения клеточного состава при моделировании РА выявляется наиболее существенное увеличение относительного объема плазмочитов (в 8,42 раза) и лимфоцитов (в 4,79 раза), что считается характерным для ревматоидного артрита.

В результате нашего исследования, выявлено, что предложенное применение сочетания Квертигиала и Имудона позволяет не только уменьшить состав клеточного инфильтрата в 4,21 раза, но и нормализовать качественное соотношение клеточных элементов, что можно рассматривать как проявление ремиссии ревматического процесса. Полученные нами данные, дают основание рассматривать предложенную нами комбинацию препаратов как одну из возможных при коррекции состояния слизистой ротовой полости при ревматоидном артрите.

Выводы:

1. При системном поражении РА в ротовой полости накопление клеточного инфильтрата наблюдается повреждение микроциркуляторного русла, изменение состояние соединительной ткани, появление преимущественно лимфоцитарных очагов, увеличение относительного объема плазмочитов (в 8,42 раза) и лимфоцитов (в 4,79 раза).

2. Применение предложенной схемы терапии позволяет улучшить процессы микроциркуляции, уменьшить относительный объем грубой волокнистой соединительной ткани, уменьшить состав клеточного инфильтрата в 4,21 раза, нормализовать качественное соотношение клеточных элементов, что можно рассматривать как проявление ремиссии ревматического процесса.

References

1. Avetikov D, Bondarenko V, Danylchenko S, Pronina E, Stavvyskiy S. Energy metabolism disorders in rat salivary glands tissues in connection with chronic sodiumnitrate intoxication. *Georgian Med News*. 2014 Dec;(237):76-9.
2. Avetikov DS, Bukhanchenko OP, Ivanytskyi IO, Aipert VV, Steblovskyi DV. Perspectives for applying the additional study methods for diagnostics optimization of postoperative hypertrophic scars of the head and neck. *Wiad Lek*. 2018;71(3 pt 1):470-473.
3. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*. 2015 Oct;18(4):433-48. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2. Epub 2015 Jul 22.
4. Eriksson K, Nise L, Kats A, Luttrupp E, Catrina AI, Askling J, Jansson L, Alfredsson L, Klareskog L, Lundberg K, Yucel-Lindberg T. Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 May

- 20;11(5):e0155956. doi: 10.1371/journal.pone.0155956. eCollection 2016.
5. Guazelli CFS, Staurengo-Ferrari L, Zarpelon AC, Pinho-Ribeiro FA, Ruiz-Miyazawa KW, Vicentini FTMC, Vignoli JA, Camilios-Neto D, Georgetti SR, Baracat MM, Casagrande R, Verri WA Jr. Quercetin attenuates zymosan-induced arthritis in mice. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jun;102:175-184. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.057. Epub 2018 Mar 22.
6. Haleagrahara N, Miranda-Hernandez S, Alim MA3, Hayes L, Bird G, Ketheesan N. Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2017 Jun;90:38-46. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.026. Epub 2017 Mar 22.
7. Hirose J, Tanaka S. Animal models for bone and joint disease. CIA, CAIA model. *Clin Calcium*. 2011 Feb;21(2):253-9. doi: CliCa1102253259.
8. Hwang HV, Tran DT, Rebuffatti MN, Li CS, Knowlton AA. Investigation of quercetin and hyperoside as senolytics in adult human endothelial cells. *PLoS One*. 2018 Jan 9;13(1):e0190374. doi: 10.1371/journal.pone.0190374. eCollection 2018.
9. Kato I, Endo-Tanaka K, Yokokura T. Suppressive effects of the oral administration of *Lactobacillus casei* on type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. *Life Sci*. 1998;63(8):635-44.
10. Kovach I, Kravchenko L, Khotimska Y, Nazaryan R, Gargin V. Influence of ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Georgian Med News*. 2017 Mar;(264):115-119.
11. Kriebel K, Hieke C, Muller-Hilke B, Nakata M, Kreikemeyer B. Oral Biofilms from Symbiotic to Pathogenic Interactions and Associated Disease - Connection of Periodontitis and Rheumatic Arthritis by Peptidylarginine Deiminase. *Front Microbiol*. 2018 Jan 30;9:53. doi: 10.3389/fmicb.2018.00053. eCollection 2018.
12. Kuzenko Y, Romanyuk A, Politun A. Macrophage in periodontal inflammation. *Journal of Stomatology*. 2016; 69(6):674-679.
13. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Nat. Rev. Immunol*. 2007; 7:429-442.
14. Nazaryan RS, Kryvenko LS, Gargin VV. The role of nitric oxide synthase in the modulation of the immune response in atopic disease. *The New Armenian Medical Journal*. 2017;11(2):52-57.
15. Monsarrat P, Vergnes J N, Blaizot A. et al. Oral health status in outpatients with rheumatoid arthritis: the osara study. *Oral. Health Dent. Manag*. 2014;13(1):113-119.
16. Ozcaka O, Alpoz E, Nalbantsoy A, Karabulut G, Kabasakal Y. Clinical periodontal status and inflammatory cytokines in primary sjogren syndrome and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2018 May 11. doi: 10.1002/JPER.17-0730. [Epub ahead of print].
17. Rajkarnikar J, Thomas B S, Rao S K. Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*. 2013;11(41):22-26.
18. Dev YP, Khuller N, Basavaraj P, Suresh G. Rheumatoid arthritis among periodontitis patients in

- Baddi Industrial Estate of Himachal Pradesh, India: a cross sectional study dentistry section. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013;7(10):2334-2337.
19. de Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff A J. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe.* 2011;17(4):196-200.
20. Mirrieles J, Crofford L J, Lin Y, et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2010;37(12):1068-1074.
21. Rivellesse F, Rossi FW, Galdiero MR, Pitzalis C, de Paulis A. Mast Cells in Early Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 25;20(8). pii: E2040. doi: 10.3390/ijms20082040.
22. Sanchez-Lopez E, Cheng A, Guma M. Can Metabolic Pathways Be Therapeutic Targets in Rheumatoid Arthritis? *J Clin Med.* 2019 May 27;8(5). pii: E753. doi: 10.3390/jcm8050753.
23. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, Zapletalova K, Sediva A, Bartunkova J. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine.* 2004 Jul 29;22(21-22):2761-8.
24. Payne JB, Golub LM, Thiele GM, Mikuls TR. The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. *Curr. Oral. Health Rep.* 2015;2:20-29.
25. Yang Y, Zhang X, Xu M, Wu X, Zhao F, Zhao C. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of Heme Oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect. *Int Immunopharmacol.* 2018 Jan;54:153-162. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.013. Epub 2017 Nov 14.
26. Kustov D Ju, Kravcov P Ja, Kokina I V, Sjusjuk NV. Grooming activity of male white rats with rheumatoid arthritis model. *Problemy ekologii' ta ohorony pryrody tehnogennogo regionu.* 2010;1(10):263-267.

Kolesnyk V.V.

*assistant of the department of neurology, psychiatry and medical psychology,
Higher state educational establishment of Ukraine
«Bukovinian state medical university», Chernivtsi, Ukraine*

Oliynyk I.Yu.

*doctor of medical science, professor of the department of pathological anatomy,
Higher state educational establishment of Ukraine
«Bukovinian state medical university», Chernivtsi, Ukraine*

ANALYSIS OF MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE HUMAN BRAIN SKULL

Колесник Володимир Васильович

*асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології,
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

Олійник Ігор Юрійович

*доктор медичних наук, професор кафедри патологічної анатомії,
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

АНАЛІЗ МОРФОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК МОЗКОВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ

Summary. The morphogenesis of the human skull of different age groups were studied on the basis of CT - tomograms. They did not contain any pathology. A sexual and interhemispheric variability was taken into account. A large number of examinations were performed with a high degree of accuracy; morphometric indicators of age and sexual variability were determined for the first time. A new data was obtained on the matter of the brain growth patterns as well as the brain of the skull. Their correlation was established. This allowed us to obtain new evidence-based data that significantly complement the current understanding of the laws of the ontogenetic chronology of postnatal human development.

Анотація. Морфогенез мозкового відділу черепа людини різних вікових груп вивчали на основі аналізу комп'ютерних томограм, що не містили жодної патології. У дослідженні з'ясовано частоту виникнення різних форм черепа у кожній віковій групі з визначенням статево-вікових особливостей розвитку в постнатальному онтогенезі людини та порівняно вікову динаміку морфометричних показників мозкового відділу черепа людини у постнатальному онтогенезі; проведено математичну обробку та статистичний аналіз отриманих даних. Це дозволило отримати нові обґрунтовані дані, які суттєво доповнюють сучасне розуміння закономірностей онтогенетичної хронології постнатального розвитку людини.

Key words: skull, postnatal ontogenesis, morphogenesis, human brain.

Ключові слова: череп, постнатальний онтогенез, морфогенез, людина.

Вивчення будови організму неможливе без врахування його конституціональних особливостей [8, 12]. Фізичне і психофізіологічне становлення людей, які належать до різних конституціональних типів, в онтогенезі відбувається неоднаково [4-9]. Відомо, що будова і топографоанатомічні

взаємозв'язки внутрішніх органів залежать від типу тілобудови, який сформувався в онтогенезі та зумовлений генотипічно і фенотипічно [15].

Проаналізувавши сучасні джерела літератури ми не змогли відшукати систематизовані дані щодо індивідуальної статеві-вікової та анатомічної мінливості мозкового відділу черепа людини. У більшості робіт дослідників цікавив окремий період онтогенезу чи стать, не було досліджено взаємозв'язок закономірності росту мозкового відділу черепа, не встановлено їх кореляційну залежність [12-16].

Дослідження проведено в рамках виконання фрагменту планової комплексної науково-дослідної роботи «Закономірності морфогенезу та структурно-функціональні особливості тканин і органів у онтогенезі людини», № державної реєстрації 0115U002769.

Метою даної роботи стало вивчення і порівняння вікової динаміки морфометричних показників мозкового відділу черепа людини у постнатальному онтогенезі з проведенням математичної обробки та статистичного аналізу отриманих даних.

Матеріал і методи дослідження. Роботу виконано відповідно до Угоди про наукову співпрацю (2012) між ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (Чернівці, Україна) та шведсько-українською клінікою "Angelholm" (м. Чернівці, Україна). Для дослідження вікових особливостей будови мозкового відділу черепа в постнатальному онтогенезі людини використано добірку комп'ютерних томограм із архіву рентгенологічного відділення клініки. Аналізу піддано комп'ютерні томограми голови здорових (без виявлених при обстеженні патологічних змін) людей віком від 5 днів до 76 років, що включали інформацію про 350 пацієнтів різних вікових груп постнатального онтогенезу.

Томографію проводили у стандартних анатомічних площинах (фронтальній, сагітальній, аксіальній) на комп'ютерному томографі Philips MX8000 16-зрізовий – з товщиною сканування до 0,5 мм (діапазон поглинання від -1024 до +3072 одиниць Хаунсфілда), потужність рентгенівської трубки 6,5 МНУ. У ході проведення дослідження відібрану для аналізу групу пацієнтів було розділено на 28 вікових груп: I група – новонароджені; 2-22 групи – пацієнти віком від 1 року до 21 року (включно); 23 група – пацієнти віком 25 років; 24 група – у віці 30 років; 25 група – у віці 40 років; 26 група – у віці 50 років; 27 група – у віці 60 років; 28 група – у віці 70 років. У кожній віковій групі були представлені томограми як чоловіків, так і жінок; задіяні томограми пацієнтів без ознак органічних змін черепа і головного мозку. При КТ дослідженні використано алгоритм, оптиміальний для повноцінної візуалізації структур мозкового відділу черепа, який використовується при стандартному обстеженні пацієнтів. Статистичний аналіз отриманих кількісних даних проводили з використанням пакетів прикладних програм "SPSS 13.0", "Biostatistica 4.03" і додатка Excel з пакету MS Office XP. Нормальність розподілу значень ознак встановлювали за допомогою критерію

Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Оцінку статистичної значимості отриманих даних проводили за t-критерієм Стьюдента. Результати порівняння вважали вірогідними при $p < 0,05$. Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 616 від 03.08.2012 та згідно методичних рекомендацій.

Результати дослідження та їх обговорення.

Розвиток і зростання черепа після народження виражаються у збільшенні його розмірів, зміні форми і просторових відносин складових частин, формуванні елементів рельєфу і диференціювання кісткових структур. Мозковий і лицевий відділи черепа мають відносно незалежний і різний тип росту. Ріст черепа відбувається нерівномірно в часі й просторі. Це проявляється в неоднакових швидкостях росту в різних напрямках і в різні вікові періоди.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що формування мозкового черепа, що оцінюється за динамікою збільшення основних його розмірів (поздовжнього, поперечного і вертикального), завершується до 21 року, що збігається з думкою більшості дослідників, які початок періоду відносної стабільності черепа пов'язують з початком першого періоду зрілого віку.

Нами встановлено, що збільшення поздовжнього розміру черепа відбувається в 3 етапи з різною інтенсивністю на кожному з них. У осіб чоловічої статі виділяють наступні етапи: I етап – з 1 року до 8 років з щорічним приростом 1,9 мм, II етап – з 9 років до 14 років з щорічним приростом 2,7 мм, III етап – з 15 років до 20 років з щорічним приростом 4,0 мм.

У осіб жіночої статі виділяють етапи, що трохи відрізняються від чоловічої статі: I етап – з 1 року до 6 років з щорічним приростом 3,1 мм, II етап – з 7 років до 14 років зі щорічним приростом 2,1 мм, III етап – з 15 років до 21 року з щорічним приростом 3,1 мм. Таким чином, за період з 1 по 21 рік чоловічий череп збільшується з 145 мм до 212 мм, а жіночий – від 149 мм до 205 мм. Наші дані відображають загальну тенденцію морфогенезу мозкового черепа. Нами встановлено, що збільшення поперечного розміру черепа відбувається в два етапи з різною інтенсивністю росту на кожному з них: I етап – з 1 року до 14 років, II етап – з 15 до 20 років. Поперечний розмір чоловічого черепа збільшується з мінімальною інтенсивністю – у середньому 1,4 мм у рік в обох періодах інтенсифікації. Цей же розмір жіночого черепа на I етапі (з 1 року до 14 років) збільшується в середньому на 1,7 мм у рік, а на II етапі (з 15 до 20 років) – на 1,8 мм. Наші дослідження продовжують і розширюють дослідження низки авторів [1-3].

Збільшення вертикального розміру черепа відбувається у 2 етапи з різною інтенсивністю росту на кожному з них: у осіб чоловічої статі I етап

– з 1 року до 6 років, II етап – від 15 до 20 років; у осіб жіночої статі I етап – з 1 року до 6 років, II етап – від 15 років до 21 року. У зазначені вікові періоди вертикальний розмір черепа збільшується в середньому від 4,3 мм на рік (у хлопчиків від 1 року до 6 років) до 6,0 мм (у юнаків від 15 до 20 років). Між двома періодами інтенсивного вертикального збільшення черепа знаходиться період стабілізації – з 7 до 14 років. Наше дослідження підтверджує наявність коливань у темпах росту основи черепа та темпах росту мозку, що були описані в наукових публікаціях [5, 11].

Вивчення статевої мінливості краніометричних показників дозволяє зробити висновок, що у чоловіків переважають всі показники мозкового черепа, за винятком енцефало-черепного показника, який переважав, у більшості випадків, у жінок. У дитячому віці абсолютний і відносний приріст більшості розмірів черепа переважає також у хлопчиків, проте у дівчаток вище відношення розмірів з їх дефінітивними значеннями, прийнятими за 100 %; це пояснюється більш раннім припиненням у них росту черепа. Відзначене в ряді робіт прискорення зростання голови в підлітковому періоді пов'язано, мабуть, зі збільшенням зовнішніх розмірів черепа [13].

Із закінченням зростання черепа настає період його відносної стабільності, який припадає на перший період зрілого віку. Цей період характеризується загальною врівноваженістю процесів аппозиції і резорбції кісткової тканини. Однак і в цей час відбувається зміна окремих його структур, наприклад, триває пневматизація клиноподібної пазухи. У класичних посібниках з краніології визнається, що форма черепа, досягнута до зрілого віку зберігається протягом подальшого життя, а його головні розміри і об'єм дещо зменшуються після 50 років [12]. Згідно даних дослідників, довжина черепа у чоловіків зменшується після 60 років, а у жінок після 40 років. Черепний показник у жінок підвищується після 50 років, тобто відбувається зсув у бік брахікранії. Водночас, автори [4-7] висловлюють припущення, що у чоловіків зміни черепного показника з віком незначні. У нашому дослідженні така тенденція спостерігалася, але статистично достовірних критеріїв вікових змін черепа не було виявлено.

Зростання мозкового черепа одним з перших вивчав Мегскел Т. (1882), який виділив два періоди зростання черепа розділених паузою. Перший період триває від народження до 7 років і характеризується найбільш інтенсивним зростанням. Після 7 років зростання черепа майже припиняється, і ця пауза триває до початку статевого дозрівання. Другий період зростання збігається з статевим дозріванням і завершується з припиненням загального зростання організму. Ця періодизація була підтверджена іншими дослідженнями [3, 5, 11], проте дані нашого краніометричного аналізу дозволяють судити нам про череп не як про статичне утворення, а динамічне – розвиток якого відбувається нерівномірно в часі і просторі.

Більш детальний кількісний аналіз виявлених тенденцій проведено за допомогою регресійного аналізу. Вивчення зв'язків розмірів черепа з віком показало, що зв'язок поздовжнього і поперечного розмірів з віком переважно помірний – коефіцієнт кореляції від 0,41 до 0,74. Зв'язок вертикального розміру з віком у періодах інтенсивного зростання близький до сильного або сильний, коефіцієнт кореляції прийняв значення від 0,65 до 0,82. Зв'язок у всіх статево-вікових групах позитивний. Виявлені зв'язки дозволили розробити регресійні моделі і номограми прогнозу розміру черепа залежно від віку в різних статево-вікових групах.

Для хлопчиків віком 1-8 років модель має вигляд:

$$\text{поздовжній розмір} = 169,6 + 1,91 \times \text{вік}$$

Для хлопчиків віком 9-14 років модель має вигляд:

$$\text{поздовжній розмір} = 156,5 + 2,68 \times \text{вік}$$

Для юнаків віком 15-20 років модель має вигляд:

$$\text{поздовжній розмір} = 118,3 + 3,98 \times \text{вік}$$

Для дівчаток віком 1 - 6 років модель має вигляд:

$$\text{поздовжній розмір} = 161,9 + 3,09 \times \text{вік}$$

Для дівчаток віком 7-14 років модель має вигляд:

$$\text{поздовжній розмір} = 160,6 + 2,08 \times \text{вік}$$

Для дівчат віком 15-21 рік модель має вигляд:

$$\text{поздовжній розмір} = 125,9 + 3,15 \times \text{вік}$$

Для хлопчиків віком 1-14 років модель має вигляд:

$$\text{поперечний розмір} = 134,1 + 1,45 \times \text{вік}$$

Для юнаків віком 15-20 років модель має вигляд:

$$\text{поперечний розмір} = 125,8 + 1,43 \times \text{вік}$$

Для дівчаток віком 1-14 років модель має вигляд:

$$\text{поперечний розмір} = 127,8 + 1,79 \times \text{вік}$$

Для дівчат віком 15-20 років модель має вигляд:

$$\text{поперечний розмір} = 113,1 + 1,80 \times \text{вік}$$

Для хлопчиків віком 1-6 років модель має вигляд:

$$\text{вертикальний розмір} = 125,4 + 4,29 \times \text{вік}$$

Для юнаків віком 15-20 років модель має вигляд:

$$\text{вертикальний розмір} = 41,5 + 6,05 \times \text{вік}$$

Для дівчаток віком 1 - 6 років модель має вигляд:

$$\text{вертикальний розмір} = 120,6 + 4,48 \times \text{вік}$$

Для дівчат віком 15-21 рік модель має вигляд:

$$\text{вертикальний розмір} = 52,8 + 5,15 \times \text{вік}$$

У роботі підраховували різне співвідношення форм мозкового черепа за трьома вказівниками (поперечно-поздовжнім, висотно-поздовжнім і висотно-широтним). У дітей віком 1 рік найбільш поширеним поєднанням форм мозкового черепа: у хлопчиків не виділялося (форми були розподілені рівномірно), а у дівчаток – мезокран, гіпсікран, акрокран. У хлопчиків і дівчаток 5 років найбільш поширеним стало поєднання – брахікран, гіпсікран, акрокран. У період статевого дозрівання співвідношення форм змінюється: у хлопчиків і дівчаток 14 років переважаючим було поєднання –

мезокран, ортокран, тапейнокран. У зрілому віці в чоловіків і жінок превалує два поєднання форм мозкового черепа: мезокран, гіпсікран, акрокран і брахікран; гіпсікран, акрокран (без ознак статевої мінливості).

Таким чином, застосування сучасного, інформативного методу візуалізації черепа – комп'ютерної томографії, розробка нового алгоритму прижиттєвого краніометричного обстеження, використання сучасного апарату статистичного аналізу дозволили нам зробити певні висновки щодо закономірностей постнатального морфогенезу черепа людини, що відносно перекликаються з окремими висновками низки авторів [10-13, 16].

Висновки і пропозиції. Статеві-вікові особливості розвитку мозкового черепа доцільно враховувати при вивченні клінічних даних в неврології, нейрохірургії, педіатрії та геріатрії. Математично доведена періодизація росту черепа представляє зацікавлення для антропологів. Отримані дані щодо морфометричних характеристик структур мозкового відділу черепа у людей певних вікових груп є показниками діапазону норми і можуть бути використані при проведенні діагностичних досліджень у відділеннях магнітно-резонансної та комп'ютерної томографії, а одержані в дослідженні морфометричні дані доцільно включити у програму постнатального обстеження людини з метою розширеної біометрії мозкового відділу черепа. Встановлені за допомогою КТ морфометричні показники окремих структур мозкового відділу черепа, є цікавими для нейрохірургів при верифікації даних, отриманих іншими менш інформативними способами і при проведенні стереотаксичних розрахунків певних параметрів оперативних втручань. Виявлена індивідуальна анатомічна мінливість мозкового відділу черепа є передумовою для корекції поняття «норма» у нейроанатомії, неврології та нейрохірургії. Отримані дані щодо статево-вікової мінливості можуть бути використані в неонатології, педіатрії та фахівцями в галузі геронтології та геріатрії, можуть бути використані в навчальному процесі кафедр відповідного профілю, а також при написанні монографій та навчальних посібників.

Список літератури

1. Bastir M, Rosas A. Cranial airways and the integration between the inner and outer facial skeleton in humans. *American Journal of Physical Anthropology*, 2013; 152:287–293. DOI: 10.1002/ajpa.22359.
2. De Sousa A, Cunha E. Hominins and the emergence of the modern human brain. In Hoffman MA & Falk D (Eds.), *Progress in brain research*. 2012; 195:293–322. DOI: 10.1016/B978-0-444-53860-4.00014-3.
3. Esteve-Altava B, Rasskin-Gutman D. Beyond the functional matrix hypothesis: A network null model of human skull growth for the formation of bone articulations. *Journal of Anatomy*, 2014; 225:306–316. DOI: 10.1111/joa.12212.
4. Esteve-Altava B, Vallès-Català T, Guimerà R, Sales-Pardo M, Rasskin-Gutman D. Bone fusion in normal and pathological development is constrained by the network architecture of the human skull. *Scientific Reports*, 2017; 7(3376):1–7. DOI: 10.1038/s41598-017-03196-9.
5. Halley AC. Minimal variation in eutherian brain growth rates during fetal neurogenesis. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2017; 284, 20170219. DOI: 10.1098/rspb.2017.0219.
6. Lee C, Richtsmeier JT, Kraft RH. A computation analysis of bone formation in the cranial vault using a coupled reaction-diffusion-strain model. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 2017; 17(4):1–18.
7. Isler K, van Schaik CP. The expensive brain: a framework for explaining evolutionary changes in brain size. *J. Hum. Evol.* 2009; 57:392–400. DOI: 10.1016/j.jhevol.2009.04.009.
8. Halley AC. Prenatal brain/body allometry in mammals. *Brain Behav. Evol.* 2016; 88:14–24. DOI: 10.1159/000447254.
9. Lesciotto K, Richtsmeier J. Craniofacial skeletal response to encephalization: How do we know what we think we know? *Am J Phys Anthropol.* 2019 Jan; 168 (Suppl 67): 27–46. DOI: 10.1002/ajpa.23766.
10. Jin S-W, Sim K-B, Kim S-D. Development and growth of the normal cranial vault: an embryologic review. *J. Korean. Neurosurg. Soc.* 2016; 59:192–196. DOI: 10.3340/jkns.2016.59.3.192.
11. Blaser SI, Padfield N, Chitayat D, Forrest CR. Skull base development and craniosynostosis. *Pediatr. Radiol.* 2015; 45:S485–S496. DOI: 10.1007/s00247-015-3320-1.
12. Toro-Ibacache V, Fitton LC, Fagan MJ, O'Higgins P. Validity and sensitivity of a human cranial finite element model: implications for comparative studies of biting performance. *J. Anat.* 2016; 228:70–84. DOI: 10.1111/joa.12384.
13. Martínez-Abadías N, Esparza M, Sjøvold T, González-José R, Santos M, Hernández M. Heritability of human cranial dimensions: comparing the evolvability of different cranial regions. *J. Anat.* 2009; 214:19–35. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.01015.x.
14. Urban J, Weaver A, Lillie A, Maldjian J, Whitlow C, Stitzel J. Evaluation of morphological changes in the adult skull with age and sex. *J. Anat.* 2016 Dec; 229(6): 838–846. DOI: 10.1111/joa.12247.
15. Nowinski WL, Chua BC, Puspitasari F, Volkau I, Marchenko Y, Knopp MV. Three-dimensional reference and stereotactic atlas of human cerebrovasculature from 7 Tesla. *NeuroImage*. 2011; 55(3):986–998. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.079.
16. Nowinski WL, Thauung TSL, Chua BC, Wut Yi SH, Yang Y, Urbanik A. Three-dimensional stereotactic atlas of the extracranial vasculature correlated with the intracranial vasculature, cranial nerves, skull and muscles. *The Neuroradiology Journal*. 2015; 28(2):190–197. DOI: 10.1177/1971400915576669.

Kondratyuk A.I.*doctor-surgeon of the Poltava regional
clinical oncologic dispensary***Kovryga A.I.***managing the separation of the Poltava
clinical oncologic dispensary***TACTICS OF TREATMENT OF PERFORATIVE CANCER OF RIM BOWEL****Кондратюк Александр Иванович***врач-хирург Полтавского областного клинического онкологического диспансера***Коврыга Анатолий Иванович***заведующий отделением Полтавского областного клинического онкологического диспансера***ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**

Summary. The results of surgical treatment are in-process presented 124 patients by the перфоративным cancer of rim bowel in age from 26 80 to that were divided into 2 groups: group of comparison and basic group. It is shown during research, that at the choice of volume of operative intervention during the perforation of tumours it is necessary to be oriented on weight of the general state of patient, prevalence of tumour process and form of peritonitis. For patients, the degree of weight of the state of that on the scale of SAPS is estimated as easy, we deem it wise implementation of одномоментных radical and palliative resections of rim bowel, in the cases of grave general condition of patient, and also at finding out карциноматоза of peritoneum executed radical and palliative interferences with forming of the initially-deferred anastomoses. Optimal interference at the plural diastatic perforations of leading bowel was consider subtotal colectomy with forming of илеостомы or with creation of initially-deferred илеосигмо- or илеоректоанастомоза. Comparative estimation of ЛП and level of РМММ in a dynamics showed more rapid cut short of endogenous intoxication for the patients of basic group. The worked out tactics allowed to bring down the incurrence of early postoperative complications with 40,9% to 29,3% festering-inflammatory complications with 16,7% to 8,6% and postoperative lethality - with 5% to 1,7%.

Аннотация. В работе представлены результаты хирургического лечения 124 больных перфоративным раком ободочной кишки в возрасте от 26 до 80 лет, которые были разделены на 2 группы: группу сравнения и основную группу. В ходе исследования показано, что при выборе объема оперативного вмешательства при перфорации опухолей следует ориентироваться на тяжесть общего состояния пациента, распространенность опухолевого процесса и форму перитонита. У пациентов, степень тяжести состояния которых по шкале SAPS оценивается как легкая, считаем целесообразным выполнение одномоментных радикальных и паллиативных резекций ободочной кишки, в случаях тяжелого общего состояния больного, а также при обнаружении карциноматоза брюшины выполняли радикальные и паллиативные вмешательства с формированием первично-отсроченных тонко-толстокишечных и толсто-толстокишечных анастомозов. Оптимальным вмешательством при множественных диастатических перфорациях приводящей кишки считали субтотальную колэктомию с формированием илеостомы или с созданием первично-отсроченного илеосигмо- или илеоректоанастомоза. Сравнительная оценка ЛПИ и уровня ПСММ в динамике показала более быстрое купирование эндогенной интоксикации у пациентов основной группы. Разработанная тактика позволила снизить общее число ранних послеоперационных осложнений с 40,9% до 29,3%, гнойно-воспалительных осложнения с 16,7% до 8,6% и послеоперационную летальность – с 5% до 1,7%.

Keywords: *перфоративный cancer of rim bowel, peritonitis, insolvency of anastomosis, initially-deferred anastomoses.*

Ключевые слова: *перфоративный рак ободочной кишки, перитонит, несостоятельность анастомоза, первично-отсроченные анастомозы.*

Постановка проблемы. В последние десятилетия во всем мире отмечен рост заболеваемости колоректальным раком, приносящего обществу значимые материальные потери: стоимость комплексного лечения пациентов с раком этой локализацией рака составляет 6,5 миллиардов долларов в год (второе место после рака грудной железы). Неуклонно растет число больных, оперируемых в экстренном порядке по поводу острых осложнений рака толстой кишки. Наиболее тяжелым осложнением этого заболевания является перфорация опухоли или разрыв стенки кишки проксимальнее

новообразования. Эти больные поступают в экстренном порядке в ближайшие хирургические стационары [1, 11, 13,14, 15].

Анализ последних исследований и публикаций. Паллиативные и симптоматические операции выполняются почти в 44% случаев, а послеоперационная летальность при этом достигает 46,5% [21]. Ряд хирургов [2, 13, 16] считает целесообразным выполнять многоэтапные оперативные вмешательства. К настоящему времени предложены различные варианты операций, выполняемых в ургентном порядке по поводу осложненного колоректального рака, ни

включают одномоментные обструктивные резекции толстой кишки с наложением проксимальной колостомы, двухмоментные резекции кишки с опухолью и наружным отведением кишечного содержимого, двухэтапные резекции толстой кишки с опухолью с предварительным внутренним отведением кишечного содержимого посредством обходного анастомоза, трехмоментные операции с предварительным наружным отведением кишечного содержимого. Многоэтапные вмешательства с выполнением операций типа Цейдлера - Шлоффера по поводу осложнений колоректального рака способствуют не только экономическим потерям, но и существенно снижают качество жизни пациентов. Нередко ввиду существенных метаболических изменений, прогрессирования опухолевого роста после первичного вмешательства, пациенты не дожидаются радикальной хирургической коррекции. К настоящему времени предложены различные варианты радикальных операций, выполняемых в ургентном порядке по поводу осложненного колоректального рака, которые включают одномоментные обструктивные резекции толстой кишки с наложением проксимальной колостомы, двухмоментные резекции кишки с опухолью и наружным отведением кишечного содержимого, двухэтапные резекции толстой кишки с опухолью с предварительным внутренним отведением кишечного содержимого посредством обходного анастомоза. [3, 4, 7, 17, 19].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы.

При хирургическом лечении осложненного колоректального рака отдаленные результаты остаются малоутешительными. По сравнению с комбинированными методами лечения колоректального рака (в первую очередь, с применением предоперационной лучевой терапии и/или адьювантной цитостатической терапией), при хирургическом вмешательстве (несмотря на высокую степень радикальности вмешательств), отмечается увеличение количества местных и региональных рецидивов со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости. Развитие ряда серьезных осложнений злокачественного поражения толстой кишки практически исключает возможность проведения неадьювантного лечения. Более того, при выполнении одномоментного хирургического вмешательства по поводу осложненного колоректального рака значительно ухудшаются непосредственные результаты лечения, что выражается в увеличении вероятности выполнения обструктивных вариантов оперативного удаления опухолей толстой кишки, возрастании уровня послеоперационной летальности и числа осложнений, отмечающихся в 25-54,5% случаях. В результате этого многоэтапность вмешательства или неудовлетворительный исход первичного оперативного вмешательства, не только

существенно снижает качество жизни пролеченных больных, но и не позволяет осуществить адьювантный этап комбинированного лечения. Исходя из вышеизложенных положений, особую значимость приобретает разработка методов декомпрессии и дооперационной подготовки отделов кишечника, располагающихся проксимальнее опухоли.

По сравнению с комбинированными методами лечения колоректального рака (в первую очередь, с применением предоперационной лучевой терапии и/или адьювантной цитостатической терапией), при хирургическом вмешательстве (несмотря на высокую степень радикальности вмешательств), отмечается увеличение количества местных и региональных рецидивов со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости [9, 10, 18].

Ввиду всего вышеизложенного, перспективы улучшения результатов лечения осложненного колоректального рака настоятельно требуют определения условий, разработки четких показаний и создания оптимального алгоритма хирургических методик восстановления кишечного пассажа в сочетании с комплексным патогенетическим подходом, восстановлением нарушенного гомеостаза и функционального состояния органов и систем больного с последующей радикальной операцией, а также объективной оценки непосредственных и отдаленных результатов их совместного применения.

Цель статьи. Разработка и внедрение дифференцированной тактики лечения перфоративного рака ободочной кишки в ситуациях, предполагающих выведение кишечной стомы.

Изложение основного материала. Исследование носило клинический характер и основывалось на изучении результатов хирургического лечения 124 больных перфоративным раком ободочной кишки, оперированных в Полтавском клиническом онкологическом диспансере (г. Полтава, Украина), в период с 2007 по 2017 гг., в возрасте от 26 до 80 лет, которые были разделены на 2 группы: группу сравнения и основную группу. В группу сравнения включены 66 больных, которые были оперированы с 2007 по 2012 гг. по общепринятым тактическим схемам. В основную группу были включены 58 больных, лечившихся в период с 2013 по 2017 гг. по поводу перфоративного рака ободочной кишки с применением предлагаемого подхода.

Для оценки выраженности дисфункции или декомпенсации органов и систем и риска развития интра- и послеоперационных осложнений у исследуемых больных группы сравнения использовали балльную шкалу оценки степени тяжести SAPS (Simplified Acute Physiology Score), предложенную Le Gall Jr. и соавт. (1984) [8]. Общее состояние больных определялось в первые два часа после госпитализации, и классифицировались как удовлетворительное, средней степени тяжести и тяжелое.

Эффективность проведения комплекса детоксикационных мероприятий подтверждалась изучением в динамике гематологических показателей, которые наиболее точно, на наш взгляд, отражают уровень эндогенной интоксикации (ЭИ): лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [12] и уровень пептидов средней молекулярной массы (ПСММ) в сыворотке крови

Клиническую эффективность и безопасность разработанной технологии оценивали по следующим критериям: количество несостоятельных анастомозов, частота ранних послеоперационных осложнений, летальность, обусловленная интраабдоминальными осложнениями формирования анастомозов.

Больные обеих групп оперированы после проведения интенсивной предоперационной подготовки в срочном порядке.

Хирургическая тактика у больных обеих групп различалась в зависимости от распространенности опухолевого и воспалительного процессов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft® Excel 2002, а также пакета прикладных статистических программ Statistica 6,0. Достоверность всех полученных данных не ниже 0,95, таким образом, надежность полученных результатов, включая доверительные интервалы около 95%. Рассчитывали значения средних величин (M), стандартное отклонение средних величин (m), доверительный интервал (p). Различия оценивали методами непараметрической статистики с помощью одностороннего критерия Фишера и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова, считая их достоверными при значении p -уровня менее 0,05.

Исследование проведено с согласия пациентов на его проведение. Тема исследования были утверждена на заседании Этического комитета, Полтавского клинического онкологического диспансера. Протокол (№ 95а от 12.12.2016 г.).

Выводы и предложения. Параопухолевые абсцессы диагностированы нами у 16 (24,2%) больных группы сравнения и у 15 (25,9%) больных основной группы, распространенные формы перитонита - у 50 (75,8%) и 43 (74,1%) больных соответственно по группам.

Эмпирическая антибактериальная терапия осуществлялась у больных обеих групп по принципу де-эскалации.

У больных группы сравнения выполнялись obstructивные резекции ободочной кишки (в зависимости от локализации опухоли) с формированием терминальных илео- или колостом. Следует отметить, что у 8 больных (14%) группы сравнения при первичной операции выявлены метастазы в печени, однако, резекции печени во время первой операции у них выполнены не были вне зависимости от распространенности перитонита и степени тяжести общего состояния.

В группе сравнения легкая степень (0 – 3 балла) диагностирована у 16 (24,2%) больных, средняя степень (от 4 до 7 баллов) – у 46 (71,2%) больных, тяжелая (свыше 8 баллов) – у 14 (16,6%) больных. При этом, летальность соответственно по группам была: 1,5%, 19,5% и 28,7%, а количество послеоперационных осложнений – 6,4%, 29,3%, 60,2%. У больных основной группы с перфорациями опухолей ободочной кишки при поступлении проводили оценку степени тяжести по шкале SAPS. Легкая степень тяжести отмечена у 15 (29,4%) больных, средняя степень – у 19 (37,3%) больных и тяжелое состояние было у 7 (13,7%) больных.

У больных основной группы, тяжесть состояния которых по шкале SAPS оценивалась как легкая, выполнялись следующие операции.

При правосторонней локализации патологического процесса у 9 выполняли правостороннюю гемиколэктомию по разработанному нами способу, который заключался в следующем. После срединной лапаротомии и ревизии органов брюшной полости выполняли правостороннюю гемиколэктомию. Формирование анастомоза конец в конец с помощью сшивающего аппарата состояло из: из наложения кисетных швов под зажимами на культю тонкой и толстой кишок; внедрения в просвет сшивающего аппарата; формирования аппаратного анастомоза; инвагинации зоны анастомоза в просвет ободочной кишки на расстояние 2,5 см треугольными швами; в укреплении зоны анастомоза узловыми серозно-мышечными швами.

У 6 больных основной группы с локализацией опухоли в сигмовидной кишке, выполнялась одномоментная резекция сигмовидной кишки с формированием первичного анастомоза аппаратным швом, экстраперитонизацией анастомоза и проведением зонда для декомпрессии за линию швов трансанально. Одномоментная левосторонняя гемиколэктомия выполнена у 4 пациентов, анастомоз экстраперитонизировали, трансанально за динию швов проводили зонд для декомпрессии.

У больных основной группы, состояние которых по шкале SAPS оценивалась как средней тяжести, выполнялись следующие операции: при правосторонней локализации процесса – правосторонняя гемиколэктомия по разработанной нами методике – у 8 больных, одномоментная резекция сигмовидной кишки – у 3 больных.

У 4 больных этой группы выявлен карциноматоз брюшины и множественные метастазы в печени. Этим больным выполнена паллиативная резекция сигмовидной кишки с формированием «отсроченного» десцендо-ректоанастомоза. Суть методики заключалась в следующем.

После выполнения резекции кишки с опухолью формировали толсто-толстокишечный анастомоз по типу «бок-в-бок» аппаратным швом, анастомоз перемещали забрюшинно, двухствольная колостома фиксировалась к

передней брюшной стенке, а трансанально за зону анастомоза проводился зонд для декомпрессии.

У больных основной группы, состояние которых по шкале SAPS оценивалась как тяжелая, выполнялись следующие виды операций.

При правосторонней локализации опухоли у 10 больных выполнялась правосторонняя гемиколэктомия по разработанной нами методике формирования «отсроченного» тонко-толстокишечного анастомоза, которая заключалась в следующем. После лапаротомии, ревизии органов брюшной полости выполняли правостороннюю гемиколэктомию, после чего в осложненных условиях, применяли первично-отсроченный поперечный инвагинационный аппаратный тонко-толстокишечный анастомоз по типу «бок в бок». Суть формирования анастомоза: первичной проходимости на первом этапе не создавали. Культы тонкой и толстой кишок в поперечном направлении соединяли сшивающим аппаратом, ушивали раны внедрения, зону анастомоза инвагинировали в культю толстой кишки треугольными швами и укрепляли редкими серозно-мышечными швами. Из культы подвздошной кишки формировали илеостому.

При локализации опухоли в сигмовидной кишке у 5 больных выполняли резекции сигмовидной кишки с формированием первично-отсроченных толсто-толстокишечных анастомозов бок-в-бок с разгрузочными двухствольными колостомами.

Левосторонняя гемиколэктомия с формированием «отсроченного» десцендо-сигмоанастомоза по разработанной методике формирования первично-отсроченного толсто-толстокишечного анастомоза выполнена у 5 пациентов.

При обнаружении метастазов в печень в 6 случаях (11,8%) выполнены операции с удалением указанных метастазов и первичной опухоли. Из них клиновидная резекция печени выполнена у 4 больных с одиночными метастатическими узлами, у 2 - экономная атипичная резекция с удалением двух-трех узлов. Во всех этих случаях выполнялось восстановление непрерывности кишечника одним из разработанных способов.

При наличии множественных метастазов в печени и канцероматоза брюшины независимо от степени тяжести больного и уровня риска развития несостоятельности анастомоза первичное анастомозирование не производили.

Перфорация ободочной кишки возникла в наших наблюдениях при локализации опухоли в левой половине ободочной кишки и сигмовидной кишке и возникала на фоне признаков обтурации просвета кишки опухолью. У больных обеих групп диагностированы распространенные формы перитонита. Эта категория больных отличалась наиболее тяжелым клиническим течением. У больных обеих групп состояние по шкале SAPS оценивалась как тяжелое.

При перфорации кишки выше опухоли мы различали перфорацию вследствие некроза

проксимального отдела кишки (8 пациентов группы сравнения и 5 – основной группы), а также диастатическую перфорацию (3 и 2 больных соответственно по группам).

У больных группы сравнения в случаях, когда перфорация происходила вблизи радикально удалимой опухоли, проводили резекцию кишки вместе с опухолью и перфоративным отверстием и формированием искусственного ануса, воздерживаясь от формирования анастомоза.

В 3-х случаях у больных группы сравнения перфорация кишки происходила в области слепой кишки, в одном из этих случаев на брюшную стенку выводили слепую кишку с перфоративным отверстием и формировали цекостому (опухоль не удаляли ввиду тяжелого состояния пациентов и наличия метастазов в печени и карциноматоза брюшины). В двух случаях симптоматические операции выполняли у больных с диастатическими разрывами в области поперечного отдела ободочной кишки (разрывы выводили на переднюю брюшную стенку в виде трансверзостом). У 6 больных этой группы производили резекцию кишки с опухолью с формированием колостомы, а диастатические разрывы ушивались трехрядными узловыми швами. В 4-х случаях течение послеоперационного периода осложнилось развитием несостоятельности кишечных швов, что потребовало выполнения релапаротомии.

У больных основной группы нами выработана хирургическая тактика при диастатических перфорациях опухолей. Клинические проявления диастатической перфорации мы рассматривали в двух вариантах:

- 1) перфорация приводящего отдела кишки вблизи опухоли;
- 2) перфорация приводящего отдела кишки вдали от опухоли.

У 5 больных основной группы, оперированных по поводу стенозирующего рака ободочной кишки с диастатическими перфорациями нами применена методика интраоперационного лаважа и энтеросорбции и формированием отсроченных межкишечных анастомозов.

У 2-х больных основной группы при локализации стенозирующей опухоли в сигмовидной кишке, множественных диастатических перфорациях и некрозах ободочной кишки была произведена субтотальная колэктомия с формированием концевых илеостом.

У больных основной группы, которым во время операции проводили кишечный лаваж и энтеросорбцию, в первые сутки послеоперационного периода отмечено снижение ЛИИ с $2,4 \pm 0,21$ до $1,3 \pm 0,22$, а в группе сравнения - с $3,9 \pm 0,29$ до $1,9 \pm 0,2$, нормальные величины ЛИИ отмечался на 5-е сутки после операции (в основной группе – $0,7 \pm 0,34$; в группе сравнения – $1,2 \pm 0,19$).

В основной группе содержание ПСММ в сыворотке крови составлял $0,380 \pm 0,02$ у.ед., у группы сравнения – $0,420 \pm 0,04$ у.ед. В 1-е сутки послеоперационного периода этот показатель в

основной группе в сравнении с дооперационным периодом заметно снизился и составил $0,330 \pm 0,02$ у.ед. (по отношению к дооперационным значениям $p < 0,05$). На 3 сутки послеоперационного периода уровень ПСММ в основной группе приблизился к нормальным значениям и составил $0,250 \pm 0,02$ у.ед., а в группе сравнения содержание ПСММ в сыворотке крови в эти сроки значительно превышал границы нормы и составлял $0,320 \pm 0,02$ у.ед.

Общее число ранних послеоперационных осложнений в группе сравнения составило 27 (40,9%), в основной группе – 17 (29,3%), при этом гнойно-воспалительные осложнения случаев в группе сравнения составили 11(16,7%) и 5 (8,6%) в основной группе.

Из 24 случаев выполнения первично-отсроченного анастомозирования у больных основной группы частичная несостоятельность анастомозов возникла в 4 случаях (16,6%), данное осложнение было купировано консервативными мероприятиями.

В основной группе от перитонита не умер ни один больной, в группе сравнения – три пациента (5%).

Таким образом, с целью улучшения непосредственных результатов лечения пациентов с перфоративным раком ободочной кишки и перитонитом нами разработана дифференцированная лечебная тактика. Внедрение предлагаемого подхода позволило снизить частоту ранних послеоперационных осложнений, в частности гнойно-воспалительных, и уровень послеоперационной летальности.

При выборе объема оперативного вмешательства при перфорации опухолей следует прежде всего ориентироваться на тяжесть общего состояния пациента, распространенность опухолевого процесса и форму перитонита. Наш небольшой опыт свидетельствует о том, что оптимальным вмешательством при множественных диастатических перфорациях приводящей кишки является субтотальная колэктомия с формированием илеостомы или с созданием первично-отсроченного илеосигмо- или илеоректоанастомоза. При подвижной опухоли, стабильных показателях гемодинамики, у больных без декомпенсации сопутствующих заболеваний, считаем целесообразным выполнять радикальные и паллиативные одномоментные операции после проведения интраоперационных методов детоксикации (энтерального лаважа и энтеросорбции).

Тактика хирургического лечения больных с перфоративным раком ободочной кишки, основанная на оценке общего состояния пациента, распространенности опухолевого процесса и тяжести перитонита, показала свою высокую эффективность и способствовала снижению уровня послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности и может быть широко использована у данной категории больных.

Литература:

1. Аксель, Е.М. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально-экономический ущерб) // Е.М. Аксель, Н. М.Барулина // Российский онкологический журнал. - 2009.- № 6.- С. 40 – 46.
2. Алиев С.А. Результаты хирургического лечения больных со стенозирующим колоректальным раком, осложненным перфорацией опухоли, диастатическим разрывом ободочной кишки и абдоминальным сепсисом // С.А. Алиев //Российский онкологический журнал. - 2011. - № 2. - С.13-18.
3. Белозеров И.В. Хирургическая тактика и лечение осложненного колоректального рака// И.В. Белозеров // Харківська хірургічна школа. -2010.- № 5.- С.6-11.
4. Власов Д.А. Рациональный объем хирургического вмешательства при осложненном раке толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2009. С.22.
5. Власов А. А. Формирование колоректального анастомоза компрессионным аппаратом в эксперименте и клинике // А.А. Власов // Хирургия. - 2009. - № 12. - С. 29–33.
6. Воробей А.В. Реабилитация больных с энтеростомами / А.В. Воробей // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2008. - Том 8, № 3. - С. 68 –75.
7. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии./ Г.И. Воробьев // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.- 432 с.
8. Двойников С.Ю. Возможности использования шкалы SAPS II у больных с острой толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза/С.Ю. Двойников, Б.Ю., Максимов, Е.М Ялова / Актуальные проблемы современной хирургии: матер. междунар. хирург. конгресса. 2013.- С.113.
9. Есин В.И. Экстренные одномоментные вмешательства при раке левой половины ободочной кишки (эксперим.-клинич. исслед.)/ В.И.Есин, В.И. Воробьев, В.Ю. Халов, К.Н. Гришин // Вестник хирургической гастроэнтерологии.- 2008.- № 4. - С.110.
10. Есин В.И. Первично-восстановительные операции в хирургии колоректального рака и их оптимизация в многопрофильной больнице: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Астрахань. 2012. С.15.
11. Захаренко А.А. Обоснование и реализация оптимизированных методов оказания и неотложной медицинской помощи больным колоректальным раком: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. 2012. С. 34.
12. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе автора и его практическом значении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков. 1950. С. 10.
13. Ерохина Е. А. Комплексная диагностика внутрибрюшных осложнений в хирургии колоректального рака/ Е.А. Ерохина Вестник Северо-Западного государственного медицинского

университета им.И.И.Мечникова. - 2014.- Том 6, № 2 - С.73-77.

14. Сипливый В. А. Лечение осложненных форм колоректального рака / В.А. Сипливый, А.Г. Гузь, Г.Д. Петренко // Харківська хірургічна школа. 2011. № 3. С.35-37.

15. Матвійчук Б. О. Актуальні проблеми невідкладної хірургії колоректального раку / Б.О. Матвійчук, М.Т. Фецич // Шпитальна хірургія. 2015.- № 2. - С.20-23

16. Перегудов С.И. Диагностические разрывы толстой кишки: диагностика и лечение / С.И. Перегудов, Г.И. Синенченко, А.В. Пирогов, Е.С. Банщиков // Скорая медицинская помощь.- 2004. - Т.5, № 3. - С.116-118.

17. Милица Н. Н. Подходы к проблеме хирургического лечения больных с осложненными формами колоректального рака / Н.Н. Милица, В.Б. Козлов, И.Н. Ангеловский // Харківська хірургічна школа. - 2011. - № 3. - С.32-34.

18. Сажин В.П. Комплексное лечение осложненного колоректального рака/ В.П. Сажин,

П.А. Госткин, В.И. Соболева, Д.А. Сяткин // Хирургия.- 2010. -№7.-С.15-19.

19. Севостьянов, В. В., Кутуков В.В. Неотложная онкохирургия рака толстой кишки / В.В. Севостьянов, В.В. Кутуков // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. - 2008. - № 4 (24). - С. 151.

20. Семенцов К.В. Интраоперационная санация толстой кишки в лечении опухолевой толстокишечной непроходимости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2010. С.14.

21. Шамолин М.А. Хирургическое лечение больных осложненными формами рака толстой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.М. 2012. С. 17.

Авторы несут ответственность за достоверность представленной информации.

Авторы сохраняют за собой все авторские права и одновременно предоставляют журналу право первой публикации, что позволяет распространять данный материал с указанием авторства и первичной публикации в данном журнале

Amosova Kateryna

*MD, PhD, Prof. of the department of internal medicine №2,
Bogomolets National Medical University
Kiev, Ukraine*

Ignacio J.Amat Santos

*MD, PhD, FESC, Associate Professor, Medicine -Valladolid University
Valladolid, Spain*

Lazarieva Kateryna

*PhD-student of the department of internal medicine №2
Bogomolets National Medical University
Kiev, Ukraine*

Javier López Diaz

*MD, PhD, Associate Professor, Medicine -Valladolid University
Valladolid, Spain*

Rudenko Yulia

*MD, PhD, Prof. of the department of internal medicine №2,
Bogomolets National Medical University
Kiev, Ukraine*

Lazariiev Pavlo

*MD, PhD, Associate Professor of the department of internal medicine №2,
Bogomolets National Medical University
Kiev, Ukraine*

José Alberto San Román Calvar

*MD, PhD, Associate Professor, Medicine -Valladolid University
Valladolid, Spain*

GENDER SPECIFIC DIFFERENCES IN THE EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON ARTERIAL HEMODYNAMIC, ARTERIAL WALL STIFFNESS AND STRUCTURE-FUNCTIONAL CONDITION OF THE HEART IN PATIENTS OVER 65 YEARS OLD WITH UNCOMPLICATED ARTERIAL HYPERTENSION

Abstract. In this research we have investigated in 65 years old non-diabetic patients with uncomplicated arterial hypertension, the influence of two types of antihypertensive treatment based on a renin-angiotensin system inhibitor (RAS) and a dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) ± thiazide-like diuretic (indapamide) on central and brachial blood pressure (BP) hemodynamics and in several cardiac and vascular structure-function parameters. We included 174 patients from two centers (83 males and 91 females). After 6 months a total of 158 patients finished the study. We found that amlodipine + indapamide therapy was more effective than RAS inhibitors + indapamide in reducing brachial and central systolic BP, and central pulse pressure in males. In addition, and regardless of gender, the calcium channel blocker therapy achieve a greater reduction on left ventricle

pulsatile load (measured by augmentation markers), on arterial stiffness (measured by carotid-femoral pulse wave velocity) and regression of LV hypertrophy. Therapy with amlodipine plus indapamide was associated with an increase in heart rate.

Summary. Amlodipine plus indapamide is more effective than indapamide with RAS inhibitor to improve several target organ damage in mild-moderate hypertensive patients.

Key Words: arterial pressure, arterial hypertension, arterial wall stiffness, structure-functional condition of the heart

INTRODUCTION

Age is an important determinant in the development of arterial hypertension (AH), which is largely associated with artery consolidation due to age-related changes and other risk factors [5]. There is evidence that in the elderly, the frequency of hypertension in females is greater than that of males [3, 16], which manifests with higher levels of blood pressure (BP) [13]. It is considered a consequence of a rapid increase in arterial wall stiffness [3, 13]. The central systolic (cSBP), pulse pressure (cPP), rigidity markers of the arteries (in particular, the pulse wave velocity (PWV)) is significant markers of target organ damage and independent predictors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with AH [14, 24].

There is an evidence that various classes of antihypertensive drugs (AHD), with the same effect on bBP have a different effect on the central BP (cBP) [8, 13, 29], which can explain the differences in the frequency of cardiovascular events [30].

The selection of antihypertensive therapy (AHT) is so important for elderly patients regarding to the cSBP and cPP and arterial wall stiffness which increased with the age. This was the main reason why β -blockers were excluded from the list of first line drugs in these group of patients [11].

There are data on the gender differences in the pulse wave indices and cBP [16, 27], which are consistent with the higher tendency to diastolic dysfunction of the left ventricle (LV) and the development of heart failure in females [7]. This determines the importance of gender specific comparative evaluation in efficacy of various AHD, non β -blockers, and their combined effect on bBP, cBP and rigidity of arteries in elderly patients. Similar studies are almost absent.

The objective of the study: to evaluate 6 month (M6) treatment by renin-angiotensin system inhibitor (RAS) and dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) \pm indapamide on the variability of brachial and central arterial pressure, elastic properties of the arteries and structure-functional condition of the heart, in patients over 65 years old with mild to moderate non-diabetic uncomplicated arterial hypertension (AH).

MATERIALS AND METHODS.

An open, prospective, randomized, two-centered study with a blinded assessment of endpoints were included 174 patients (83 males and 91 females) aged ≥ 65 years (age $70, 8 \pm 0,53$ years) with uncomplicated AH 1-2 grades (65.6% and 34.4% respectively).

Data acquisition for the study performed in the Department of Internal Medicine №2 of Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine and the

Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain in the period of 2012-2019 years.

Inclusion criteria: males and females, 65 to 80 years (on average $70, 7 \pm 0, 62$ and $70, 4 \pm 0, 58$, $p > 0, 05$) with AH of 1-2 grades according to the office BP morning measurements; absence of antihypertensive therapy or low adherence for the previous therapy (not taking medications for more than 1 day), withdrawal from therapy in 7 days prior to randomization; absence of exclusion criteria; availability of the written consent.

Exclusion criteria: the presence of secondary hypertension; previous history of myocardial infarction and/or stroke; heart failure with NYHA above functional class (FC) II; signs of stable angina of the III-IV FC; left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 50\%$; diabetes; congenital heart diseases; peripheral vascular disease; heart rhythm disturbances (permanent and persistent form of atrial fibrillation, frequent extrasystolic arrhythmia, ventricular paroxysms or ventricular tachycardia in medical history, persistent sinus tachycardia); violation of atrioventricular conduction or sinus bradycardia (heart rate < 50 bpm) or weakness syndrome of the sinus node; impossibility to withdraw previous AHT; obesity with BMI > 35 kg/m²; chronic kidney disease with GFR for EPI < 60 ml/min/1.73 m² and any other clinically relevant concomitant pathology; hyper- (> 5.5 mmol/L) and hypopotassemia (< 3.5 mmol/L).

At the time of randomization, patients did not take AHD or took it irregularly. Patients were excluded from the study in cases of informed consent withdrawal, loss of contact with hospital (non-attending); the occurrence of adverse events that prohibited further participation in the study, the deterioration of the patient condition not related to the present therapy, with a need for additional examinations or prescription of concomitant drugs not permitted by the protocol.

After the initial examination (see below) randomization was performed by the method of blind envelopes into 2 groups. Each group obtained therapy based on angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitors) or angiotensin II receptor blocker (ARB) in combination with a diuretic indapamide (called group "A") or dihydropyridine CCB amlodipine + indapamide (Group "B"). At the time of randomization, the male to female ratio was approximately 1:1.

Group «A» was prescribed either perindopril or olmesartan in initial, taking into account office BP, for perindopril 5 mg or 10 mg and for olmesartan 20 mg or 40 mg. The choice of drug and dose were determined by the researcher. Group «B» initiated treatment with a

fixed combination of prolonged release indapamide + amlodipine, 1.5 mg + 5 mg respectively.

The initial appointment at the beginning of the AHT study was carried out directly in the office of the researcher. In the first two months visits for assessment antihypertensive efficacy and tolerability of AHT were carried out once in 2 weeks and subsequently – every 2 to 6 months. The purpose of treatment was to achieve the target office bBP (<140/90 mm Hg). When needed the dose of AHD was increased to full therapeutic, and, if necessary, added indapamide 2.5 mg once per day in group "A". Increase in the dose of indapamide+amlodipine combination to 1.5/10 mg was respectively in group "B".

47 patients (27.0% per protocol) who took β -blockers for possible stable angina I-II FC, tachycardia and extrasystoles before inclusion in the study, continued therapy without changes. In all cases, the dose did not exceed 50% of the total therapeutic. Patients who received statins and aspirin before the inclusion in the study, proceeded, and if this was not the case they were prescribed them at the beginning, in the presence of indications and the absence of contraindications [22].

All of patients were interviewed in each visit for healthy and bad lifestyle habits, nutrition quality.

Before inclusion to the study, patients were examined additionally by general clinical examination, routine laboratory clinical and biochemical studies, measurements of office bBP (brachial systolic, diastolic, pulse, mean BP (bSBP, bDBP, bPP, mean bBP) using a mechanical tonometer Microlife BP AG1-30. The diagnosis of coronary heart disease was established using treadmill-test. In accordance with the purpose of the study and the endpoints (see below) at the beginning of the study (M0) and at the end of 6 months of treatment (M6), applanation tonometry was performed using the SphygmoCor device AtCor Medical (Australia) and Doppler-Echo by the ultrasound diagnostic system of the Hitachi ALOKA Medical.

According to the pulse wave analysis by applanation tonometry [15], we determined central systolic, diastolic, pulse, and mean BP (respectively, cSBP, cDBP, cPP, mean cBP), augmentation pressure (AP), augmentation index (AIx), augmentation index, normalized for a pulse rate of 75 beats/min (AIx75), amplification pressure (PPampl.), and measured carotid-radial (PVWrad.) and carotid-femoral pulse wave velocity (PWVfem). The amplification pressure was calculated as the ratio between bPP and cPP (%) [2].

Doppler echocardiography was performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiographs [20]. The morphologic-functional condition of the heart, left ventricular end-diastolic dimension (LVED) and volume (EDV), end-systolic volume (ESV), cardiac output (CO), LVEF, interventricular septum thickness (IVS), left ventricular posterior wall thickness (LVPW), relative LV wall thickness (RWT), left atrial volume, volumes of LV and left atria were adjusted to the body surface area and expressed as the corresponding indices of (EDI, ESI,

stroke volume (SV), LAVI). The total peripheral vascular resistance (TPVR) was calculated as follows $TPVR = bSBP/CO$.

Left ventricle mass (LVM) was determined by the formula PennConvention [9] and adjusted to the body surface area (LVMI). Left ventricular hypertrophy (LVH) was diagnosed with values of the left ventricular myocardial mass index (LVMI) ≥ 115 g/m² for males and ≥ 95 g/m² for females [22].

Evaluation of LV diastolic function were obtained by pulse doppler echocardiography according to the standard method [20]: E - is a peak velocity of early diastolic transmitral flow, A - is peak velocity of late transmitral flow, E/A is the ratio between the amplitudes waves E and A, DT - deceleration time, IVRT - isovolumetric relaxation time. The method of tissue dopplerography measured the transtricuspid velocity (TR velocity), maximum velocity of diastolic waves in the movement of the septal and lateral parts of the mitral valve ring (e` sept. and e` lat.), calculated by the ratio of the maximum velocity of early diastolic filling of LV (E) to the mean value e` sept. and e` lat. movement of the mitral ring (E/e`).

According to the Flachskampf F. A. recommendations (2015) [10] the presence of diastolic dysfunction severity are on the basis of $LAVI \geq 34$ ml/m², e` septal ≤ 8 cm/s, e` lateral ≤ 10 cm/s. Patients were divided into three stages respectively coefficient $E/A < 0,8$, $DT \square 200$ ms, $E/e` \square 9$ (grade I); $E/A 0,8 - 1,5$, $DT 160 - 200$ ms, $E/e` '9 - 12$ (grade II); $E/A \square 2$, $DT \square 160$ ms, $E/e` \square 12$ (grade III) [10]. According to recommendations (2016) for the evaluation of LV diastolic function an updated from American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging determined ($E/e` > 14$, e` septal ≤ 7 cm/s, e` lateral ≤ 10 cm/s, TR velocity $> 2,8$ m/sec, $LAVI \geq 34$ ml/m²), $< 50\%$ change - normal diastolic function, 50% - indeterminate, $> 50\%$ - diastolic dysfunction [23].

The rate of glomerular filtration (GFR) was determined by the calculation method according to the CKD - EPI formula, approved by KDIGO 2013 recommendations [17].

The endpoints of the study were office dynamics of bSBP, cSBP, AIx75, PPampl., Δ PWV fem., LVMI, E/e`.

The statistical analysis was conducted using the IBM SPSS Statistics 19 program. All values are given in the form $M \pm m$, where «M» is the average value of the indicator, «m» is the standard error of the average. During the statistical analysis, the criteria of the Student and the nonparametric criteria for independent samples and the Spirman`s correlation analysis were used. To compare categorical variables, the χ^2 test was used. Statistically significant differences were considered at $p < 0,05$.

RESULTS. A total of 158 patients (90.8%) completed the study follow up and the specific evaluation, including 69 in group A (33 males and 36 females) and 89 in group B (39 males and 50 females). During the study course 16 (9, 2%) of patients were excluded, 9 (5, 2%) due to the lost contact with researcher, 7 (4, 0%) due to the

development of side effects. Specific side effect were following – cough in 2 patients in the group A; lower limbs edema in 3 patients and reddening of the face in 2 patients in group B. 7 patients from group B manifested with small peripheral edema that did not require withdrawal of the drug.

Table 1 shows the clinical characteristics of patients in 4 groups (data per protocol) at the time of inclusion in the study, according to which the groups were comparable ($p \geq 0,05$), with factors potentially affecting the level of cBP such as age, BMI, smoking, glucose and cholesterol levels, bSBP, and heart rates

(HR) [15, 37]. Additionally same gender patients in group A and B had comparable height ($p > 0,05$).

Most common previous AHD among patients (Table 2), were the treatment with ACE inhibitors. Treatment of 4 groups patients during the study are presented in Table 2. Males and females in group A were comparable in the distribution of RAS inhibitor type (ACEi or ARB in the ratio of 1: 1) and the dose level (mainly in full therapeutic), and the comparability of all 4 groups in the frequency of continuation of previous therapy with β -blockers in doses $\leq 50\%$ of the total amount, as well as statins and aspirin ($p > 0,05$).

Table 1.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS OF FOUR GROUPS

Indicator	Group A (n = 69)		Group B (n = 89)	
	Male (n = 33)	Female (n = 36)	Male (n = 39)	Female (n = 50)
Age, years	71,1±0,93	70,5±0,88	70,3±0,93	70,3±0,72
Newly diagnosed AH	15 (45,5%)	13 (36,1%)	12 (30,8%)	19 (38,0%)
Duration of AH, years	17,8±1,53	18,6±1,81	17,6±1,77	18,6±1,57
Grade of AH: 1st 2nd	21 (63,6%) 12 (36,4%)	22 (61,1%) 14 (38,8%)	26 (66,7%) 13 (33,3%)	32 (64,0%) 18 (36,0%)
Stable angina of I-II FC	10 (30,3%)	12 (33,3%)	17 (43,6%)	20 (40,0%)
Smoking, n	5 (15,2%)	4 (11,1%)	10 (25,6%)	9 (18,0%)
BMI, kg/m ²	30,6±0,74	31,9±1,19	28,8±0,69	29,7±0,81
BMI >25, n	24 (72,7%)	26 (72,2%)	28 (71,8%)	38 (76,0%)
Height, sm	173,9±1,58	163,4±0,88 ^{ooo}	171,6±1,34	163,7±0,82 ^{ooo}
bSBP, mm hg	152,0±1,56	153,7±2,01	157,0±2,18	154,6±1,38
HR, bpm	65,3±1,35	66,8±1,16	65,0±1,35	66,1±0,94
TCh, mmol/L	5,6±0,24	6,03±0,23	5,4±0,24	6,2±0,19
LDL cholesterol, mmol/L	3,33±0,16	3,36±0,18	3,27±0,16	3,79±0,17
Glucose, mmol/L	4,93±0,10	5,29±0,13	5,06±0,11	5,16±0,10
GFR, ml/min/1.73m ²	86,4±1,19	69,3±1,17 ^{ooo}	83,2±1,11	69,4±1,09 ^{ooo}

Note: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,01$ in comparison with the markers of different gender patients M0

Table 2.

TREATMENT OF PATIENTS IN FOUR GROUPS

Indicator	Group A (n = 69)		Group B (n = 89)	
	Male (n = 33)	Female (n = 36)	Male (n = 39)	Female (n = 50)
Initial inclusion:				
-ACE inh./ARB	14(42,4%)	11 (30,5%)	13 (33,3%)	19 (38,0%)
-CCB	5 (15,2%)	7 (19,4%)	8 (20,5%)	6 (12,0%)
-thiazides	4 (12,1%)	5 (13,9%)	6 (15,4%)	5 (10,0%)
-β-blockers	8 (24,2%)	5 (13,9%)	8 (20,5%)	7 (14,0%)
Study ending (M6):				
- perindopril including a dose of 10mg	17 (51,5%)	19 (52,8%)	0	0
-olmesartan including a dose of 20mg	14 (42,4%)	17 (47,2%)	0	0
-olmesartan including a dose of 40mg	16 (48,5%)	17 (47,2%)	0	0
-amlodipine * including a dose of 10mg	5 (15,2%)	5 (13,8%)	0	0
-amlodipine * including a dose of 10mg	14 (42,4%)	14 (38,9%)	0	0
-amlodipine * including a dose of 10mg	0	0	39 (100%)	50(100%)
-indapamide	0	0	39 (100%)#	50 100%#
-indapamide	28(84,8%)###	32(90,0%)##	39 (100%)#	50 100%#
β-blockers * *	9 (27,3%)	8 (22,2%)	9 (23,1%)	8 (16,0%)
statins , n (%)	33 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	50 (100%)
aspirin , n (%)	13 (39,4%)	13 (36,1%)	19 (48,7%)	24 (48,0%)

Note: * - as part of the combination drug, # - prolonged release indapamide 1.5 mg in the combination drug, ## - indapamide in 2.5 mg dose, *** - β-blockers in the dose ≤ 50% of the total

As can be observed from the data in Table 3, males and females from groups A and B were comparable at baseline (M0) of all indicators of office bBP, as well as cBP, TPVR and HR (all $p > 0,05$). After six months of treatment in males and females in both groups values of bSBP, bDBP, bPP, mean bBP were accompanied by a decrease in cSBP, cDBP, cPP, mean cBP, TPVR (Table

3, $p < 0,01$, $p < 0,001$). The magnitude of BP decrease in males and females in the group of RAS inhibitors was not significantly different. In the CCB group, the absolute reduction in cSBP in females was lower than in males ($-21,8 \pm 1,81$ mm Hg, $-26,4 \pm 2,19$ mm Hg, $p < 0,05$).

Table 3.

DYNAMICS OF BP AND PULSE WAVE INDICES IN FOUR GROUPS OF PATIENTS

Indicator	Group A (n = 69)				Group B (n = 89)			
	Men n = 33	Women n = 36	Men	Women	Men n = 39	Women n = 50	Men	Women
	M0	M0	M6	M6	M0	M0	M6	M6
bSBP, mm Hg	152,0±1,56	153,7±2,01	131,6±1,76***	132,5±1,89***	157,0±2,18	154,6±1,38	128,1±1,51***	127,4±1,12***°
ΔbSBP, mm Hg	-	-	-20,8±2,53	-21,3±2,61	-	-	29,3±2,65#	-27,1±1,76°
bDBP, mmHg	89,1±1,68	93,2±1,89	80,2±1,17***	80,8±1,40***	91,89±1,65	89,4±1,48	78,4±1,0**	78,0±0,76* **°
bPP, mmHg	62,2±2,0	60,1±2,03	52,1±1,78***	52,3±1,38***	65,1±1,95	62,2±1,50	49,6±1,27*	49,5±1,11* **
ΔbPP, mm Hg	-	-	-13,9±2,71	-11,4±2,71	-	-	18,8±2,14#	-15,8±1,67
cSBP, mm Hg.	138,4±1,48	141,7±2,04	122,6±1,90***	125,0±1,82***	145,1±1,69	139,2±1,49	118,7±1,53***	117,1±1,09***°
ΔcSBP, mm Hg	-	-	-15,8±2,83	-16,0±2,4	-	-	26,4±2,19#	-21,8±1,81°
cDBP, mmHg	87,8±1,54	91,5±1,74	80,6±1,07***	83,2±1,54***	91,0±1,56	88,4±1,34	80,5±0,81* **	78,2±0,75* ***°
cPP, mmHg	50,6±1,89	49,6±2,09	42,0±1,54***	41,8±1,33***	54,2±1,52	51,0±1,57	38,1±1,25* **	38,3±1,05* **
ΔcPP, mm Hg	-	-	-8,9±2,61	-7,6±2,73	-	-	15,4±1,85#	-12,4±1,83
Mean bBP, mm Hg	110,1±1,39	113,3±1,64	97,0±1,13***	100,0±1,43***	113,6±1,60	110,1±1,25	95,4±1,03* **	94,5±0,73* **
Mean cBP, mmHg	104,7±1,23	108,3±1,57	96,0±1,10***	97,9±1,51***	109,0±1,44	105,4±1,21	92,7±0,93* **	91,7±0,73* **
TPVR, mm Hg/ml	2,06±0,10	2,19±0,10	1,89±0,08**	2,06±0,10*	2,18±0,09	2,16±0,06	1,84±0,07* *	1,90±0,05* *
HR, bpm	65,3±1,35	66,8±1,16	64,6±1,16	67,3±1,11	65,0±1,35	66,1±0,94	70,5±0,85* ####	70,1±0,69* *°
AP, mm Hg	15,5±1,17	17,3±0,96	13,9±0,92	15,3±1,13	17,2±1,02	15,8±0,78	12,3±0,85* *	11,9±0,60* ***°
AIx, %	31,1±1,63	34,5±1,29	28,7±1,50	30,5±1,49	32,8±1,29	34,06±1,03	27,5±1,17* *	28,6±0,84* **
AIx75, %	27,4±1,52	30,7±1,21	26,1±1,39	27,2±1,17*	28,0±1,14	30,0±1,03	23,6±1,01* *	24,6±0,78* ***°
ΔAIx75, %	-	-	-1,5±2,29	-4,42±2,09	-	-	-4,43±1,44	-5,36±1,35#
PPampl., %	122,3±2,40	119,0±1,60	125,2±1,91	124,2±1,87*	120,0±1,58	119,2±1,24	130,4±1,46***#	129,6±1,21***°
PWVrad, m/s	9,3±0,33	10,3±0,36	8,8±0,24	9,4±0,24	10,4±0,32	10,3±0,32	8,9±0,18** *	8,8±0,17** *°
ΔPWVrad, m/s	-	-	-0,61±0,37	-0,53±0,35	-	-	-1,46±0,39	-1,44±0,35
PWV fem, m/s	11,5±0,29	11,6±0,38	10,3±0,28**	10,6±0,31*	12,3±0,38	12,6±0,31	10,0±0,25* **	10,4±0,18* **
ΔPWVfem, m/s	-	-	-1,21±0,38	-1,10±0,37	-	-	2,35±0,46#	-2,24±0,37°

Note 1:

Statistically relevant difference in scores after the treatment * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Statistically relevant difference in scores in females after the treatment^o $p < 0.05$; ^{oo} $p < 0.01$; ^{ooo} $p < 0.001$.

Statistically relevant difference of scores in males after the treatment # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$.

Note 2: bSBP, bDBP, bPP, mean bBP - brachial systolic, diastolic, pulse, mean blood pressure; cSBP, cDBP, cPP, mean cBP - central systolic, diastolic, pulse, and mean BP; AP-augmentation pressure; AIx-augmentation index; AIx75 - augmentation index, normalized for a pulse rate of 75 beats/min; PPampl.- amplification pressure ; PVWrad., PVWfem - carotid-radial and carotid-femoral pulse wave velocity; TPVR - total peripheral vascular resistance.

As a result of treatment, office bBP \square 140/90 mmHg, as a "minimal" therapeutic target was achieved in group "A" in 47 (68,1 %) patients, and in group "B" in 73 (82,0 %) ($p \square 0,05$).

Comparing gender-specific effects of two types of treatment, the CCB - based combination had an advantage over such a RAS inhibitor in males with an absolute decrease in cSBP (-15.8 ± 2.83 mm Hg, $-26.4 \pm 2, 19$ mm Hg, $p < 0.01$), and in females in bSBP, cSBP ($p < 0.01$, Table 3).

We found no significant gender differences in the initial values of the augmentation parameters and pulse wave amplification in patients with AH (all $p < 0.05$) (Table 3). Antihypertensive therapy for males and females based on CCB was more effective with positive dynamics of these indicators than treatment based on RAS inhibitors. In males, treatment with RAS inhibitor and indapamide were not followed by a pulsatile load on the LV, whereas combination therapy with CCB+indapamide concluded by a decrease in AP 28.5%, AIx75 to 15,7 %, and PPampl. increasing by 7.7 % ($p \square 0.01 - 0.001$) and became 4% higher than its level in group A ($p \square 0,05$). Six months later, in women assigned to therapy with CCB+indapamide, compared to patients in group A, AP and AIx75 became 24.7% and 18% lower than PPampl. by 8,1% higher (all $p \square 0,001$, Table 3) and increased by 4,2% compared with women of group A ($p \square 0,05$). It should be noted that the initial level of PVWfem was slightly lower, however, these differences were not statistically significant.

Combined therapy with amlodipine+indapamide resulted in HR increase in both genders at $5,5 \pm 0,53$ bpm (7.8%) in males ($p < 0,01$) and $4,1 \pm 0,62$ bpm (5.7%) in females ($p < 0,01$). This effect was absent in group «A».

The presence of statistically significant correlations in males of group B of the values of AP, PPampl. with a HR at baseline ($r = -0,511$, $r = 0,566$, all $p < 0,01$) and 6 months ($r = -0,521$, $r = 0,514$, all $p < 0,01$) and absolute changes in AP and PPampl. (ΔAP i $\Delta PPampl.$) with ΔHR ($r = -0,581$, $r = 0,532$, all

$p < 0,01$) suggests the positive effect of this AHT. Due to an increase in HR we considered to the augmentation wave, which corresponds to the literature data [7, 8]. Although, in females receiving amlodipine+indapamide therapy, such correlation rates of HR with AP were absent in M0 ($r = -0,181$, $p > 0,05$), PPampl. ($r = ,358$, $p < 0,01$) and M6 ($r = -0,009$, $r = 0,23$, all $p > 0,05$), as well as ΔHR with ΔAP i $\Delta PPampl.$ ($r = -0,037$, $r = 0,268$, all $p > 0,05$). That is, a decrease in aortic pressure that forms a retrograde pulse wave in females during diuretic with CCB treatment did not increase HR significantly. It is established that in addition to HR, the retrograde pulse wave can be influenced by bSBP [24, 27]. However, significant correlations $\Delta bSBP$ with ΔAP , $\Delta AIx75$ and $\Delta PPampl.$ were absent in males ($r = 0,023$, $r = -0,164$, $r = 0,161$, $r = 0,258$, all $p > 0,05$), and in females ($r = 0,243$, $r = 0,135$, $r = -0,145$, $r = 0,265$, all $p > 0,05$).

Initial measurements of PVWfem and PVWrad in males and females with AH did not differ significantly (Table 3., $p > 0,05$).

In the absence of significant changes in the rigidity of the muscular type arteries in the RAS inhibitors group, PVWrad decreased significantly in both genders receiving CCB and diuretic therapy (Table 3., all $p < 0,001$).

The indicator of arteries elastic type rigidity is PVWfem. It was decreased in both type of treatment on the RAS inhibitors and CCB, and almost identically in both males and females of both groups ($p < 0,05-0,001$, Table 3). However, with the mean absolute drop in $\Delta PVWfem$ CCB+ indapamide had little benefit before using a combination of RAS inhibitors+diuretic in males ($-2,35 \pm 0,46$ m/s vs. $-1,21 \pm 0,38$ m/s, $p < 0,05$) and women ($-2,24 \pm 0,37$ m/s vs. $-1,10 \pm 0,37$, $p < 0,05$). This significant correlation $\Delta PVWfem$ with ΔHR in both men and women were missing, as in group A (men $r = -0,143$, women $r = 0,133$ all $r > 0,05$), and in group B ($r = -0,011$, $r = 0,12$ respectively, all $p > 0,05$). We also did not find significant correlation between ΔPVW with $\Delta bSBP$ and $\Delta cSBP$, regardless of the type of treatment and gender (Table 4.).

Table 4

CORRELATION BETWEEN CHANGES IN BP AND PULSE WAVE VALUES, ARTERIAL STIFFNESS AND LV HYPERTROPHY, DEPENDING ON THE TYPE OF AHT AND GENDER

	ΔAP		$\Delta AIx75$		ΔPP_{ampl}		ΔPWV_{fem}		$\Delta LV MI$	
	men	woman	men	woman	men	woman	men	woman	men	woman
Group A										
$\Delta bSBP$	0.027	0.219	0.036	0,236	-0.244	-0.166	0,208	0.249	0.282	0.154
$\Delta cSBP$	0,256	0.23	0.128	0,215	-0.295	-0.28	0.034	0.26	0,209	0.24
$\Delta mid.bBP$	-0.113	-0.104	-0.036	0.078	-0.132	0.008	0.112	0,139	0,299	-0.2
$\Delta mid.cBP$	-0.058	-0.156	0,028	0.09	-0.116	0.015	0.002	0.169	0,266	-0.055
Group B										
$\Delta bSBP$	0.023	0.243	-0.164	0.135	0.161	-0.145	0.258	0.265	0.32	0.095
$\Delta cSBP$	0.251	, 283 *	0.024	0,118	-0,006	-0.142	0,266	0.271	0,296	0,097
$\Delta mid.bBP$	-0.171	-0.043	-0.252	0.044	0,242	0.025	-0.018	0.048	0.293	0,097
$\Delta mid.cBP$	-0.119	0.066	-0.181	0.092	0.195	-0.041	-0.05	0.115	, 335 *	0.065

Note: * - the correlation is significant at the level of 0.05; ** - the correlation is significant at the level of 0.01

In the start of the study we identified moderate increase the LV PW and IVS thickness (Table 5.) with the formation of LV hypertrophy. According to the LV MI was observed it in 28 (70,0 %) females and 24 (60,0 %) males that were randomized to group A and 42 females (80,7 %) and 22 (62,5 %) males that were randomized to group B ($p > 0,05$). In the absence of gender differences in the mean values of LV MI ($p > 0,05$), signs of LV diastolic dysfunction was noted in a small number of patients – 8 (4,6%): I stage in 5 (2,8%) patients, II stage in 3 (1,7%). According to the recommendations none of the patients had signs of increase the pressure in the left atrium (III stage) [10, 23].

After 6 months of treatment, patients receiving the combination of diuretic+CCB therapy had a significant

decrease in EDI and SV ($p < 0,05$, Table 5), which was probably related to increase in HR ($p < 0,05$). There was decrease LV MI dynamics in both genders in group «B» (by 14.6% and 11.2%, $p < 0,05-0,01$) with the absence of changes in group «A» ($p > 0,05$). Absolute values reduction of the LV MI ($\Delta LV MI$) did not correlate either with $\Delta bSBP$ nor with $\Delta cSBP$ in patients of both genders ($p < 0,05$, Table 4), but correlated in males with ΔHR ($r = ,375$, $p < 0,05$) and with $\Delta mid.bBP$ ($r = ,363$, $p < 0,05$) in the absence of such data in females. Decrease in the LV MI in group «B» at the end of the study (M6) correlated with a reduction in bSBP and cSBP in males ($r = ,412$, $r = ,432$, $p < 0,05-0,01$) in the absence of this markers in females of this group ($r = ,073$, $r = ,179$, $p > 0,05$).

Table 5

VARIABILITY OF DOPPLER-ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STRUCTURE-FUNCTIONAL CONDITION OF THE HEART IN PATIENTS OF FOUR GROUPS

Indicator	Group A (n = 69)				Group B (n = 89)			
	Men n = 33	Women n = 36	Men	Women	Men n = 39	Women n = 50	Men	Women
	M0	M0	M6	M6	M0	M0	M6	M6
EDI, ml/m2	56,4±2,7 8	55,6±1,8 2	55,4±2,4 6	53,4±2,15	57,6±2,1 4	57,5±1,6 5	52,1±1,88*	52,4±1,67*
ESI, ml/m2	22,3±1,3 7	21,4±1,0	22,7±1,3 0	21,1±1,18	23,3±1,2 5	22,9±1,0 4	21,2±1,14	20,6±1,02
SV, ml/m2	34,1±1,6 3	34,1±1,1 0	32,6±1,3 8	32,3±1,23	34,4±1,1 3	34,6±0,7 6	31,0±1,10*	31,8±0,85*
EF,%	59,7±0,9 1	60,0±0,8 8	59,4±0,8 3	60,2±0,91	58,7±0,7 9	60,1±0,7 4	60,7±0,63*	61,7±0,74
IVS, sm	1,27±0,0 3	1,21±0,0 2	1,25±0,0 3	1,18±0,02	1,26±0,0 3	1,2±0,02	1,19±0,02*	1,11±0,03*
LVPW, sm	1,16±0,0 2	1,15±0,0 2	1,16±0,0 2	1,13±0,02	1,17±0,0 2	1,14±0,0 1	1,11±0,02*	1,08±0,02* *
LVMI, g/m2	113,8±5, 42	118,5±4, 26	112,4±4, 89	115,8±4,5 2	121,5±5, 91	122,6±2, 93	103,8±4,0*	108,9±2,77 **
ΔLVMI, g/m2	-	-	- 1,7±6,59	- 3,18±5,46	-	-	- 17,6±1,01# #	- 13,65±4,12 °
RWT, units	0,48±0,0 2	0,48±0,0 1	0,49±0,0 2	0,47±0,01	0,48±0,0 1	0,46±0,0 1	0,47±0,01	0,46±0,02
LAVI, ml/m2	31,4±1,7 1	34,6±1,5 6	29,9±1,5 4	32,2±1,46	30,75±1, 98	29,4±1,7 6	27,1±1,25	28,01±0,86
E/A, units	0,92±0,0 4	0,83±0,0 4	1,14±0,2 1	0,82±0,03	0,77±0,0 3	0,86±0,0 5	0,78±0,02	0,83±0,02
DT, ms	233,2±1 2,7	235,2±1 2,7	221,3±1 1,0	232,7±12, 73	238,4±1 2,4	226,7±9, 25	227,2±10,3	229,1±7,65
IVRT, ms	104,0±2, 82	102,5±2, 17	104,5±2, 52	104,3±2,3 4	109,0±3, 01	107,2±2, 09	108,7±2,81	106,1±2,10
TR velocity, cm/sec	260,4±8, 03	271,0±9, 27	247,6±8, 58	254,5±8,9 2	256,0±7, 73	247,5±7, 75	224,6±6,07 **	224,4±6,83 *
e`sept, cm/s	7,5±0,35	7,73±0,2 3	7,4±0,32	7,59±0,22	6,8±0,23	7,4±0,23	6,6±0,18	7,3±0,18
e`lat, cm/s	9,1±0,29	8,89±0,2 6	8,5±0,23	8,63±0,20	8,4±0,32	8,4±0,23	8,3±0,28	8,3±0,20
E/e`	8,5±0,47	8,65±0,4 5	7,8±0,29	8,38±0,37	8,7±0,41	8,6±0,36	8,0±0,28	7,71±0,20*

Note 1:

Statistically relevant difference in scores after the treatment * p <0.05; ** p <0.01; *** p <0.001.

Statistically relevant difference in scores in females after the treatment ° p < 0,05; °° p < 0,01; °°° p <0,001.

Statistically relevant difference of scores in males after the treatment # p <0.05; ## p <0.01; ### p <0.001.

Note 2: EDI - left ventricular end-diastolic index, ESI - end-systolic index, SV - stroke volume, EF - left ventricular ejection fraction, IVS - interventricular septum thickness, LVPW - left ventricular posterior wall thickness, LAVI - left atrial volume index, RWT -coefficient of the relative LV wall thickness, LVMI - left ventricle mass index, E - peak velocity of early diastolic transmitral flow, A - peak velocity of late transmitral flow, E/A- ratio between the amplitudes waves E and A, DT - deceleration time, IVRT - isovolumetric relaxation time, TR velocity - transtricuspid velocity, e` sept. and e` lat. - maximum velocity of diastolic waves in the movement of the septal and lateral parts of the mitral valve ring, E/e` - calculated by the ratio of the peak velocity of early diastolic transmitral flow of LV (E) to the mean value e` sept. and e` lat. movement of the mitral ring.

CCB therapy with indapamide was accompanied by an increase in HR (an average of 4.8 ± 0.57 bpm.) and a reliable correlation between PWVfem with bSBP and cSBP at the end of the study in males (r = ,382, r =

,416, $p < 0,05$) and in females ($r = ,299$, $r = ,315$, $p < 0,05$). In group A, the same correlation was noted only in males ($r = ,380$, $r = ,404$, $p < 0,05$), but not in females ($r = 0,25$, $r = 0,181$, $p > 0,05$).

Among the markers of diastolic LV function, reduction dynamics by 11.4% ($p < 0,05$, Table 5) was observed in E/e' only in females who received CCB-based therapy. E/e' reduction in females can be attributed to regression of LV hypertrophy, verified by the correlation between the absolute values of reduction of LVM with E/e' ($r = ,357$, $p < 0,05$) that was absent in males ($r = 0,146$, $p > 0,05$). The absence of changes in other markers of diastolic function, including e' , LAVI, E/A, DT, IVRT, point that those changes may be random.

DISCUSSION.

Definition of gender differences in the effect of various types of AHT in patients with AH on the pulse wave index is so actually. This is due to available data on the increase of cSBP, AIx75 and PWVfem. in females, compared to males [3, 25, 26]. Gender differences in the central hemodynamic and arterial wall stiffness have been partly explained by hormonal causes, endothelial function, height, aortic size, HR [12, 15]. Although according to research results of Russo et al. differences in height and HR do not fully explain gender differences in parameters of arterial wall stiffness [27].

Evaluation of gender differences was not the aim of our study, and absence of these differences may be due to the relatively small number of examined patients and inclusion criteria, for instance, the limitation on the degree of AH (1st and 2nd grades) and NYHA FC (not more than II FC). Although received results of our treatment, demonstrated a significant decrease in the office BP in the both genders. The magnitude in achievement of the BP < 140/90 recommended by the European Society of Cardiology as target by September 2018 [11] was suboptimal and worse in treatment based on RAS inhibitors (68,1%) than on the CCB basis (82.0%, $p < 0.05$).

Comparative studies of the effect of various AHD combinations that would not include β -blockers, on the markers of central aortic pressure and PWV in individuals over 65 years, are almost absent. Only one study [13] compared the effect of the combination of sartans and amlodipine with diuretic in females after menopause, but they were significantly younger (mean age 61 years), and hydrochlorothiazide was used as a diuretic, which is not an optimal choice, because it is less effective than indapamide [1, 13]. Obtained results by these authors regarding the comparative efficacy of the two regimens of AHT on brachial and central BP and the reduction of PWVfem differ from the results of our study in females ≥ 65 years, which revealed a significant advantage of the combination based on CCB therapy. Although in our study, unlike Hayoz D. (2012), combination CCB+diuretic was accompanied by an increase in HR in patients of both genders, with absolute values in females, 4.1 ± 0.62 bpm, 5.5 ± 0.53 bpm in males. The HR at 6 months and its absolute increase did not correlate with cSBP, Δ cSBP and PWVfem, Δ PWVfem in either females or males,

which indicates the significance of the HR increase. As can be observed in a number of studies [8, 29], the decrease in HR during AHT using β -blockers, was associated with an increase in AIx and cSBP, as well as PWVfem. However, the literature lacks research on the effects of AHT on BP, reflection of pulse wave and its velocity in conditions of increase of HR from the initial level.

Both the changes in HR and the magnitude of the reduction in bSBP and cSBP did not correlate with the decrease of PWVfem. in our patients treated with CCB and diuretic, regardless of gender. This suggests that this AHT may have an BP - independent positive effect on arterial stiffness. Similar data have been obtained by other authors on ACEi, ARB and CCB, but not thiazide diuretics [8, 18, 26, 29, 30]. At the same time, Mackenzie Isla S. with co-authors (2009), who compared the effect of monotherapy lercanidipine, perindopril, and thiazide diuretics on pulse wave indices in patients of both genders ≥ 60 years, on average 69 years old, with a marked decrease in bBP and cBP did not reveal significant changes in PWVfem. and PPampl. [21].

First time we observed the positive effect of CCB-based therapy on the arterial wall stiffness according to the data of PWVrad in patients of both genders. These effects that were absent in therapy based on RAS inhibitors. It can be explained by the dilation of the small the resistance arteries, which is inherent to the blockage of Ca^{2+} channels, with the possible additional effect of indapamide, which has the properties of myotropic vasodilator [6]. Further research is important because of observed data in gender differences of absolute reduction in cSBP during CCB+indapamide therapy mostly in males with the same absolute reduction of bSBP and PWVfem. Absence of this data in literature cannot exclude coincidental character of observation.

Taking into account the prognostic significance of cardiovascular events independent of the level of BP in patients with AH, hypertrophy of LV [4, 7, 13], it is important that we obtained the data on the reduction of LV MI in the treatment of the combination of amlodipine+ indapamide in patients of both genders, which did not happen in the comparison group. This can be explained by a more marked decrease in the pulsating load on the LV according to the data of AIx75, AP and Δ cSBP in the basis treatment of CCB compared with RAS inhibitors ($p < 0,05-0,001$, Table 3), as well as a decrease in EDI ($p < 0,05$, tab. 5). Some authors point out that a more tight coupling of the pulsatile load with hypertrophy of LV, in comparison with bSBP and average hemodynamic pressure, in TPVR [4, 26]. According to one of the meta-analyses, which included 7684 patients, a statistically significant reduction in the LV MI occurred only in patients receiving CCB compared with other AHD ($p < 0,02$) [28]. Left ventricle mass index decreased from 135 ± 15 g/m² to 114 ± 14 g / m² ($p < 0,001$), which was also accompanied by a decrease e' sept., e' lat. and E/e' (all $p < 0,001$) in patient after 6 months of treatment with valsartan [19].

The absence of significant changes in LV diastolic dysfunction after treatment can be explained by its preservation at the time of inclusion in the study in 8 (4.6%) patients, which corresponds to the selected inclusion criteria. However, there are reasons to think that control of the cSBP level with the preservation of the achievement of the CCB and indapamide by reducing the pulsatile load on the LV according to the indicators of pulse wave augmentation and PWVfem will lead to prevention of further myocardial damage, in particular, its diastolic function.

The clinical value of our study is to establish the ability of a relatively new combination of dihydropyridine CCB with indapamide to contribute to a more marked reduction in arterial wall stiffness than the "traditional" combination of a RAS inhibitor with diuretic, with the most effective representative of this group - indapamide. This advantage was observed in both male and female patients, who are more likely to have complication of "hypertensive heart", and development of preserved EF heart failure [6]. However, due to the predisposition of elderly patients to resistant AH, the use of amlodipine combination with indapamide in most of them will be inadequate, and achievement of the therapeutic goal will require the addition of the RAS inhibitors.

CONCLUSIONS.

1. In patients with AH of 1-2 grades without diabetes, the 6-month combination therapy of amlodipine+ indapamide was more effective over the combination of indapamide with an ACE inhibitor/ARB with magnitude of reduction of bSBP, cSBP, cPP in males, and regardless of gender, on the pulsatile load of LV by augmentation markers, reduction of arterial wall stiffness according to PWVfem. and regression of LV hypertrophy.

2. Therapy with amlodipine+indapamide was accompanied by increase in the heart rate (an average of 4.8 ± 0.57 beats/min.). The heart contraction rate did not correlate with the values of cSBP and arterial wall rigidity (PWVfem.). The decrease in PWVfem. in patients of both genders did not correlate with the values of reduction in bSBP, cSBP, LVMI, in the presence of such a correlation at the end of the treatment.

REFERENCES

1. Agnoletti D1, Zhang Y, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *American Journal of Hypertension*. 2013;26(8):1045-52 doi: 10.1093/ajh/hpt081
2. Avolio AP, van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension*. 2009; 54(2):375-83. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379.
3. Bordin PB, Filho SRF. Comparison between Central and Brachial Blood Pressure in Hypertensive Elderly Women and Men. *Int J*

- Hypertens*. 2017(3):1-5 - ID 6265823. doi: 10.1155/2017/6265823.
4. Caballero-Gonzalez FJ. Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;12(3):160-5. DOI: 10.2174/1871525713666150310111554
5. Chen Y, Shen F, Liu J, Yang GY. Arterial stiffness and stroke: de-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(2):65-72. doi: 10.1136/svn-2016-000045.
6. Christopher JB, Ruth P, Jan AS, et al. Fracture risk and the use of a diuretic (indapamide SR) ± perindopril: a substudy of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Trials journal*.2006;7: 33 doi:10.1186/1745-6215-7-33
7. Coutinho T, Borlaug B, Pellikka P, et al. Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;61:96–103. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.997.
8. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366: 895–906 DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1
9. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Amer. J. Cardiology*. 1986;57: 450-458
10. Flachskampf FA, Biering-Sørensen T, Solomon SD et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2015;8(9):1071-1093 doi: 10.1016/j.jcmg.2015.07.004.
11. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults // ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA – 2017 - HYP.0000000000000065
12. Harvey A. et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Canadian Journal of Cardiology*.2016;32:659-668 DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.070
13. Hayoz D, Zappe D, Meyer M. Changes in Aortic Pulse Wave Velocity in Hypertensive Postmenopausal Women: Comparison Between a Calcium Channel Blocker vs Angiotensin Receptor Blocker Regimen. *The Journal of Clinical Hypertension*.2012;14(11):773 –778 https://doi.org/10.1111/jch.12004
14. Hodson B, Norton GR, Ballim I, et al. Impact of aortic rather than brachial pulsatile haemodynamics on variations in end-organ measures across the full adult blood pressure range. *Journal of Hypertension*. 2017;35(12):2443–2453 doi: 10.1097/HJH.0000000000001471
15. Jayesh DS, Hemant BM, Chinmay JS. Aortic

- pulse wave velocity and augmentation index@75 measured by oscillometric pulse wave analysis in Gujarati nonhypertensives. *Vascular Investigation and Therapy*.2018;2(1):50-55
16. Joyner M., Barnes J., Hart E, et al. Neural Control of the Circulation: How Sex and Age Differences Interact in Humans. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(1):193-215. doi: 10.1002/cphy.c140005.
17. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2017; 7(1):1-59
18. Kim SY, Joo SJ, Shin MS, Kim C. Clinic and Home Blood Pressure Lowering Effect of an Angiotensin Receptor Blocker, Fimasartan, in Postmenopausal Women with Hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(22) - e3764. doi: 10.1097/MD.0000000000003764.
19. Kucukler N, Kurt IH, Topaloglu C, Gurbuz S, Yalcin F. The effect of valsartan on left ventricular myocardial functions in hypertensive patients with leftventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*.2012;13(3): 181-6. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283511f00
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2005;18: 1440-1463.
21. Mackenzie IS, McEniery CM., Dhakam Z, et al. Comparison of the Effects of Antihypertensive Agents on Central Blood Pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension*. 2009;54:409-413. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801
22. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al . 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension*. 2013;31:1281 – 1357 doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
23. Nagueh S, Smiseth OA., Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*.2016;29: 277–314.
24. Narayan O, Davies JE., Hughes AD. Central Aortic Reservoir-Wave Analysis Improves Prediction of Cardiovascular Events in Elderly Hypertensives. *Hypertension*.2015;65:629-635. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04824.
25. Panagiota A, Areti T, Stella D. Hemodynamic and Arterial Stiffness Parameters in Ambulatory Blood Pressure Phenotypes and the Clinical Scenario of Polypharmacy and Comorbidities. *The Journal of Clinical Hypertension* 2015;17(8):655 doi.org/10.1111/jch.12544
26. Ruilope LM. Fixed-Combination Olmesartan/Amlodipine Was Superior to Perindopril + Amlodipine in Reducing Central Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(6):528-35 doi: 10.1111/jch.12673.
27. Russo C, Jin Z, Palmieri V, et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension*.2012;60:362–368 doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191148
28. Salvetti M, Paini A, Bertacchini F, et al Changes in left ventricular geometry during antihypertensive treatment. *Pharmacol Res*. 2018;134:193-199. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.026.
29. Sohn SI, Kim CJ. Modulation of renin-angiotensin system and arterial stiffness: evidence from clinical trials. *Curr Hypertens Rev*.2014;10(1):37-40. DOI : 10.2174/15734021100114111160311
30. Xiaoming Z, Cheng J, Yeqiang LD. Arterial Stiffness as a Predictor of Clinical Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(8): 582- 591 <https://doi.org/10.1111/jch.12556>

Maznichenko Iegor Aleksandrovich

postgraduate student, Odessa National Medical University

DYNAMICS OF IL-6 AND CK-18 CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTERINEMIA WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF STATIN THERAPY AND HEPATOPROTECTOR

Мазніченко Егор Александрович,

аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх захворювань і терапії,
Одеський національний медичний університет

Materials and methods. There was made a comprehensive examination of 71 patients with FHC and NASH and formed groups of patients: I - n = 35 with FHC and NASH receiving rosuvastatin 20 mg / day; II - n = 36 of FHC and NASH who received rosuvastatin and hepatoprotector "Hepadif" 2 capsules three times a day for 90 days. The results were evaluated on the 45th and 90th day of treatment.

Results. With rosuvastatin monotherapy, a decrease in the level of LDL (p = 0.001) and an increase in HDL (p = 0.01) were detected. Transaminase activity and IL-6, CK-18 concentrations tended to decrease but were not statistically reliable. In group II the LDL level reached the target value, transaminase activity was lower (p = 0.001). IL-6 concentration decreased significantly by 28% (p = 0.01), CK-18 - by 36.8% (p = 0.003).

Conclusions. Determination of IL-6 and CK-18 concentration has a strong positive relationship with hepatic transaminases and LDL level, so it is advisable to use IL-6 and CK-18 to select personalized therapy for patients with FHC and NASH.

Keywords: *nonalcoholic steatohepatitis, familial hypercholesterolemia, hepatoprotector, interleukin-6, cytokeratin-18.*

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic, diffuse liver disease, characterized by a slow course with a possible transformation into non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma in severe cases [1,2,9,20].

It is now established that NAFLD is an independent predictor of cardiovascular diseases (CVD), an important risk factor of which is atherogenic dyslipidemia that is found in 20-80 % of patients with NAFLD [2,3,8,9,17,18]. Exacerbation of the pathological process with NAFLD leads to the transformation of steatosis into non-alcoholic steatohepatitis and is characterized by a deepening of the inflammatory response, impaired histoarchitectonics of hepatocytes, accompanied by hyperactive apoptosis of the latter [3,8,9,12,13,17,20]. It is proved that CVD pathogenetically determine the conditions for the development of hepatopathies [10, 17]. Patients with familial hypercholesterolemia (FHC) and NASH are an example of etiological comorbidity, which complicates the course of each disease and affects the long-term prognosis.

The golden standard of NASH diagnostics is a puncture biopsy, but the procedure has a significant range of disadvantages, which severely limits the use of the method, so the search for new non-invasive methods for liver pathology is continued [3,20]. A part of patients with steatosis or steatohepatitis are known to have reference values of hepatic transaminases activity, but inflammation and apoptosis continue in the liver tissue, resulting in loss of the liver parenchyma [1,9,20]. For the present, the informative determination of the level of the proinflammatory cytokine IL-6 in patients with NASH, which has a positive strong correlation with the level of hepatic transaminases and blood plasma cholesterol, has been proved [10,13].

Detection of the concentration of CK-18 in the blood plasma is now considered as a promising direction for the diagnosis of transformation of steatosis into steatohepatitis, as well as the determination of the stage of fibrosis (16), which may be an alternative to puncture biopsy, so timely diagnosis and pathogenetically justified therapy promotes good treatment [4,9,13].

The aim of this work was to increase the effectiveness of treatment of patients with familial hypercholesterolemia and non-alcoholic steatohepatitis, by conducting a comprehensive examination and determination of the concentration of IL-6, CK-18 in the blood plasma against the background of personalized hypolipidemic therapy in patients with FHC and NASH at the out- and in-patient stages.

Materials and methods. After a retrospective analysis of 218 case histories, 71 (n = 71) patients, 48±12 years of age, were included in the study, of

whom 50 (46.3 %) were males and 58 (53.7 %) were females.

All patients underwent a comprehensive examination, which included taking of the anamnestic data, physical examination, laboratory (complete blood count, common urine analysis, biochemical studies of the blood serum: hepatic enzymes (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP), bilirubin and its fractions, thymol tests), lipidogram (total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG), atherogenic index, fibrinogen, creatinine phosphokinase), immunological (thyrotropic hormone), fasting blood glucose, prothrombin index), enzyme immunoassay with determination of IL-6 concentration, CK-18 fragments in the blood plasma, instrumental examination (ultrasonography of the liver, elastography of the liver, ECG, echocardiographic examination of the heart).

The patients were divided into three groups by "simple randomization": the first group consisted of n = 35 patients (19 (54 %) women and 16 (43 %) men) having FHC with NASH that received standard lipid-lowering therapy, a SMC-CoA-reductase inhibitor - rosuvastatin "Rosucard" ("Zentiva", Czech Republic) internally, 20 mg / day; the second group consisted of n = 36 patients (20 (55.5%) women and 16 (44.5 %) men) having FHC with NASH who received similar statin therapy with additional administration of the complex hepatoprotector "Hepadif" ("Valartin Pharma", Ukraine/Kazakhstan). The control group consisted of 20 practically healthy individuals.

Verification of pathological conditions and somatic pathology was performed in accordance with the classification ICD -10. The diagnosis of FHC was made on the basis of the clinical guidance of the expert team of familial hypercholesterolemia of the US National Lipid Association "Family hypercholesterolemia: examination, diagnosis and treatment of adults and children" (2015). The diagnosis of NASH was made on the basis of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 of 06.11.2014 and adapted clinical guidelines based on the evidence "Non-alcoholic fatty liver disease" (2014).

All examinations were performed according to the international standards for ethical research and biomaterials taking.

For the purpose of dynamic clinical and laboratory-instrumental monitoring, the patients were offered a schedule of visits on the 45th and 90th days of therapy.

The results obtained were processed using Microsoft Excel (Microsoft corporation, 2018) licensed software and SPSS Statistics 13.0 software package. The difference between the study indices in p <0.05 was considered significant.

Results and Discussion. The analysis of the clinical examination data revealed complaints of the hepatobiliary tract in all patients. The patients of the first group complained of periodic nagging pain in the right hypochondrium $n = 8$ (23 %), sensation of heaviness and discomfort in the right hypochondrium was registered in 32 (91.4 %) patients, loss of appetite in 30 (88 %), general weakness in 32 (83 %) patients. In the second group of patients: pain in the right hypochondrium was noted by 5 (14 %) patients, heaviness and discomfort in the right hypochondrium by 34 patients (97.1 %), rapid fatigue was reported in 33 (91.6 %) patients.

According to ultrasonography and liver elastography in the first group patients liver steatosis of the stage 2 was detected in 21 (60 %) patients, steatosis was of diffuse character in 33 (94.3 %) patients, attenuation of the sound level of the diaphragmatic edge of the liver had 31 (88.6 %) of patients and according to elastography the liver density was up to

5.8 kPa in 28 (80 %) patients. In the second group of patients, steatosis of the stage 2 was detected in 22 (61 %) patients, the majority of patients – 33 (91.7 %) had a diffuse infiltration, the sound level attenuation was detected in 32 (89 %) patients, and according to elastography the liver density was up to 5.8 kPa in 27 (75 %) patients.

During the analysis of the first examination of the biochemical and immunological indices of the blood serum of patients of all groups there was revealed pronounced hypercholesterolemia, increased activity of hepatic transaminases and levels of IL-6, CK-18 in comparison with the control group ($p < 0.01$) (Table 1). The level of TC was 2 times higher than in the control group ($p < 0.01$), the activity of liver enzymes, in particular ALT and AST was three times higher than in the control group ($p < 0.01$), but the activity of GGTP in all investigated groups was at the level of reference values (Table 1).

Table 1

BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL INDICES OF THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH FHC AND NASH AT THE FIRST EXAMINATION

Index	Control group n=20	I group n=35	II group n=36
TC, mmol/l	4,24 ± 0,07	8,61 ± 0,52 *	8,63 ± 0,76 *
VLDL, mmol/l	0,33 ± 0,14	0,7 ± 0,11 *	0,69 ± 0,15 *
LDL, mmol/l	2,83 ± 0,13	5,21 ± 0,2 *	5,39 ± 0,32 *
HDL, mmol/l	1,24 ± 0,09	1,23 ± 0,12 *	1,21 ± 0,16 *
TG, mmol/l	1,05 ± 0,07	1,46 ± 0,16 *	1,16 ± 0,23 *
AC	2,4 ± 0,11	6,05 ± 0,14 *	6,11 ± 0,54 *
ALT, U/l	24,2 ± 2,3	107,5 ± 7,6 *	103,46 ± 5,2 *
AST, U/l	27,05 ± 1,82	97,5 ± 8 *	98,76 ± 3,43 *
GGTp, U/l	48,36 ± 2,4	47,4 ± 3,8	41,05 ± 5,68
IL-6	1,22 ± 0,22	5,0 ± 0,25 *	4,98 ± 0,22 *
CK-18	40,8 ± 7,3	371 ± 14 *	370,4 ± 12,2 *

Note: * - $p < 0.01$ relative to the control group.

On the 45th day of therapy, there was a tendency to decreasing the levels of lipidograms and the activity of liver enzymes indices, but they did not acquire statistical significance.

On the 90th day of hypolipidemic therapy with rosuvastatin the patients of the first group had a slight decrease in the severity of complaints of the hepatobiliary system: 6 (17.1 %) patients complained of periodic nagging pain in the right hypochondrium, heaviness and discomfort had 28 (80 %) patients. On physical examination, 7 (20 %) patients were revealed a distended abdomen and 30 (86 %) patients had liver

enlargement. According to ultrasonography data liver steatosis of the stage 2 had 18 (51.3 %) patients; the sound level attenuation had 30 (85.8 %) patients.

A comparative analysis of the biochemical indices of the first group on the 90th day revealed a significant decrease in LDL by 27.1 % ($p = 0.001$) compared to the initial treatment, but the level of LDL did not reach the target indices and was higher by 31 % compared to the control group. The HDL level on the 90th day of treatment was significantly higher by 44.7 % ($p = 0.001$) compared to the baseline, and the TG level was lower by 17.1 %. The activity of the liver enzymes, in

particular ALT was lower by 17.4 %, AST by 14.3 % when compared with the initial data, but the statistical reliability was not reached. The activity of GGTP was at the level of baseline indices. The concentration of IL-

6 on the 90th day was lower by 13 %, and the level of CK-18 - by 9.4%, but the statistical significance was not obtained (Table 2).

Table 2

BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL INDICES OF GROUP I AND II PATIENTS ON THE 90TH DAY OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY

Index	Control group n=20	I group n=35	II group n=36
TC, mmol/l	4,24 ± 0,07	7,97 ± 0,65 *	5,81 ± 0,74 *#
VLDL, mmol/l	0,33 ± 0,14	0,91 ± 0,11 *	0,47 ± 0,1 * #
LDL, mmol/l	2,83 ± 0,13	4,1 ± 0,23 *	2,53 ± 0,22 * #
HDL, mmol/l	1,24 ± 0,09	1,78 ± 0,11 *	2,14 ± 0,14 *#
TG, mmol/l	1,05 ± 0,07	1,71 ± 0,21 *	0,82 ± 0,11 *#
AC	2,4 ± 0,11	3,48 ± 0,14 *	1,73 ± 0,24 *#
ALT, U/l	24,2 ± 2,3	91,5 ± 10,8 *	44,5 ± 12,4 *#
AST, U/l	27,05 ± 1,82	85,3 ± 4 *	32,3 ± 4,38 *#
GGTp, U/l	48,36 ± 2,4	41,4 ± 4,7	47 ± 7,28
IL-6	1,22 ± 0,22 *	4,42 ± 0,36 *	2,92 ± 0,2 *#
CK-18	40,8 ± 7,3 *	339 ± 25 *	266,5 ± 19 *#

Note: * - p < 0.05 relative to the control group; # - relative to the group I.

The patients of the second group who were additionally prescribed hepatoprotector against the background of statin therapy on the 90th day of therapy, were found to have a more significant reduction in the frequency of complaints: the patients did not complain of periodic, nagging pain, 4 patients (11.1%) had a feeling of heaviness and discomfort in the right hypochondrium, total weakness – 7 (19.4 %) patients. Physical examination showed liver enlargement in 20 (55.6 %) patients, abdominal distension in 4 (11.1 %) patients. Ultrasound examination revealed steatosis in big majority of 1 degree in (55.6 %), the liver density according to elastography was less than 5.8 kPa in 30 (86.1 %) patients.

When conducting a comparative analysis of the data obtained from the biochemical study of the blood serum of the patients in the second group there was revealed a significant decrease in the level of LDL (p = 0.001) compared to the baseline data, by 62 % less than in the first group (p = 0.02). The HDL level was significantly higher by 77 % (p = 0.001) compared to the baseline, by 20.2 % (p = 0.047) when compared to the first group. The activity of hepatic transaminases tended to decrease, so ALT, AST were significantly less (p = 0.001) almost one and a half times including less than the activity of the first group by 94.6 % (p = 0.01). The analysis of these immunological indices revealed a significant decrease of IL-6 by 70.5 % (p =

0.001), and the concentration of CK-18 was lower by 39 % (p = 0.001).

Thus, the use of rosuvastatin monotherapy reliably led to a reduction in LDL levels and an increase in HDL levels, but no target LDL levels were achieved. Regarding the activity of the liver enzymes, there was a tendency for a decrease in the activity and manifestation of the cytolytic syndrome as well as a decrease in the concentration of IL-6 and CK-18, but the indices did not reach reliable significance.

The use of rosuvastatin and complex hepatoprotector resulted in a more pronounced hypolipidemic effect, which was probably due to the action of hepatoprotector components that affected the metabolism of lipids in hepatocytes, had a protective effect on fatty dystrophy of the cells; indirectly affected the reduction of the cholesterol level in the peripheral blood [12,14,16,18]. Complex therapy contributed to a significant decrease in the level of LDL, an increase in the level of HDL; in addition, the target levels of LDL were achieved. A comparative analysis of the liver enzyme activity revealed a significant decrease in ALT and AST activity (p = 0.001) compared to the baseline and significantly lower activity compared to the first group, which had a positive correlation with a decrease in IL-6 concentration (r = 0.52) and CK-18 in the blood plasma (r = 0.53).

It is now established that in patients with steatosis or steatohepatitis the activity of the hepatic enzymes often does not exceed the reference values, but the disease is characterized by minimal inflammation due to apoptosis, during which the utilization of excessive number of apoptotic bodies increases the damage of the liver tissue and contributes to fibrosis formation [4,9,13]. It is believed that inflammation processes are a major factor in the transformation of steatosis into steatohepatitis [8,11,19]. NASH is a diagnosis of "exclusion", so to identify this pathology a comprehensive examination of patients is made [3,20]. Currently, there is no single standard of treatment for patients with NASH, including comorbid pathology, so the determination of IL-6 and CK-18 additional to standard laboratory tests is pathogenetically grounded, non-invasive diagnostic method that can be used to identify the stage of the disease and assessment of the treatment efficacy for the selection of personalized therapy of the patients and improvement of prognosis, disease course and quality of life of the patients with FHC.

Conclusions: 1. Hypolipidemic therapy with rosuvastatin in patients with FHC and NASH resulted in a significant decrease in the level of LDL ($p = 0.001$) and an increase in the level of HDL ($p = 0.001$), but the target levels were not reached. The activity of the liver enzymes had a slight downward tendency and coincided with a decrease in IL-6 by 13 %, and a decrease in CK-18 by 9.4 %, but no statistical reliability was obtained.

2. Complex hypolipidemic therapy with rosuvastatin and hepatoprotector led to a reliable decrease in the level of LDL and an increase in the level of HDL ($p = 0.001$), reaching the target levels of LDL. The activity of the liver enzymes was significantly lower compared to the baseline and the first group data ($p = 0.01$). IL-6 and CK-18 concentrations were reliably lower than the baseline and had a strong, positive correlation with indices of the liver enzyme activity ($r = 0.51$ for IL-6, $r = 0.53$ for CK-18).

3. In addition to the standard laboratory tests, the determination of proinflammatory IL-6 and CK-18 fragments should be used to evaluate the morpho-functional status of the liver and to select further tactics for the treatment of patients with FHC and NASH.

Further studies should be directed at the study of indices of proinflammatory cytokines and CK-18 fragments to determine the effectiveness of long-term complex hypolipidemic therapy, to evaluate the duration of effects after therapy, and to investigate the remote results of lipolipidemic treatment of familial hypercholesterolemia.

References:

1. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року / М. К. Хобзей, Н. В. Харченко, О. М. Ліщина [та ін.] // 2014. [інтернет]. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_YKPMND_NSTPT.pdf.

2. Маевская МВ, Морозова МА. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Гепатол. 2016;26(4):55-61.

3. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Косивцова МА, Тыщенко ИА. Неалкогольная жировая болезнь печени, как мультисистемное заболевание. Вестник ВолГМУ. 2016;2(58):8-14.

4. Bratovka K, Nikolova S, Merdzhanova A, Stoyanov GS, Dimitrova E, Kashlov et al. Association between serum CK-18 levels and the degree of liver damage in fructose-induced metabolic syndrome. *Metab. Syndr. Relat Disord. Sep.* 2018;16(7):350-7.

5. Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study / L. Klosiewicz-Latoszek, B. Cybulska, J. Bialobreska-Paluszkiwicz et al // *Arch. Med. Sci.* 2018;14(5):962 - 970.

6. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias / Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Russ. J. Cardiol.* 2017;5(145):P. 7 - 77.

7. Gidding SS, Champagne MA, Ferranti SD, Defesche J, Matthew K, Ito MK et al The agenda for Familial Hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* . Dec. 2015;132(22):2167 - 92p. doi:10.1161/CIR.000000000000029.

8. Hirsova P, Ibrahim SH, Gores GJ, Malhi M. Lipotoxic lethal and sublethal stress signaling in hepatocytes: relevance to NASH pathogenesis. *J. Lipid Res.* 2016. Oct;57(10):1758-70 p. doi: 10.1194/jlr.R066357.

9. Kanda T, Matsuoka S, Yamazaki M, Shibata T, Nirei K, Takahashi H et al. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2018. Jul;24(25):2661-72 p. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2661.

10. Kim EJ, Kim BH, Seo HS, Lee YJ, Kim HH, Son HH et al. Cholesterol-induced non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis aggravated by systemic inflammation. *PloS One.* Jun. 2014;9(6):e97841. doi: 10.1371/journal.pone.0097841. eCollection 2014.

11. Knottnerus FJG, Bleeker JC, Wust RCI, Ferdinandusse S, IJst L, Wijburg FA et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev endocor Metab Diord.* Mar 2018;19(1):93-106p. doi: 10.1007/s11154-018-9448-1.

12. Liang X, He Q, Zhao Q. Effect of statins on LDL Reduction and liver safety: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res Int.* Mar 2018;5:7092414 doi:10.1155/2018/7092414

13. Mandelia C, Collyer E, Mansoor S, Lopez S, Lappe S, Nobili V et al. Plasma cytochrome c18 level as a novel biomarker for liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Nutr.* Aug. 2016;63(12):181-7p. doi: 10.1097/MPG.0000000000001136.

14. Naseem S, Hussain T, Manzoor S. Interleukin-6: a promising cytokine to support liver

regeneration and adaptive immunity in liver pathologies. Cytokine Growth factor Rev. Feb. 2018;39:36-45p. doi: 19.1016/j.cytogfr.2018.01.002

15. Sullivan EM, Pennington ER, Green WD, Beck MA, Brown DA, Shaikh SR. Mechanisms by which dietary fatty acids regulate mitochondrial structure-function in health and disease. Adv.Nutr. May. 2018;9(3):247-62p. doi: 10.1093/advances/nmy007

16. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. J Hepatol. June.2016:64(6):1403-15p. doi:10.1016/j.hep.2016/02.004

17. Tajiri K, Futsukaichi Y, Kobayashi S, Yasumura S, Takahara T, Minemura M et al. L-carnitine for the treatment of over hepatic

encephalopathy in patients with advanced liver cirrhosis.J.Nutr. Sci. Vitaminol. 2018;64(5):321-28p. doi: 10.3177/jnsv.64.321.

18. Thota RN, Ferguson JJA, Abbott KA, Dias CB, Garg ML. Science behind the cardio-metabolic benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: biochemical effects vs. clinical outcomes.Food Funct.Jul. 2018;9(7):3576-96p. doi: 10.1039/c8fo00348c.

19. Wang HH, Garruti G, Liu M, Porthincasa D, Wang DQ. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport. Ann Hepatol. Nov. 2017:16(Suppl. 1: s3-105.); s27-s.42p. doi:10.5604/01.3001.0010.5495.

20. WGO Global Guidelines NAFLD/NASH, (2012), 32 P.

Mazur I. P., Doctor of medicine

Khlyebas S. V.,

Bakshutova N. O.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

CLINICAL EFFICACY OF THE TREATMENT OF CHRONIC GRANULOMATOUS PERIODONTITIS USING A DRUG COMPOSITION BASED ON 2% CHLORHEXIDINE

Мазур І. П., д. мед. н.

Хлебас С. В., Бакуштова Н. О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ПЕРІОДОНТИТУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ 2% ХЛОРГЕКСИДИНУ.

Abstract . Background. In Ukraine, according to the results of a statistical analysis of dental care, the proportion of treated teeth with complicated caries in relation to all treated teeth in healthcare facilities of all forms of ownership is increasing, and the number of complaints about chronic periodontitis is increasing. The insufficiently high efficiency of treatment of infectious and inflammatory processes in the periapical tissues, an increase in the frequency of destructive forms of periodontitis necessitates the search for new and effective treatment methods.

Objective. To study the effectiveness of the use of the developed drug composition based on 2 % chlorhexidine during endodontic treatment in patients with chronic granulomatous periodontitis.

Materials and Methods. A clinical and radiological study of the effectiveness of treatment of 32 patients with chronic granulomatous periodontitis was carried out. Patients of the main study group included a drug composition in the treatment protocol that contains 2 % chlorhexidine (administered for 3 days) under an airtight light-curing bandage. Patients in the control group were treated with calcium hydroxide (administered for 7 days) under an air-tight light-curing bandage. The effectiveness of treatment was evaluated on the basis of clinical and radiological data before treatment, after treatment, after 6 and 12 months.

Results. According to the results of a comparative clinical and radiological study, it was proved that the use of a drug composition based on 2% chlorhexidine in patients with chronic granulomatous periodontitis is highly effective ($p < 0.001$). According to the results of X-ray observation, a reduction in the focus of the infectious and inflammatory process in the periapical tissues, a decrease in the destruction area in the periapical area after 12 months in the main group by 97.3 % (from $3.31 \pm 0.10 \text{ mm}^2$ to $0.09 \pm 0.06 \text{ mm}^2$) ($p < 0.001$) in comparison with the control group (area reduction by 88.8%: from $3.34 \pm 0.11 \text{ mm}^2$ to $0.64 \pm 0.024 \text{ mm}^2$) ($p < 0.001$). Complications or allergic reactions during treatment and during the observation period, cases of exacerbation of the process or relapse of the disease were not registered, which indicates the safety of the drug composition based on 2 % chlorhexidine.

Conclusion. Based on the obtained clinical and radiological research results, it is possible to confirm the effectiveness and feasibility of using a drug composition based on 2 % chlorhexidine in the treatment of patients with chronic granulomatous periodontitis. The high clinical effectiveness of the proposed method of treatment is due to the prolonged antibacterial effect of chlorhexidine on the root canal system, a decrease in inflammatory processes in the periapical tissues, which positively contributes to the process of reparative regeneration of bone tissue in the area of the apex of the root of the tooth, and also increases the efficiency and reduces the time of endodontic treatment, while reducing financial expenses.

Резюме. Актуальність. В Україні за результатами статистичного аналізу стоматологічної допомоги підвищується питома вага пролікованих зубів з ускладненим карієсом до всіх пролікованих зубів в закладах охорони здоров'я усіх форм власності, збільшується кількість звернень з приводу хронічних періодонтитів. Недостатньо висока ефективність лікування інфекційно-запальних процесів в периапікальних тканинах, збільшення частоти деструктивних форм періодонтитів зумовлює необхідність пошуку нових та ефективних методів лікування.

Мета. Вивчити ефективність застосування розробленої нами медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину при проведенні ендодонтичного лікування у пацієнтів з хронічним гранулематозним періодонтитом.

Матеріали та методи. Проведено клініко-рентгенологічне дослідження ефективності лікування 32 хворих із хронічним гранулематозним періодонтитом. Пацієнтам основної групи дослідження в протокол лікування включали медикаментозну композицію, що містить 2 % хлоргексидину під герметичну світлополімеризовану пов'язку. Пацієнтам контрольної групи проводили лікування з гідроокисом кальцію під герметичну світлополімеризовану пов'язку. Ефективність лікування оцінювали на підставі клінічних і рентгенологічних даних до лікування, після проведеного лікування, через 6 та 12 місяців.

Результати досліджень. За результатами порівняльного клініко-рентгенологічного дослідження доведено високу ефективність застосування медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину у хворих із хронічним гранулематозним періодонтитом, ($p < 0,001$). За результатами рентгенологічного спостереження зареєстровано редукцію вогнища інфекційно-запального процесу в периапікальних тканинах, вірогідне зменшення площі деструкції в периапікальній ділянці через 12 місяців в основній групі на 97,3 % (з $3,31 \pm 0,10 \text{ мм}^2$ до $0,09 \pm 0,06 \text{ мм}^2$) ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю (редукція площі на 88,8%: з $3,34 \pm 0,11 \text{ мм}^2$ до $0,64 \pm 0,024 \text{ мм}^2$, $p < 0,001$). Ускладнень чи алергічних реакцій під час лікування та в період спостережень, випадків загострення процесу чи рецидивів захворювання не зареєстровано, що свідчить про безпечність медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину.

Висновки. На підставі отриманих клініко-рентгенологічних результатів дослідження можна стверджувати про ефективність та доцільність застосування медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину при проведенні лікування пацієнтів з хронічним гранулематозним періодонтитом. Висока клінічна ефективність запропонованого методу лікування зумовлена пролонгованою антибактеріальною дією хлоргексидину на систему корневих каналів, зменшенням запальних процесів в периапікальних тканинах, що позитивно сприяє процесу репаративної регенерації кісткової тканини в ділянці верхівки кореня, а також підвищує ефективність та скорочує терміни ендодонтичного лікування, при цьому зменшуючи фінансові затрати.

Key words: chronic granulomatous periodontitis, medication root canal 2 % chlorhexidine, endodontic treatment.

Ключові слова: хронічний гранулематозний періодонтит, медикаментозна обробка корневих каналів 2 % хлоргексидину, ендодонтичне лікування.

Вступ. В Україні за результатами статистичного аналізу стоматологічної допомоги за останнє десятиріччя підвищується питома вага пролікованих зубів з ускладненим карієсом до всіх пролікованих зубів в закладах охорони здоров'я усіх форм власності, збільшується кількість звернень українців з приводу хронічних періодонтитів [1]. Кожному четвертому пацієнту, що звертається з приводу лікування зубів до стоматологів державних закладів охорони здоров'я, необхідно було проведення ендодонтичного лікування: питома вага лікування ускладненого карієсу до всіх пролікованих зубів становила у 2008 році 22,1 %, у 2012 р. – 22,9 %, а у 2017 році – 24,2 %. У приватних стоматологічних закладах кожний третій пацієнт звертається з приводу ускладненого карієсу і цей показник коливається в межах 31 %. Негативна тенденція до збільшення ускладненого карієсу спостерігається і у дітей: підвищення питомої ваги ускладненого карієсу до всіх пролікованих зубів становило у 2008 р. – 16,8 %, у 2012 році – 18,4 %, а у 2017р. – 21 % [1]. Значно знижує якість ендодонтичного лікування, а відповідно, підвищує ризик виникнення ускладнень в периапікальній ділянці використання лікарями застарілих методів лікування,

неефективних засобів медикаментозної обробки та деконтамінації системи корневих каналів [2, 3]

Інфекційно-запальні процеси в пульпі та в периапікальних тканинах, які виникають внаслідок ускладнення карієсу, займають третє місце серед стоматологічних захворювань у населення України [4] та є основною причиною ранньої втрати зубів [5].

Від якісної та ефективної деконтамінації системи корневих каналів залежить успіх проведеного ендодонтичного лікування, адже при потрапленні в систему корневих каналів та периапікальні тканини мікроорганізми утворюють біоплівку [6, 7], яка складається із аеробів та анаеробів. Зазвичай матрикс мікробної біоплівки займає 85% біофільму та лише на 20% складається із органічної та неорганічної частини, а 80% із води. Мікроорганізми в біоплівці в 1000-1500 раз стійкіші до антимікробних засобів, ніж в планктонній формі [7]. При певних умовах внутрішньоканальна інфекція може поширюватись за верхівку кореня та викликати периапікальні ураження. Найпоширеніший мікроорганізм, який виявляють при вторинному інфікуванні корневих каналів є *Enterococcus faecalis* (грампозитивний факультативний анаероб) (77 %) [8]. Хоча

Enterococcus faecalis є складовою нормальної мікрофлори людини, саме з ним пов'язують неефективність ендодонтичного лікування [9]. Він може виживати в екстремальних умовах та переважно його висівають при верхівкових періодонтитах [10].

І хоча в арсеналі лікаря-стоматолога є достатня кількість засобів для медикаментозної обробки корневих каналів, все ж найчастіше застосовуються препарати гіпохлориту натрію та хлоргексидину. Для органічних сполук та ліпідів гіпохлорит натрію діє як розчинник, він проокислює деградацію жирних кислот до солей жирних кислот (мила) та гліцерину (алкоголю) за допомогою реакції омилення, чим зменшує поверхневий натяг. Також гіпохлорит натрію здатний піддавати амінокислоти реакції нейтралізації, в результаті чого утворюються вода та сіль. Аналогічно, як розчинник, у присутності органічних тканин діє гіпохлоритна кислота (HOCl) і виділяє хлор, який є сильним оксидантом, володіє антимікробною дією та здатний пригнічувати бактеріальні ферменти, що призводить до необоротного окислення сульфгідрильної (-SH) групи, без якої не можуть функціонувати бактеріальні ферменти [11]. Але, гіпохлорит натрію не діє на неорганічну складову кореневого каналу і не в змозі видаляти змазаний шар, тому його рекомендують застосовувати разом із кислотою, наприклад, етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) [12].

Хлоргексидин також використовують в ендодонтії, як медикаментозний засіб для проведення іригації інфікованих корневих каналів [13, 14]. Проведені дослідження продемонстрували більш високу антибактеріальну дію хлоргексидину проти *Enterococcus faecalis* в дентинних каналцях, порівняно з гідроксидом кальцію [15, 14]. Martinho F. C. із співавторами досліджували ефективність дії гідроксиду кальцію, хлоргексидину та їх поєднання на мікрофлору корневих каналів і їх токсини та на прозапальні цитокіни впродовж 7 та 14 днів. Виявили, що вони однаково зменшували кількість бактерій та прозапальних цитокінів. Однак, застосування лише хлоргексидину мало найменшу ефективність зменшення ендотоксинів, а зменшення ним прозапальних цитокінів на сьомий день була достовірно нижчою, ніж на 14 день [16]. Carbajal M.J.B. в своїх дослідженнях продемонстрував ефективність хлоргексидину проти *E. faecalis* та *S. albicans* [17]. Delgado RJ із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що гідроксид кальцію та 2% хлоргексидиновий гель володіють антимікробною активністю проти *Enterococcus faecalis*. Однак, протимікробна активність хлоргексидину була набагато вищою, ніж у гідроксиду кальцію [18].

Продовжується пошук ефективних засобів для деконтамінації і стерилізації системи корневих каналів для лікування хронічних деструктивних періодонтитів, які володіють високим ступенем антибактеріальної дії та відповідають всім вимогам до іригантів [19].

Метою дослідження. Вивчити ефективність застосування розробленої нами медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину при проведенні ендодонтичного лікування у пацієнтів з хронічним гранулематозним періодонтитом.

Матеріали та методи дослідження. Для вивчення ефективності лікування при застосуванні розробленої нами медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину впродовж 2013 – 2016 років в Інституті стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика проводились клінічні та рентгенологічні дослідження, до яких залучено 32 особи із хронічним гранулематозним періодонтитом однокорневих зубів верхньої та нижньої щелепи (різці, ікла, премолари (окрім перших премоларів верхньої щелепи), середній вік, яких склав $34,10 \pm 9,185$ років. Із них жінок було 19 осіб, а чоловіків – 13 осіб. Рандомізованим методом пацієнтів було розподілено на дві групи: основну і контрольну. До основної групи ввійшло 15 пацієнтів, середній вік, яких склав $34,20 \pm 10,02$ років, а до контрольної групи – 17 пацієнтів, середній вік, яких склав $34,00 \pm 8,35$ років. Всім пацієнтам проводили індексну оцінку стану порожнини рота, клінічні та рентгенологічні методи обстеження. Індексну оцінку стану порожнини рота оцінювали за допомогою визначення індексу гігієни Грін-Вермільйона, папілярно-маргінально-альвеолярного індексу та проводили визначення індексу КПВ (кількості зубів із карієсом, пломбованих та видалених зубів).

Для пацієнтів двох груп проводились клінічні методи дослідження, які включали: збір анамнезу життя та захворювання, характер больових відчуттів, оцінку стану твердих та м'яких тканин в зоні ураження (почервоніння, набряк в ділянці проєкції апексу), пальпацію по перехідній складці та перкусію причинного зуба. Рентгенологічне дослідження включало проведення прицільних периапікальних знімків, а при необхідності отримання більш об'ємної інформації – комп'ютерної томографії. Стан периапікальних тканин оцінювали на рентгеновських знімках. Периапікальний індекс (PAI) за модифікацією А. М. Соловйової визначали шляхом підрахунку кількості балів в залежності від ступеня деструкції периапікальних тканин [20]. Дудій П. Ф. запропонував методику для визначення площі дефекту периапікального ураження: оцінку площі вогнища ураження в периапікальних тканинах проводили за стандартною формулою визначення площі неправильного кола $S = \pi x A x B$, де А – радіус найменшого діаметру, В – радіус найбільшого діаметру вогнища ураження, $\pi = 3,14$ [21]. Клінічні та рентгенологічні методи дослідження пацієнтам проводили до лікування та після лікування через 6 і 12 місяців.

Протокол ендодонтичного лікування. Пацієнтам двох груп проводили лікування згідно протоколів наказу № 566 від 23 листопада 2004 року МОЗ України. Пацієнтам основної групи проводили інструментальну обробку та іригацію кореневого каналу 3 % розчином гіпохлориту

натрію, який активували ультразвуком, промивали стерильною водою і просушували канал паперовими штифтами, після чого вводили на 3 доби медикаментозну композицію на основі 2 % хлоргексидину, а порожнину зуба герметично закривали світлополімеризованою пов'язкою. Пацієнтам контрольної групи після інструментальної та медикаментозної обробки кореневого каналу (3 % розчин гіпохлориту натрію, активований ультразвуком) просушували його паперовими штифтами та на 7 діб вносили препарат із гідроокисом кальцію, порожнину зуба закривали герметичною світлополімеризованою пов'язкою. Пацієнтам основної групи через 3 доби знімали тимчасову захисну герметичну пов'язку і промивали кореневий канал спочатку стерильною водою, а потім 3 % розчином гіпохлориту натрію, знову стерильною водою та просушували паперовими штифтами, постійну obturaцію проводили по методиці холодної латеральної конденсації. Пацієнтам контрольної групи через 7 діб із кореневого каналу механічно вилучали препарат із гідроокисом кальцію, промивали кореневий канал спочатку 10 % розчином лимонної кислоти, який активували ультразвуком, потім 3 % розчином гіпохлориту натрію з пасивною ультразвуковою активацією, стерильною водою та просушували паперовими штифтами; постійну obturaцію також проводили по методиці холодної латеральної конденсації. Пацієнтам обох груп проводили рентгенологічний контроль якості obturaції. Враховуючи, що проліковані зуби знаходяться в естетично значимій зоні, коронкову частину зуба відновлювали по показанням або фотополімерним матеріалом (виконуючи реставрацію в адгезивній техніці), або ортопедичною конструкцією (безметалевою або металокерамічною коронкою). Спосіб та термін постендодонтичного відновлення були індивідуальними і залежали від початкової клінічної ситуації. В випадках, коли були показання для відтермінування реставрації, порожнина зуба герметично закривалась фотополімеризованою пов'язкою. Ефективність лікування оцінювали на підставі клінічних і рентгенологічних даних відразу після проведеного лікування, через 6 та 12 місяців.

Обробка та аналіз даних проводилися за допомогою прикладного статистичного пакету «IBM SPSS Statistics 20» (trial version). Нормальність вибірки перевіряли за допомогою одновибіркового критерію Колмогорова-Смірнова.

Вік пацієнтів та площа периапікального дефекту представлено у вигляді $M \pm SD$. Індекс PAI представлений у вигляді $M \pm SEM$. Кількісні значення, які мали не нормальний розподіл були представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху ($Me(IQR)$). Порівняння двох груп, які мали ненормальний розподіл проводили за допомогою Т-критерію Стьюдента, а тих, які мали не нормальний розподіл за допомогою критерію Манна-Уїтні. Порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона. Статистично

значущою вважали різницю параметрів при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

В групах дослідження вивчали клінічний стан порожнини рота, а саме стан гігієни, запальні процеси в тканинах пародонта та індекс КРВ, що демонструє кількість каріозних, пломбованих та видалених зубів. Оцінка гігієнічного стану порожнини рота продемонструвала відсутність достовірної різниці ($p=0.478$) індексу гігієни порожнини рота між основною (1.16[0.99, 1.99] балів) та контрольною (1.49[0.99, 1.74] балів) групами. За результатами аналізу інтенсивності запальних процесів в тканинах пародонта не було виявлено достовірної різниці ($p=0.526$) рівня індексу РМА між пацієнтами основної (16.60[9.20, 27.95] балів) та контрольної (15.00[6.70, 27.50] балів) груп. Також не було виявлено достовірної різниці індексу КПУ ($p=0.97$) між пацієнтами основної (16.00[13.00, 18.00] одиниць) та контрольної (16.00[12.50, 19.00] одиниць) груп.

За результатами рентгенологічного спостереження зареєстровано редукцію вогнища інфекційно-запального процесу в периапікальних тканинах у хворих з хронічним гранулюючим періодонтитом після проведеного ендодонтичного лікування. Зареєстровано вірогідне зменшення показника індексу PAI через 6 та 12 місяців після проведеного лікування у пацієнтів як основної групи (до лікування $4,33 \pm 0,13$ балів, через 6 місяців $2,47 \pm 0,24$ балів, через 12 місяців $0,47 \pm 0,19$ балу, $p < 0,001$), та і у пацієнтів групи контролю (до лікування $4,24 \pm 0,14$ балів, через 6 місяців $2,49 \pm 0,24$ балів, через 12 місяців $0,59 \pm 0,23$ балів, $p < 0,001$). Порівняльний аналіз ефективності двох методів лікування продемонстрував нижчі показники індексу PAI на 20,3 % в групі дослідження із застосуванням 2 % хлоргексидину порівняно з гідроокисом кальцію, але отримані результати були не достовірні ($p=0,686$).

Рентгеноморфометричними методами аналізу вивчали зміни площі дефекту периапікального ураження у хворих з хронічним гранулюючим періодонтитом. Виявлено вірогідні рентгенологічні зміни площі дефекту периапікального ураження у хворих з хронічним гранулюючим періодонтитом через 6 та 12 місяців після проведеного лікування у двох групах порівняння, хоча на початку лікування не було достовірної різниці ($p=0,816$) між групами спостереження (табл. 1, рис. 1). Площа деструкції в периапікальній ділянці через 12 місяців зменшилася на 97,3 % в основній групі (з $3,31 \pm 0,10$ мм² до $0,09 \pm 0,06$ мм²) ($p < 0,001$) та на 88,8 % в контрольній групі (з $3,34 \pm 0,11$ мм² до $0,64 \pm 0,024$ мм²) ($p < 0,001$). За результатами порівняльного клініко-рентгенологічного дослідження доведено високу ефективність застосування композиції на основі 2 % хлоргексидину для медикаментозної обробки системи корневих каналів у хворих із хронічним гранулематозним періодонтитом, достовірне зменшення площі периапікальних уражень, порівняно із пацієнтами контрольної групи ($p < 0,001$).

Слід зазначити, що більшість лікарів при проведенні ендодонтичного лікування періодонтитів для тимчасової obturaції корневих каналів застосовують препарати на основі гідроокису кальцію, але не завжди мають можливість перед проведенням постійної obturaції якісно очистити від нього стінки кореневого каналу хімічним та фізичним способами, застосовуючи розчини кислоти (наприклад, лимонної) разом із спеціальними ендодонтичними (NaviTip Fx29GA, Ultradent) та ультразвуковими насадками (EndoChak E1, Woodpecker), а це погіршує результати ендодонтичного лікування в віддалені терміни.

Як альтернативу, можна запропонувати більш ефективну медикаментозну композицію на основі 2 % хлоргексидину, яка володіє пролонгованою антимікробною активністю проти резидуальної мікрофлори, сприяє зменшенню прозапальних цитокінів і спричинює остеотропну дію на тканини

періодонту. Також, потрібно взяти до уваги, що дана медикаментозна композиція легко вимивається із кореневого каналу стерильною водою, а це не потребує додаткових фінансових затрат. Скорочення термінів лікування теж має велике значення: препарати з гідроокисом кальцію вводять мінімум на 7 діб, а медикаментозну композицію на основі 2 % хлоргексидину – на 3 доби.

При проведенні клініко-рентгенологічних досліджень ефективності застосування 2 % хлоргексидину для медикаментозної обробки корневих каналів не було зареєстровано ускладнень чи алергічних реакцій під час лікування та в період спостережень. Випадків загострення процесу чи рецидивів захворювання не відмічалось, що свідчить не тільки про ефективність, а й безпечність запропонованої медикаментозної композиції.

Таблиця 1

РІВЕНЬ РАІ ТА ПЛОЩІ ПЕРИАПІКАЛЬНОГО ДЕФЕКТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГРАНУЛЕМАТОЗНИМ ПЕРІОДОНТИТОМ ДО ЛІКУВАННЯ, ЧЕРЕЗ 6 ТА 12 МІСЯЦІВ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ПО ГРУПАХ

№	Показники	Основна група	Контрольна група	Р
1	РАІ до лікування, бали	4.33±0,13	4.24±0,14	0,528
	РАІ через 6 місяців після лікування, бали	2.47±0,24	2.49±0,24	0,991
	РАІ через 12 місяців після лікування, бали	0,47±0,19	0,59±0,23	0,686
2	Площа периапікального дефекту до лікування, мм ²	3,31±0,10	3,34±0,11	0,816
	Площа периапікального дефекту через 6 місяців після лікування, мм ²	0,46±0,15	0,98±0,32	<0,005*
	Площа периапікального дефекту через 12 місяців після лікування, мм ²	0,09±0,06	0,64±0,024	<0,001*

Примітка: * – достовірна різниця між групами.

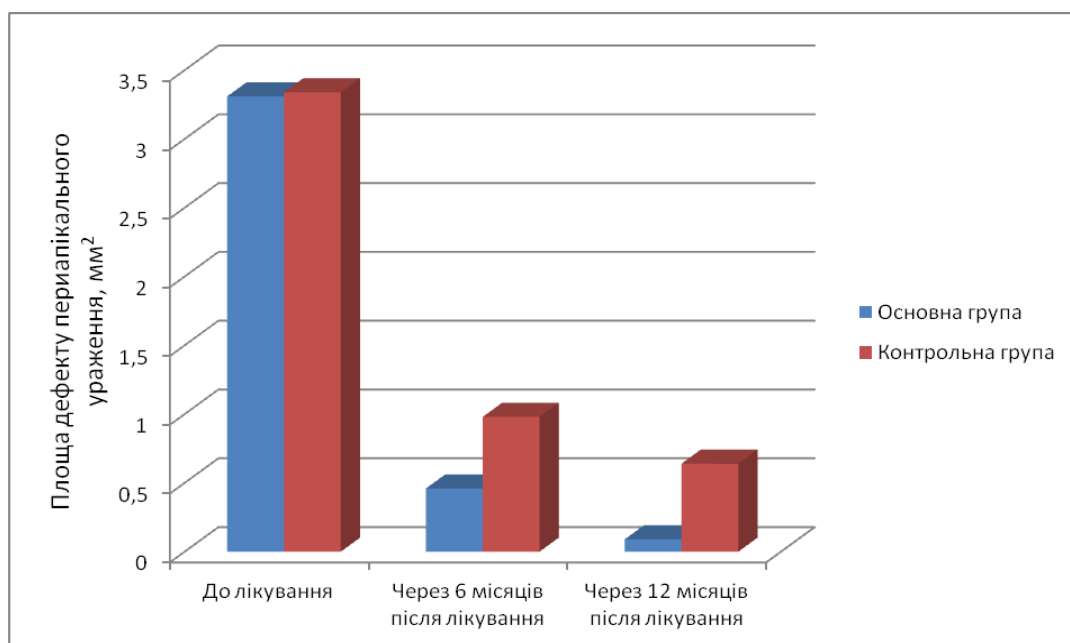


Рис.1 Площа дефекту периапікального ураження у хворих з хронічним гранулематозним періодонтитом.

Отже, результатами проведених клініко-рентгенологічних досліджень підтверджено доцільність застосування медикаментозної

композиції 2% хлоргексидину в лікуванні хворих із деструктивними формами періодонтитів. Мікрофлора проявляє більш високу чутливість до

хлоргексидину, що забезпечує ефективну деконтамінацію корневих каналів і в цілому сприяє підвищенню ефективності лікування, покращує репаративну регенерація в периапікальних тканинах. Запропонована методика введення медикаментозної композиції 2% хлоргексидину в кореневі канали хворим із хронічним гранулематозним періодонтитом скорочує терміни лікування, зменшує фінансові затрати на лікування.

Висновок. Таким чином, на підставі отриманих клініко-рентгенологічних результатів дослідження доведено високу ефективність застосування медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину при проведенні ендодонтичного лікування пацієнтів з хронічним гранулематозним періодонтитом. За результатами порівняльного клініко-рентгенологічного дослідження зареєстровано достовірно кращі результати лікування в групі пацієнтів, котрим для медикаментозної обробки корневих каналів використовували хлоргексидин: площа деструкції в периапікальній ділянці через 12 місяців зменшилася на 97,3 % в основній групі та на 88,8 % в контрольній групі ($p < 0,001$). Висока клінічна ефективність запропонованого методу лікування зумовлена пролонгованою антибактеріальною дією хлоргексидину на систему корневих каналів, зменшенням запальних процесів в периапікальних тканинах, що позитивно сприяє процесу репаративної регенерації кісткової тканини в ділянці верхівки кореня.

На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що доцільно застосовувати при проведенні лікування пацієнтів з хронічним гранулематозним періодонтитом розроблену нами медикаментозну композицію на основі 2 % хлоргексидину для прискорення процесу репаративної регенерації кісткової тканини в ділянці верхівки кореня, а також підвищення ефективності та скорочення термінів ендодонтичного лікування, при цьому зменшуючи фінансові затрати.

Список літератури

1. Вороненко Ю. В. Стоматологічна допомога в Україні: основні показники діяльності за 2008 – 2018 роки: довідник / Вороненко Ю. В., Павленко О. В., Мазур І. П. – Кропивницький: Поліум. – 2018. – 212 с.
2. Скібіцька О. О. Результати анонімного анкетування стоматологів України з розділу ендодонтії / О. О. Скібіцька, Д. Ф. Хеннаві, М. О. Крунич // Современная стоматология. – 2018. – № 3 (92). – С. 22–25.
3. Мазур І. П. Обґрунтування вибору методу тривимірної отбуратції корневих каналів в залежності від методу активації іригаційного розчину на етапі очистки і дезінфекції / І. П. Мазур, І. Г. Чайковський // Інновації в стоматології. – 2014. – № 4. – С. 42–48.
4. Борисова И. В. Результаты лечения деструктивных форм периодонтита с применением

кальцийсодержащих материалов и профилактика осложненной в отдаленные сроки наблюдения / И. В. Борисова, С. В. Черкашина // Современная стоматология. – 2010. – № 5. – С. 18-21.

5. Батіг В. М. Ефективність лікування хронічного періодонтиту з використанням депофорезу / В. М. Батіг, О. В. Іваніцька, А. В. Борисенко, О. В. Линовицька // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 16-20.

6. Narayanan L. Endodontic microbiology / L. Lakshmi Narayanan, C. Vaishnavi // J. Conserv Dent – 2010. – Vol. 13. – Issue : 4. – P. 233-239.

7. Mohammadi Z. Antimicrobial activity of calcium hydroxide in endodontics: a review / Mohammadi Z., Shalavi S., Yazdizadeh M. // Chonnam Med J. – 2012. – Vol. 48(3). – P. 133-40.

8. Harpreet Singh. A Comparative Evaluation of Antibacterial Efficacy of 'Activ Points' And 'Combi Points' as Intra-Canal Medicaments against *Enterococcus faecalis*: An Ex Vivo Study / Harpreet Singh // Oral health and dental management. – 2014. – Vol. 13(3). – P. 610-3.

9. Потапчук А. М. Використання лазерного випромінювання для дезінфекції корневих каналів, інфікованих *Enterococcus faecalis*: стадія in vitro / А. М. Потапчук, Ю. В. Рак, Н. І. Мельничук, О. Й. Миня // Новини стоматології. – 2015. – № 1 (82). – С. 48-52.

10. Borzini L. Root Canal Irrigation: Chemical Agents and Plant Extracts Against *Enterococcus faecalis* / Letizia Borzini, Roberta Condò, Pedro De Dominicis, Adriano Casaglia, Loredana Cerroni // Open Dent J. – 2016. – Vol. 10. – P. 692–703.

11. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth / R. Holland, Gomes JE Filho, Cintra LTA, Queiroz ÍOA, Estrela C. // J Appl Oral Sci. – 2017. – Vol. 25(5). – P. 465–476

12. Effect of ethylenediaminetetraacetic acid and sodium hypochlorite irrigation on *Enterococcus faecalis* biofilm colonization in young and old human root canal dentin: In vitro study / H. O. Ozdemir, H. D. Buzoglu, S. Calt [et al.] // J. Endod. – 2010. – Vol. 36. – P. 842–846.

13. Chlorhexidine in endodontics / B. P. Gomes, M. E. Vianna, A. A. Zaia [et al.] // Braz Dent J. – 2013. – Vol. 24(2). – P. 89-102.

14. Ghabraei S. Comparison of Antimicrobial Effects of Triple Antibiotic Paste and Calcium Hydroxide Mixed with 2 % Chlorhexidine as Intracanal Medicaments Against *Enterococcus faecalis* Biofilm / S. Ghabraei, B. Bolhari, M. M. Sabbagh, M. S. Afshar // J Dent (Tehran). – 2018. – Vol. 15(3). – P. 151-160.

15. Almyroudi A. The effectiveness of various disinfectants used as endodontic intracanal medications: An in vitro study / A. Almyroudi, D. Mackenzie, S. McHugh, W. P. Saunders // J Endod. – 2002. – Vol. 28. – P. 163-167.

16. Clinical comparison of the effectiveness of 7- and 14-day intracanal medications in root canal disinfection and inflammatory cytokines / F. C. Martinho, C. C. Gomes, G. G. Nascimento [et al.] // Clin Oral Investig. – 2018. – Vol. 22(1). – P. 523-530.

17. Carbajal M.J.B. Antimicrobial effects of calcium hydroxide, chlorhexidine, and propolis on *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* / Carbajal M.J.B. // J Invest Clin Dent. – 2014. – Vol. 5(3). – P. 194-200.

18. Antimicrobial effects of calcium hydroxide and chlorhexidine on *Enterococcus faecalis* / R.J. Delgado, T.H. Gasparoto, C.R. Sipert [et al.] // J Endod. – 2010. – Vol. 36(8). – P. 1389-93.

19. Rôças I.N. In vivo antimicrobial effects of endodontic treatment procedures as assessed by molecular microbiologic techniques / I.N. Rôças, J.F. Jr. Siqueira // J Endod. – 2011. – Vol. 37(3). – P. 304–310.

20. Соловьева А. М. Применение модифицированного периапикального индекса РАІ для оценки результатов эндодонтического лечения постоянных зубов с незавершенным формированием корней / А. М. Соловьева // Пародонтология. – 1999. – № 3 (13). – С. 48-50.

21. Дудій П. Ф. Способи рентгенологічної діагностики репаративних процесів періапикальних тканин після лікування верхівкових періодонтитів / П.Ф. Дудій // Променева діагностика, променева терапія. – 2012. – № 2-3. – С. 18–22.

Moskovko G.S.

MD, PhD, Clinical Associate Professor, head of Department of Neurology and Neurosurgery FPE, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Nikitichuk Ya. V.

Post-graduate Student of Department of Neurology and Neurosurgery FPE, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Kostiuchenko A.V.

MD, PhD, Clinical Associate Professor of Neurology Department, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Titarenko N.V.

MD, PhD, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

RESEARCH OF DEPENDANCE OF LOW BACK PAIN FROM THE DEGREE OF THE EXPRESSION OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE INTERVERTEBRAL DISCS

Московко Г.С.

к.мед.н., доцент, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

Нікітчук Я.В.

аспірант кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

Костюченко А.В.

к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

Титаренко Н.В.

к.мед.н., асистент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВОМУ ВІДДІЛІ ХРЕБТА ВІД СТУПЕНЯ ВИРАЖЕНОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ

Summary. Introduction. Pain in the lumbar-sacral part of spine due to degenerative-dystrophic changes is one of the main causes of disability in the developed world and consume a large amount of health and social resources.

Purpose of the study is to analyze the dependence of the pain syndrome on the severity of morphological changes of the intervertebral discs in the lumbosacral spine and to determine the predictors of insufficient effectiveness of conservative treatment.

Materials and methods. The study included 228 (85 males, 143 females) of patients in the age of 52.07 ± 13.95 years with pain in the lumbar-sacral part of spine due to degenerative-dystrophic changes. Among them: 114 received transforaminal epidural blockades and 114 – caudal epidural blockades. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine was performed on all patients. The assessment of the intensity of the pain was performed on the visual analog scale (VAS). In 150 patients, there was significant improvement in pain with more than 60% reduction in baseline VAS (group 1), in 78 patients no significant improvement was found: less than 60% of baseline (group 2).

Results and conclusions. The degree of severity of pain in the lumbosacral spine depends not so much on the size of an individual herniated disc, but of the morphological changes in the lumbar spine. The positive therapeutic effect of epidural blockages with the administration of corticosteroid drug and local anesthetic present in 65.8% of patients. Factors that reduce the effectiveness of epidural blockages are duration of pain syndrome >

2 months, total size of all intervertebral hernias > 16 mm, presence of hernias at two or more levels, spinal canal stenosis, spondylolisthesis, facet tropism ($p < 0.001$)

Анотація. Показано, що ступінь вираженості больового синдрому в попереково-крижового відділу хребта у більшій мірі залежить не стільки від величини окремої грижі диску, скільки від сукупності морфологічних змін поперекового відділу хребта. Позитивний лікувальний ефект епідуральних блокад із введенням кортикостероїдного препарату та місцевого анестетика має місце у 65,8% пацієнтів. Факторами, котрі знижують ефективність епідуральних блокад є: тривалість больового синдрому >2 місяців, сумарна величина всіх міжхребцевих гриж >16 мм, наявність гриж на двох і більше рівнях, стенозу хребетного каналу, спондилолітезу, фасеткового тропізму ($p < 0,001$).

Key words: degenerative-dystrophic changes of spine, pain, intervertebral disc. morphological changes.

Ключові слова: дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта, біль, міжхребцевий диск, морфологічні зміни.

В Україні, як і в інших країнах світу, у структурі "первинної" щорічної захворюваності абсолютна більшість (99,5% – 4,12 млн. осіб) становлять захворювання кістково-м'язової системи [5]. При цьому больові синдроми в попереково-крижового відділу хребта на тлі дегенеративно-дистрофічних змін є однією з основних причин інвалідності та медико-соціального й економічного навантаження на суспільство [6]. З огляду на ці факти, згідно з ініціативою групи експертів ВООЗ перша декада 21 століття проходить під егідою проходить під егідою боротьби із захворюваннями кістково-м'язової системи. Больові синдроми, переважно в поперековому відділі хребта, на тлі дегенеративно-дистрофічних захворювань набувають все більших масштабів у зв'язку з неухильним збільшенням числа страждаючих на них людей [2]. При цьому вертеброгенні ураження мають місце в період активної трудової діяльності (25-55 років), зумовлюючи 10-15% всіх днів непрацездатності, при чому у 3-7% дорослого населення больовий синдром має хронічний характер [1].

МРТ дозволяє детально вивчити характер патологічних змін у хребті, котрі розвиваються при його дегенеративному ураженні, визначити роль грижі диска у виникненні больового корінцевого синдрому [8]. Водночас, із широким впровадженням в клініку МРТ накопичилися дані, що морфологічні зміни міжхребцевих дисків далеко не завжди корелюють зі ступенем вираженості клінічних проявів дегенеративно-дистрофічних змін хребта. Останнє залишає відкритим питання: чи дійсно грижа диска є основною причиною болі в попереку?

На теперішній час все більшого поширення набувають методи мінімально інвазійних або інтервенційних методів лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань попереково-крижового відділу хребта [7]. Ін'єкційна терапія – блокади, можуть бути використані для лікування больових синдромів у ділянці попереку з або без іррадіації в нижню кінцівку. Варіантами останніх є каудальна та трансфорамінальна епідуральні блокади [3, 4]. На сьогодні метод епідуральної аналгезії розглядається як альтернатива хірургічному лікуванню. Разом з тим необхідно відзначити неоднозначність і нечисленність даних про фактори ризику швидкого відновлення болей після проведення епідуральної блокади, котрі значно

погіршують прогноз консервативного лікування.

Метою даної роботи було проаналізувати залежність больового синдрому від ступеня вираженості морфологічних змін міжхребцевих дисків в попереково-крижовому відділі хребта та визначити предиктори недостатньої ефективності консервативного лікування.

Матеріали та методи. На базі неврологічного відділення комунального закладу «Вінницька міська клінічна лікарня №1» протягом 2017-2019 рр. проведено проспективне контрольоване дослідження, в якому взяли участь 228 (85 чоловіків, 143 жінки) пацієнтів із больовим синдромом у попереково-крижового відділу хребта. Вік хворих був від 18 до 70 років (в середньому – $52,07 \pm 13,95$ років), тривалість захворювання – від 1 до 12 років (в середньому – $3,59 \pm 1,69$ років). Критеріями включення пацієнтів в дослідження були: вік більше 18 років; наявність больового синдрому попереково-крижового відділу хребта на тлі дегенеративно-дистрофічних захворювань; згода хворого на участь в дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були наступні: вік менше 18 років; больовий синдром, що пов'язаний з іншими специфічними захворюваннями; супутня патологія в стадії декомпенсації; захворювання нервової системи (деменція, гостре порушення мозкового кровообігу і т.п.); психічні захворювання; вагітність; відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Для купірування сильного корінцевого болю виконували трансфорамінальні епідуральні блокади ($n=114$) або каудальні епідуральні блокади ($n=114$) з введенням кортикостероїдного препарату (початкові дози гідрокортизону – 125 мг або бетаметазону – 4 мг) та місцевого анестетика (лідокаїн 2 мг/кг). При повторних блокадах дозу кортикостероїдів зменшували вдвічі. Для візуалізації голки та ділянки поширення анестетику застосовували рентгенконтрастну речовину Омніпак 240, апарат ЕОП «Philips BV 300». При поновленні больового синдрому в середньому до 5 ± 1 балів за візуально-аналоговою шкалою виконували повторні процедури загальною кількістю до трьох через 4-14 днів після попередньої.

З метою об'єктивізації больових синдромів і вираженості болю як в попереково-крижовому

відділі хребта, так і відображеного болю в нижніх кінцівках, а також контролю ефективності проведеної терапії використовували візуальну аналогову шкалу – ВАШ (Visual analog pain scale (VAS), Huskisson). Лікувальний ефект вважали позитивним при зменшенні больового синдрому більше ніж на 75%, задовільним – від 60% до 74%, незадовільним – менше за 59% від вихідного рівня за даними використаної методики.

На початку дослідження інтенсивність болю всіма аналізованими хворими характеризувалася як сильна або дуже сильна (в середньому – 6,76±0,99 балів), т.т. постійний біль мав місце навіть в стані спокою, тоді як після завершення лікування (1-3 трансфорамінальні епідуральні блокади / каудальні епідуральні блокади) виявлено значущі відмінності інтенсивності больового синдрому між пацієнтами. Так, у 150 пацієнтів спостерігалось достовірне поліпшення стану з послабленням больового синдрому більше ніж на 60% від вихідного рівня за оцінками ВАШ (група 1), а у 78 пацієнтів достовірного поліпшення стану виявлено не було: послабленням больового синдрому склало менше ніж 60% від вихідного рівня (група 2).

Всім пацієнтам із діагностичною метою виконували МРТ попереково-крижового відділу хребта, при аналізі результатів якої співвідносили отримані дані з особливостями клінічної картини захворювання.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася у статистичному пакеті «SPSS 23» (SPSS Inc.) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Кількісні параметри представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення), якісні дані – у вигляді

частоти – n (%). Після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл параметричні дані порівнювали за допомогою двобічного t-критерій Стюдента для 2-х незалежних вибірок, а при розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу, застосовували U-критерій Манна – Уїтні для 2-х груп незалежних сукупностей. Для знаходження відмінностей частот розраховано співвідношення шансів – СШ (Odds Ratio), як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників співвідношення шансів розраховували 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Для дослідження залежностей між змінними використовувались коефіцієнт рангової кореляції Пірсона (r) або Спірмена (R) в залежності від виду розподілу.

Результати та обговорення. Порівнювані групи пацієнтів достовірно відрізнялися за тривалістю больового синдрому, котрий був у пацієнтів без позитивної динаміки лікування (група 2) на 25,2% більшим, ніж у пацієнтів із задовільними результатами терапії (група 1), за рахунок більшої частки хворих із тривалістю больового синдрому >2 місяців (СШ: 5,87; 95% ДІ: [2,52-13,66], $p < 0,001$). Звертає увагу, що серед пацієнтів групи 2 після проведення трансфорамінальної епідуральної / каудальної блокади була більшою частота осіб із поперековим болем без неврологічної симптоматики (СШ: 7,0; 95% ДІ: [3,16-15,51], $p < 0,001$), тоді як частка осіб із поперековими болями, обумовленими подразненням або стисканням нервових корінців була меншою, ніж у пацієнтів групи 1 (відповідно: СШ: 0,56; 95% ДІ: [0,32-0,97], $p = 0,036$ та СШ: 0,53; 95% ДІ: [0,28-0,99], $p = 0,048$) (табл. 1).

Таблиця 1

ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДОСТОВІРНИМ ТА НЕДОСТОВІРНИМ ПОЛІПШЕННЯ СТАНУ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЕПІДУРАЛЬНОЇ БЛОКАДИ

Показник	Група 1 (n=150)	Група 2 (n=78)
Оцінка за візуально-аналоговою шкалою, бали		
початкова	6,71±1,02	6,85±0,93
3-4 дні	1,77±0,89	2,5±0,9**
1 тиждень	2,72±1,58	4,71±1,25**
2 тижні	3,44±0,78	6,85±1,1**
Тривалість больового синдрому, місяці	3,41±1,43	4,56±1,73**
Тривалість больового синдрому >2 місяців, n (%)	95 (63,3%)	71 (91,0%)*
Кількість загострень больового синдрому на рік	2,11±0,61	2,14±0,6
Поперековий біль без неврологічної симптоматики, n (%)	10 (6,7%)	26 (33,3%)*
Поперекові болі, обумовлені подразненням нервових корінців, n (%)	91 (60,7%)	36 (46,2%)*
Поперекові болі, обумовлені стисканням нервових корінців, n (%)	49 (32,7%)	16 (20,5%)*

Примітки:

1. Тут і далі наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ);

2. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$;

3. *** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,01$.

Порівняльний аналіз результатів МРТ пацієнтів із позитивною та негативною динамікою після проведення трансфорамінальної епідуральної або каудальної блокади виявив наступні відмінності. Згідно з даними МРТ, у 228 пацієнтів виявлено 442 гризових дефектів міжхребцевих дисків (288 у 150 пацієнтів групи 1 та 154 у 78 хворих групи 2; $p > 0,05$): на одному рівні – 85 (37,3%) пацієнтів, на двох – у 106 (46,5%), на трьох і більше – у 37 (16,2%). Як видно з таблиці 2, у пацієнтів групи 2 частота ураження на двох і більше рівнях є статистично значущо вищою, ніж у пацієнтів групи 1 – 60 (76,9%) проти 83 (55,3%), СШ: 2,69; 95% ДІ: [1,45-4,99], $p = 0,001$. Аналізовані групи пацієнтів мали достовірні відмінності й за сумарною величиною гриж міжхребцевих дисків, тоді як частки хворих із максимальним розміром гриж більше 6 мм були співставні в обох групах. Так, у хворих групи 2 після проведення лікування сума гриж більше 16 мм була у 26 (33,3%) пацієнтів проти 15 (10,0%) випадків із групи 1, СШ: 4,5; 95% ДІ: [2,21-9,17], $p < 0,001$.

Найбільш часта локалізація гриж відмічалася у хворих у сегментах L4-L5 – 184 (80,7%), L5-S1 – 163 (71,5%), L3-L4 – 81 (35,5%). Найменш «зацікавленими» були сегменти: L1-L2 та L2-L3 – 5 (2,2%) та 9 (3,9%) пацієнтів відповідно. У 101 (44,3%) пацієнтів виявляли задньобічні, у 78 (34,2%) – парамедіанні, у 37 (16,2%) – серединні та у 12 (5,3%) – фораменальні гризові дефекти. Достовірних відмінностей між аналізованими групами пацієнтів за рівнем та локалізацією гризового ураження виявлено не було (табл. 2).

Групи пацієнтів мали відмінності щодо частоти стенозу хребетного каналу (рис. 1-А) – 1,3% проти 15,4% відповідно (СШ: 13,45; 95% ДІ: [2,93-61,81], $p < 0,001$), спондилолітезу (рис. 1-Б) – 6,0% проти 19,2% (СШ: 3,72; 95% ДІ: [1,55-8,98], $p = 0,002$), а також збільшення фасеткових кутів L3-L4, L4-L5, L5-S1 сегментів $> 10^\circ$ – фасеткового тропізму (рис. 2) – 7,3% проти 42,3% (СШ: 9,27; 95% ДІ: [4,33-19,83], $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблиця 2

ОСНОВНІ РАДІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДОСТОВІРНИМ ТА НЕДОСТОВІРНИМ ПОЛПШЕННЯ СТАНУ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЕПІДУРАЛЬНОЇ БЛОКАДИ

Показник	Група 1 (n=150)	Група 2 (n=78)
Грижа міжхребцевого диска, n (%):		
на одному рівні	67 (44,7%)	18 (23,1%)**
на двох і більше рівнях	83 (55,3%)	60 (76,9%)**
Величина максимальної грижі диску, n (%):		
до 6 мм	16 (10,7%)	16 (20,5%)*
від 6 до 9 мм	130 (86,7%)	62 (79,5%)
від 9 до 12 мм	4 (2,7%)	0
Сумарна величина гриж міжхребцевих дисків, n (%):		
до 8 мм	31 (20,7%)	20 (25,6%)
8-16 мм	104 (69,3%)	32 (41%)
більше 16 мм	15 (10,0%)	26 (33,3%)**
Рівень ураження, n (%):		
L1-L2	2 (1,3%)	3 (3,8%)
L2-L3	5 (3,3%)	4 (5,1%)
L3-L4	51 (65,4%)	30 (38,5%)
L4-L5	122 (81,3%)	62 (79,5%)
L5-S1	108 (72,0%)	55 (70,5%)
Локалізація грижевого дефекту, n (%):		
задньобічна	69 (46,0%)	32 (41,0%)
парамедіанна	52 (34,6%)	26 (33,3%)
серединна	23 (15,3%)	14 (17,9%)
фораменальна	6 (4,0%)	6 (7,6%)
Стеноз хребетного каналу, n (%)	2 (1,3%)	12 (15,4%)**
Спондилолітез, n (%)	9 (6,0%)	15 (19,2%)**
Фасетковий тропізм, n (%)	11 (7,3%)	33 (42,3%)**

Примітки:

- ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$;
- ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,01$.



Рис. 1. МРТ поперекового відділу хребта пацієнта П., 56 років, із стенозом спинномозкового каналу на рівні L3-L4 та L4-L5 (повне звуження каналу) (А); пацієнта П., 61 рік, із спондилістезом поперекового відділу хребта на рівні L4-L5 7,21 мм.

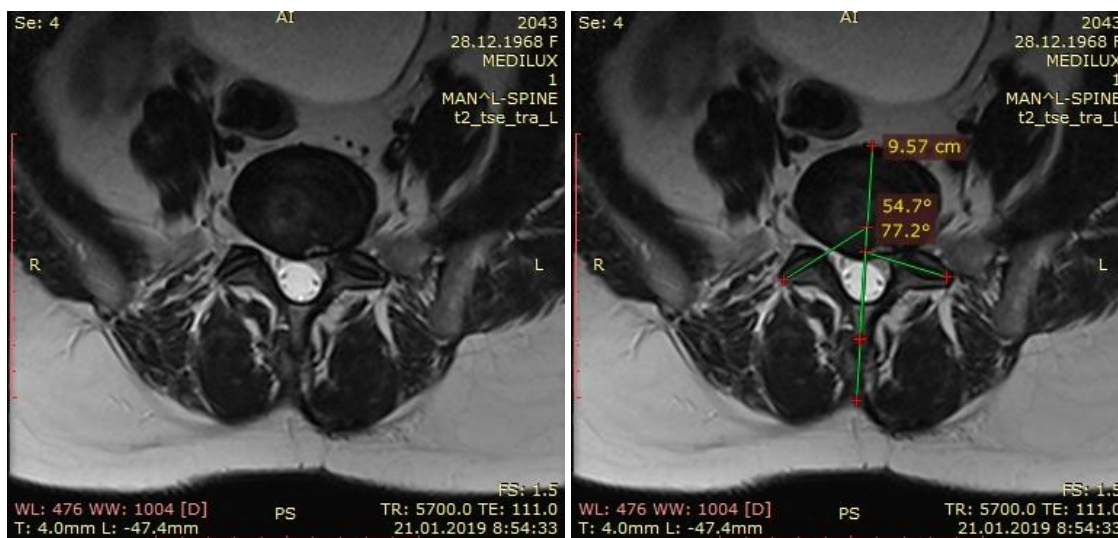


Рис. 2. МРТ поперекового відділу хребта пацієнтки А., 51 рік, із наявністю фасеткового тріптізму.

Отримані коефіцієнти кореляції бальної оцінки інтенсивності болю за ВАШ та деяких клініко-радіологічних характеристик болювого

синдрому в попереково-крижовому відділі хребта наведені в таблиці 3.

КОРЕЛЯЦІЙНА МАТРИЦЯ ПОКАЗНИКІВ ІНТЕНСИВНОСТІ БОЛЮ (ЗА ВАШ) ТА КЛІНІКО-РАДІОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТІВ ІЗ БОЛЬОВИМ СИНДРОМОМ В ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВОМУ ВІДДІЛІ ХРЕБТА (N=258)

Клінічні показники	ВАШ до лікування	ВАШ після лікування
Тривалість больового синдрому >2 місяців	0,33**	0,48**
Кількість загострень больового синдрому на рік	-0,11	0,07
Грижі на двох і більше рівнях	-0,41**	-0,46**
Величина максимальної грижі диску гриж >16 мм	-0,09	-0,06
Сумарна величина гриж міжхребцевих дисків	0,28**	0,49**
Рівень ураження	-0,01	0,12
Локалізація грижевого дефекту	0,04	0,07
Стеноз хребетного каналу	-0,02	0,27**
Спондилолістез	-0,05	0,24**
Тропізм	-0,07	0,29**

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Побудована матриця коефіцієнтів кореляції продемонструвала наступні співвідношення (усі наведені коефіцієнти мають достовірність на рівні $p < 0,05$). З'ясовано, наявність доволі тісного зв'язку між тривалістю больового синдрому >2 місяців та оцінками інтенсивності болю в попереку за шкалою ВАШ як до з ($r = 0,476$; $p < 0,001$), так і після з ($r = 0,476$; $p < 0,001$) лікування, а також наявністю гриж на двох і більше рівнях (відповідно: $r = -0,41$; $p < 0,001$ та $r = -0,46$; $p < 0,001$). Тоді як із кількістю

загострень протягом року кореляція відсутня. Цікаво, що при аналізі ступеня вираженості больового синдрому в залежності від розміру максимальної грижі диску (до 6 мм, від 6 до 9 мм, 9 мм і більше) не виявлено чітких статистичних відмінностей ні до, ні після лікування ($p > 0,05$ для обох порівнянь; метод Краскала-Уолліса) (рис. 3-А, Б), що підтверджують й результати кореляційного аналізу (до лікування: $r = -0,094$; $p = 0,157$; після лікування: $r = -0,059$; $p = 0,371$) (див. табл. 3).

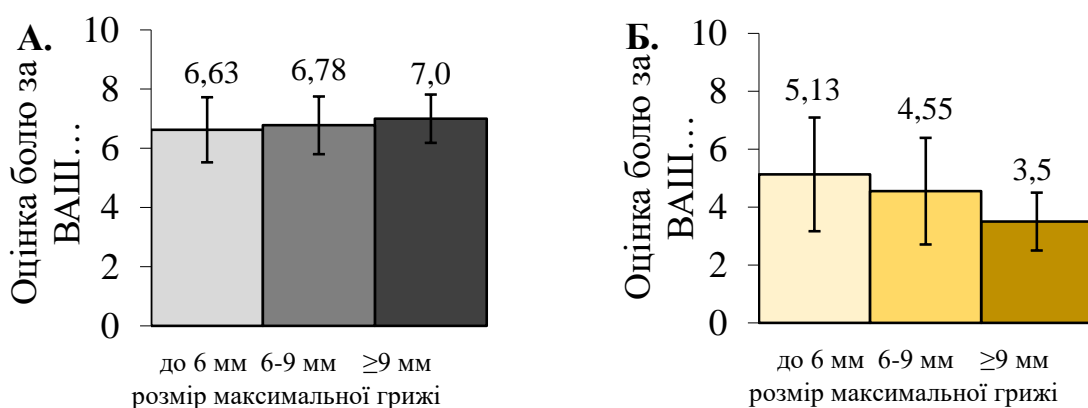


Рис. 3. Оцінки інтенсивності болю в попереку до лікування (А) та після лікування (Б) між підгрупами пацієнтів у залежності від розміру максимальної грижі диску: $p > 0,05$ (метод Краскала-Уолліса) для обох порівнянь.

Водночас, при розподілі цих пацієнтів на три підгрупи за іншою ознакою – сумі величин всіх міжхребцевих гриж поперекового відділу хребта (до 8 мм, від 8 до 16 мм, 16 мм і більше) ступінь вираженості больового синдрому достовірно відрізнялася і до, і після лікування ($p < 0,05$; метод

Краскала-Уолліса) (рис. 4-А, Б). Ця чітка статистично значуща відмінність співвідноситься й з результатами кореляційного аналізу (до лікування: $r = 0,283$; $p < 0,001$; після лікування: $r = 0,496$; $p < 0,001$) (див. табл. 3).

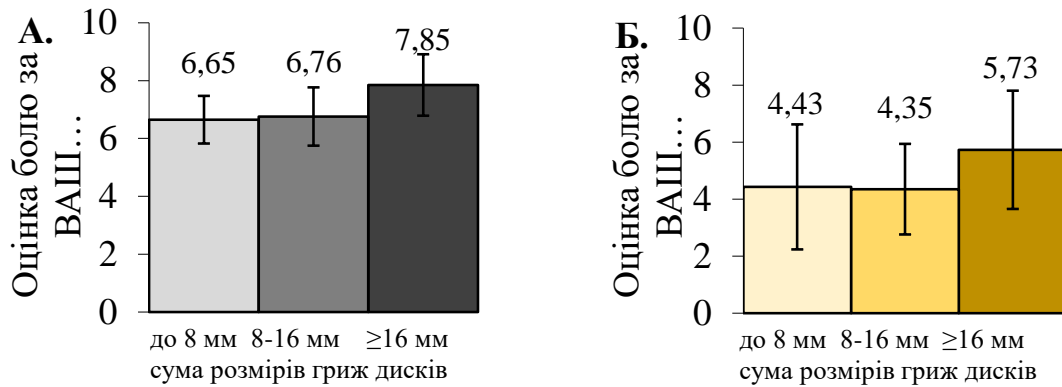


Рис. 4.4. Оцінки інтенсивності болю в попереку до лікування (А) та після лікування (Б) між підгрупами пацієнтів у залежності від сумарної величини гриж міжхребцевих дисків: $p < 0,05$ (метод Краскала-Уолліса) для обох порівнянь.

Таким чином, ступінь вираженості болювого синдрому в більшій мірі залежить не стільки від величини окремої грижі диска, скільки від сукупності морфологічних змін поперекового відділу хребта. І ні кількість гриж, ані їх локалізація не корелюють із ступенем вираженості болювого синдрому. Натомість грубі структурні зміни, на кшталт стенозу хребетного каналу, спондилолітезу, а також тропізм, демонструють кореляційні зв'язки зі ступенем болювого синдрому після завершення лікування, що пояснює недостовірне поліпшення стану цих пацієнтів після проведення трансфорамінальної епідуральної / каудальної блокади з швидким поновленням болювого синдрому до початкового рівня.

Висновки

1. Встановлено, що ступінь вираженості болювого синдрому в попереково-крижового відділу хребта на тлі дегенеративно-дистрофічних захворювань у більшій мірі залежить не стільки від величини окремої грижі диску, скільки від сукупності морфологічних змін поперекового відділу хребта.

2. Лікувальний ефект трансфорамінальних епідуральних / каудальних блокад є позитивним із зменшення болювого синдрому на 60% і більше у 65,8% пацієнтів. Решта 34,2% мали недостовірне поліпшення стану, про що свідчить ослаблення болювого синдрому менше ніж на 59% від вихідного рівня та поновлення останнього в середньому до $6,85 \pm 1,1$ балів за ВАШ.

3. Факторами, котрі знижують ефективність трансфорамінальних епідуральних / каудальних блокад є: тривалість болювого синдрому > 2 місяців (коефіцієнт кореляції з оцінкою інтенсивності болю за ВАШ – $r = 0,47$; $p < 0,001$), сумарна величина всіх міжхребцевих гриж > 16 мм ($r = 0,49$; $p < 0,001$), наявністю гриж на двох і більше рівнях ($r = -0,46$; $p < 0,001$), стеноз хребетного каналу ($r = 0,27$; $p < 0,001$), спондилолітез ($r = 0,24$; $p < 0,001$), фасетковий тропізм ($r = 0,29$; $p < 0,001$).

Очевидно, що найбільш важливим моментом лікування є зменшення інтенсивності болювого синдрому. Водночас, існує необхідність виділення на основі даних МРТ дослідження факторів

негативної динаміки якості життя, оскільки наявність таких ознак до початку терапії може бути предиктором незадовільних результатів лікування та потребувати більш ретельного динамічного нагляду та додаткових заходів для покращення якості життя.

Список літератури

1. Гайко ГВ, Страфун СС., Долгополов ОВ, Полішко ВП, Дейнеко ВО. Аналіз стану травматолого-ортопедичної допомоги населенню України 2014-2015: довідник. Київ : Ін-т травматології та ортопедії НАМН України. 2016.
2. Allegri M, Montella S, Salici F, Valente A, Marchesini M, Compagnone C, Baciarello M, Manfredini ME, Fanelli G. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. Version 2. F1000Res. 2016 Jun 28 [revised 2016 Jan 1];5. pii: F1000 Faculty Rev-1530. eCollection 2016. Review.
3. Bhatia A, Flamer D, Shah PS, Cohen SP. Transforaminal epidural steroid injections for treating lumbosacral radicular pain from herniated intervertebral discs: A systematic review and meta-analysis. Anesth Analg. 2016; 122(3): 857-70.
4. Kim DH, Park JH, Lee SC. Ultrasonographic evaluation of anatomic variations in the sacral hiatus: Implications for caudal epidural injections. Spine. 2016; 41(13): 759-63.
5. Pfeiffer ML. Evaluating and managing low back pain in primary care. Nurse Pract. 2019; 44(8): 40-7.
6. Silva JPD, Jesus-Moraleida F, Felício DC, Queiroz BZ, Ferreira ML, Pereira LSM. Biopsychosocial factors associated with disability in older adults with acute low back pain: BACE-Brasil study. Cien Saude Colet. 2019; 24(7): 2679-90.
7. Suman A, Schaafsma FG, Buchbinder R, van Tulder MW, Anema JR. Implementation of a multidisciplinary guideline for low back pain: Process-evaluation among health care professionals. J Occup Rehabil. 2017; 27(3): 422-33.
8. Svanbergsson G, Ingvarsson T, Arnardóttir RH. MRI for diagnosis of low back pain: Usability, association with symptoms and influence on treatment. Laeknabladid. 2017; 103(1): 17-22.

Надыров Э. А.

канд. мед наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
доцент кафедры патологической анатомии (курс клинической цитологии), Гомельский
государственный медицинский университет;
г. Гомель, Республика Беларусь

Ачинович С. Л.

канд. мед наук, заведующий отделением патологической анатомии, Гомельский областной
клинический онкологический диспансер
г. Гомель, Республика Беларусь

Ларионова И. А.

Студентка медико-диагностического факультета,
Гомельский государственный медицинский университет
г. Гомель, Республика Беларусь

Войсаров М. С.

Студент медико-диагностического факультета,
Гомельский государственный медицинский университет
г. Гомель, Республика Беларусь

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ I-III СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Nadyrov E.A.

PhD, MD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology Associate Professor,
Department of Pathological Anatomy (course of clinical cytology), Gomel State Medical University
Gomel, Republic of Belarus

Achinovich S.L.

PhD, MD, Head of the Department of Pathological Anatomy,
Gomel Regional Clinical Oncology Center
Gomel, Republic of Belarus

Larionova I.A.

Student of the Faculty of Medical Diagnostics,
Gomel State Medical University

I. Gomel, Republic of Belarus

Voisarov M.S.

Student of the Faculty of Medical Diagnostics,
Gomel State Medical University
Gomel, Republic of Belarus

INTEGRATED APPROACH TO PREDICTION OF CLINICAL COURSE OF DIRECT GUT CANCER IN PATIENTS OF THE I-III STAGE OF THE DISEASE

Аннотация. Проведен анализ клинического течения рака прямой кишки у 90 пациентов. Определена оптимальная панель иммуногистохимических маркеров для определения исходов заболевания. В панель вошли следующие иммуногистохимические маркеры: Ki-67, p53, хромагранин; CD34, CD3, CD20 и S100. Определены пороговые значения показателей, характеризующих неблагоприятный исход заболевания. Результаты исследования позволяют выделять группы риска среди пациентов с раком прямой кишки, требующих более углубленного обследования и диспансерного наблюдения в послеоперационном периоде.

Summary. The clinical course of colorectal cancer in 90 patients was analyzed. The optimal panel of immunohistochemical markers for determining the outcome of the disease was determined. The panel included the following immuno-stochemical markers: Ki-67, p53, chromagranine; CD34, CD3, CD20 and S100. The threshold values of indicators characterizing an unfavorable outcome of the disease are determined. The results of the study make it possible to identify risk groups among patients with colorectal cancer requiring a more in-depth examination and follow-up in the postoperative period.

Ключевые слова: рак прямой кишки, иммуногистохимические маркеры, прогноз заболевания, доказательная медицина, диспансерное наблюдение.

Key words: colorectal cancer, immunohistochemical markers, disease prognosis, evidence-based medicine, clinical follow-up.

Колоректальный рак является не только актуальной проблемой современной онкологии во всем мире, но и одной из главных проблем здравоохранения. При изучении динамики

заболеваемости рака прямой кишки (РПК) за 10 лет (2008-2017 годы) в Республике Беларусь на 100 000 населения составил 15,9%. Стандартизованный показатель заболеваемости вырос с 11,1 до 13,2

(мужчины с 15,4 до 18,2, женщины с 8,6 до 10,3) на 100 000 населения. Широкая распространенность, снижение качества жизни больных, высокая смертность при РПК обуславливают необходимость совершенствования методов диагностики и лечения. Так, частота своевременной диагностики злокачественных новообразований I и II стадии к числу вновь зарегистрированных случаев на 2017 год составила 56,3 %. Стандартизованные показатели смертности населения Республики Беларусь снизились с 6,3 до 5,8 (мужчины с 9,2 до 8,5, женщины с 4,7 до 4,2) на 100 000 населения [1].

В оценке опухолевого потенциала используют как традиционные критерии (возраст пациента, размер опухоли, форма и темп роста, локализация в различных отделах прямой кишки, наличие регионарных и отдаленных метастазов, степень злокачественности), так и молекулярно-генетические маркеры. В связи с этим, одной из актуальных задач современной онкологии является не только поиск дополнительных параметров опухолей, на основе которых можно было бы оценивать прогноз заболевания и определять адекватную тактику лечения, но и разработка на их основе прогностических моделей исходов заболевания [2,3].

Иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования позволяют оценить пролиферативную активность новообразования по экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и фактора, регулирующего клеточный цикл – циклина D1, состояние сосудов микроциркуляторного русла с помощью определения относительной плотности сосудов микроциркуляторного русла по экспрессии маркера эндотелия CD34, наличие эндокринных клеток в паренхиматозном компоненте РПК по экспрессии хромогранина А (ХГА), оценить апоптоз по экспрессии транскрипционного фактора p53 и регулятора апоптоза – протеина BCL2. С помощью ИГХ имеется возможность определить прогностическую значимость иммунных реакций путем изучения клеток, синтезирующих иммуноглобулин А (IgA); Т-лимфоцитов по периферии РПК, определяемых по экспрессии CD3; В-лимфоцитов по периферии РПК, определяемых по экспрессии CD20; опухоль ассоциированных макрофагов, определяемых по экспрессии CD68; дендритных клеток, определяемых по экспрессии S100.

До настоящего времени в медицинской литературе нет единого подхода для выбора оптимальной панели ИГХ маркеров, наиболее полно характеризующих биологические свойства РПК. В то же время использование комплекса значимых прогностических молекулярно-биологических факторов является чрезвычайно важным не только для понимания биологических особенностей канцерогенеза, но и позволит определить особенности индивидуального прогнозирования у пациентов, страдающих РПК. Использование полученных в результате исследования значимых морфологических и ИГХ критериев позволит выбрать достаточный для оценки прогноза РПК и экономически обоснованный

набор маркеров. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях было проведено определение прогностической значимости указанных маркеров, однако это относилось к пациентам, которым проводилась предоперационная лучевая терапия [4,5]. Использование традиционных молекулярных факторов и корреляции их с клинико-морфологическими показателями с применением современных методов статистического анализа позволит получить достоверные данные не только о чувствительности опухолей к различным видам терапии, но и разработать модели индивидуального прогнозирования течения заболевания.

Цель работы: оценить прогностическую значимость клинических показателей и иммуногистохимических маркеров при раке прямой кишки I-III стадии для оценки клинического течения заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены только опухоли, имеющие гистологическое строение аденокарциномы. Клинические данные о каждом случае получены из медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) Учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» и Белорусского Республиканского канцер-регистра. Распространенность опухолевого процесса оценивалась в соответствии с классификацией TNM 7-го пересмотра 2009 г. [6].

Из исследования исключались пациенты, которым проводилась предоперационная лучевая терапия, а также умершие от послеоперационных осложнений (в течение первого месяца после проведенной операции).

Пациенты находились в возрасте от 40 до 70 лет. Все они были разделены на 2 группы: первая – с выживаемостью до 3-х лет (относительно благоприятный исход заболевания, 31 пациент, среди которых женщин – 17, мужчин – 14), вторая – более 3-х лет (лет (относительно благоприятный исход заболевания, 59 пациентов, среди которых женщин было 33, мужчин – 26).

Кусочки тканей фиксировались в 10% нейтральном формалине и подвергались стандартной гистологической проводке с заливкой в парафин. Далее готовились срезы из парафиновых блоков, толщина которых составляла 4 мкм (окраска гематоксилин и эозин).

Из клинических параметров оценивались: продольный размер опухоли (ПРО), наличие или отсутствие регионарных метастазов, локализация опухоли (верхней, средней, нижней трети прямой кишки).

ИГХ исследование осуществлялось стрептавидин-биотиновым методом. В качестве системы визуализации использовался Universal LSAB2 KIT корпорации «Dako Cytomation» (Дания) с постановкой положительного и отрицательного контролей.

Для проведения ИГХ исследований были использованы Ki-67 – маркер пролиферации, CysD1 – протеин-регулятор клеточного цикла, p53 –

транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, маркер апоптоза BCL2, CD3 – маркер дифференцировки Т-лимфоцитов, CD20 – кластер дифференцировки В-лимфоцитов, IgA – антитела к секреторному иммуноглобулину А, маркер эндотелиальных клеток – CD34, ХГА – кластер нейроэндокринных клеток, CD68 – маркер дифференцировки макрофагов и S100 – кластер дендритных клеток.

Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей в 6 полях зрения, исходя из 1000 окрашенных клеток. Подсчет параметров производили с использованием пакета прикладных программ анализа изображения. Площадь полей зрения составила $600,45 \times 495,12 = 297\,307,55$ мкм². (объектив 20) и $299,11 \times 397,67 = 118\,952,07$ мкм² (объектив 40).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием лицензионной программы Statistica 12,0. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В зависимости от характера распределения числовых признаков, данные были представлены в виде значения медианы (Me), 25- и 75-го перцентиля: Me (25%–75%) и среднего значения (M) и его стандартного отклонения (SD) Для сравнительной характеристики признаков использованы непараметрические методы: сравнение двух независимых выборок – U-критерий Манна-Уитни и в случае нормального распределения числовых признаков – критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена (r_s). Различия считали статистически

значимыми при $p < 0,05$. Для оценки значимости клинических параметров были использованы расчет относительного риска (ОР).

Результаты

Изучение прогностической значимости клинических параметров проводилось путем расчета относительного риска неблагоприятного исхода заболевания. Так, в группе пациентов с низкой выживаемостью преобладали новообразования с ПРО более 4-х см – 96,4%, метастазы в регионарных лимфатических узлах (N1a–2a) были выявлены в 56,4%, чаще выявлялась умеренная степень дифференцировки, соответствующая G2 – 63,6%, G3 – 36,4%. Локализация опухоли в нижней трети ПК наблюдалась в 38,2%, реже всего опухоль локализовалась в верхней трети – в 25,5%.

Расчет ОР показал, что факторами риска неблагоприятного исхода заболевания являются: ПРО более 4-х см (ОР=2,1; 95% ДИ 1,7÷2,6; $p < 0,001$), наличие метастазов в регионарных ЛУ (N1a–2a) (ОР=2,2; 95% ДИ 1,5÷3,4; $p < 0,001$) и G2-G3 (ОР=3,3 ДИ 1,7÷6,3, $p < 0,001$).

Таким образом, проведенное исследование значимости клинико-морфологических параметров РПК для пациентов с различными исходами заболевания показало, что факторами риска развития неблагоприятного исхода заболевания являются: ПРО более 4-х см, прорастание опухоли стенки ПК, соответствующее pT4, наличие метастазов в регионарных ЛУ (N1a–2a), а также наличие степени злокачественности, соответствующей G2–G3.

Показатели, характеризующие уровни ИГХ маркеров у пациентов с различной выживаемостью представлены в таблице 1.

Таблица 1

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ИСХОДАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ: (M ± SD; ME [Q1;Q3])

Показатель	Группа (выживаемость)		p
	До 3-х лет	Более 3-х лет	
Ki67	34,17±17,39	15,70 [8,60;26,90]	<0,001
CycD1	7,80 [3,30;23,80]	6,80 [3,80;15,70]	0,905
p53	40,00±20,69	16,50±16,78	<0,001
bcl2	2,10±1,15	3,80 [2,00;6,80]	<0,001
CD3	51,80 [8,30;65,70]	73,05±35,96	<0,001
CD20	8,39±1,94	20,68±8,27	<0,001
IgA	26,91±10,85	43,69±22,36	<0,001
Cd34	20,3903,75	17,00 [10,90;18,70]	<0,001
ХГА	7,280±4,87	1,80 [1,30;3,50]	<0,001
CD68	153,89±26,83	176,497±63,816	0,063
S100	9,31±2,44	12,50 [11,20;14,60]	<0,001

Как видно из таблицы 1, у пациентов с выживаемостью менее 3-х лет экспрессия маркера пролиферации маркера Ki67 определялась в более чем 2 раза выше в сравнении с группой пациентов, прожившей более 3-х лет ($p < 0,001$). В то же время

экспрессия другого маркера пролиферации CycD1 не имела различий в группах сравнения. Экспрессия мутированного гена апоптоза p53 у пациентов с низкой выживаемостью была более чем в два раза выше в сравнении с пациентами с

относительно благоприятным исходом заболевания. Экспрессия еще одного маркера апоптоза bcl2 была прямо противоположной – статистически значимо выше у пациентов с выживаемостью более 3-х лет ($p < 0,001$).

Изучение маркеров локального иммунного ответа показало, что экспрессия CD3 и CD20 у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания определялась на более высоких уровнях в сравнении с пациентами с хорошей выживаемостью ($p < 0,001$). Аналогичные изменения определялись для маркера IgA ($p < 0,001$). Изучение экспрессии для маркера дендритических клеток S100 показало, что его экспрессия находилась на более низком уровне у пациентов с прогрессией заболевания и проживших менее 3-х лет ($p < 0,001$). В то же время, такой показатель местного иммунного ответа, как маркер опухолюассоциированных макрофагов CD68 не имел статистически значимых различий в группе сравнения.

Медиана нейроэндокринного маркера ХГА у пациентов с относительно неблагоприятным исходом была статистически значима выше в сравнении с пациентами с относительно благоприятным исходом ($p < 0,001$).

Таким образом, сравнительный анализ экспрессии ИГХ маркеров у пациентов с различными исходами заболевания показал, что, за

исключением маркеров опухоль ассоциированных макрофагов CD68 и дендритных клеток и S100, остальные маркеры могут иметь прогностическое значение для определения исходов РПК.

На следующем этапе был проведен анализ взаимосвязи исходов заболевания и экспрессии ИГХ маркеров. Исследование показало отсутствие статистически значимых связей экспрессии CysD1 и CD68 ($r_s = 0,013$ и $r_s = 0,187$; $p > 0,05$) соответственно. Для всех остальных ИГХ маркеров коэффициенты корреляции были высокозначимыми (r_s от 0,345 до 0,714; $p < 0,001$). Указанный анализ позволил подтвердить данные, полученных на предыдущем этапе.

Оценку чувствительности и специфичности ИГХ маркеров для определения исхода заболевания проводили с использованием ROC-анализа. Данный метод позволяет объективно оценить диагностическую и прогностическую значимость тестирования, определить пороговые значения показателей, характеризующие различные исходы заболевания. Принято считать, что коэффициент площади под кривой, находящийся в интервале 0,9–1,0, следует рассматривать как показатель отличной информативности, 0,8–0,9 – очень хорошей, 0,7–0,8 – хорошей, 0,6–0,7 – слабой, 0,5–0,6 – неудовлетворительной [8]. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ROC-АНАЛИЗА (Пороговое значение для пациентов с выживаемостью более 3-х лет)

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Поле под ROC-кривой	95% доверительный интервал	p
Ki67pr	≤31,5	84,7	64,5	0,757	0,655 ÷ 0,841	0,0001
p53	≤31,6	89,8	74,2	0,815	0,719 ÷ 0,889	0,0001
bcl2	>3,6	52,5	96,8	0,753	0,651 ÷ 0,838	0,0001
CD3%	>66,3	62,7	83,9	0,794	0,696 ÷ 0,872	0,0001
CD20	>11,6	86,4	96,8	0,924	0,861 ÷ 0,975	0,0001
Cd34	≤19,4	91,5	61,3	0,814	0,718 ÷ 0,888	0,0001
ХГА	≤7,4	100,0	54,8	0,778	0,678 ÷ 0,859	0,0001
S100	>10,2	89,8	71,0	0,885	0,801 ÷ 0,943	0,0001
CysD1	≤22,7	88,1	29,0	0,492	0,385 ÷ 0,600	0,9018
CD68	>156,8	59,3	48,4	0,614	0,505 ÷ 0,715	0,061
IgA	>43,6	57,6	90,3	0,710	0,605 ÷ 0,801	0,0001

Как видно из таблицы 2, наиболее высокие показатели коэффициента площади поля под ROC-кривой определялись для CD20 (0,968%), bcl2 (0,924%), S100 (88,5%), p53 (0,815%). Следует отметить, что для CysD1 площадь под ROC-кривой составила 0,492%, для CD68 – 0,614% ($p = 0,9018$; $p = 0,061$ соответственно). Для других ИГХ маркеров, включая выше перечисленные, площадь

поля над ROC-кривой была несколько ниже (значимость составила $p < 0,001$).

При анализе показателей чувствительности и специфичности показано, что для всех ИГХ маркеров, за исключением CysD1 и CD68, результаты прогностической значимости были статистически значимы. При этом установлено, что максимальный показатель чувствительности

определялся для ХГА и составил 100,0 %, однако его специфичность составила 54,8%. Для экспрессии маркера p53 чувствительность составила 89,8% при специфичности – 74,2%. Наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности имел маркер CD20 (чувствительность – 86,4%, специфичность – 96,8%) и маркер CD3 (чувствительность – 62,7%, специфичность – 83,9%).

Следует отметить, что для маркера IgA, не смотря на наличие статистической значимости ($p < 0,001$), показатель чувствительности (57,6%) являлся невысоким, при этом специфичность составила 90,3%. Аналогичные показатели чувствительности имел маркер bcl2 (чувствительность – 52,5%, специфичность – 96,8%).

Как было указано выше, для CysD1 статистическая значимость установлена не была, не смотря на высокую чувствительность (88,1%), но при этом отмечался крайне низкий показатель специфичности (29,0%). Прогностическое значение CD68 определялось на крайне низких показателях (чувствительность – 59,3%, специфичность – 48,4%).

Полученные результаты позволили в виду низкой чувствительности исключить из ИГХ панели кроме CysD1 и CD68 маркеры IgA и bcl2. Кроме вышеперечисленных показателей были определены пороговые значения показателей, позволяющие в послеоперационном периоде выделять пациентов с высоким риском прогрессирования РПК.

Выводы

Клинико-морфологическими факторами риска развития неблагоприятного исхода РПК являются: ПРО более 4-х см, проращение опухолью стенки ПК, соответствующее pT4, наличие метастазов в регионарных ЛУ (N1a–2a), а также наличие степени злокачественности, соответствующей G2–G3.

Факторами риска низкой выживаемости у пациентов с раком прямой кишки являются более высокая экспрессия Ki-67, p53, ХГА, CD34 ($p < 0,01$).

Высокие показатели CD3, CD20 и S100 ассоциируется с более высокой выживаемостью при раке прямой кишки ($p < 0,01$).

Определены оптимальные ИГХ маркеры и их пороговые значения, позволяющие с высокой точностью прогнозировать исход РПК.

Полученные результаты позволяют выделять группы риска среди пациентов с РПК, требующих более углубленного обследования и диспансерного наблюдения в послеоперационном периоде.

Литература

1. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008-2017) // А.Е.Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин, А.А. Евмененко, под ред. Суконко О.Г. // Минск РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2018. – С.286.
2. Клинические рекомендации. Онкология // под ред. Чиссова В.И., Дарьяловой С.Л. – М.: ГЭОТАР, – Медиа, 2006. – С. 352–374.
3. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay [et al.] // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
4. Ачинович С.Л., Надыров Э.А. Оценка прогностической значимости клинко-морфологических и иммуногистохимических параметров у пациентов после радикального лечения рака прямой кишки I–III стадии // Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний: сборник научных статей II съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Гомель, 26-27 мая 2011 г. / РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. – Гомель, 2011. – С.13-16.
5. Прогностические факторы рака прямой кишки II–III стадии после предоперационной лучевой терапии // С.Л/ Ачинович., Э.А. Надыров, О.А. Голубев. – Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 3 (13). – С.49–54.
6. TNM Classification of Malignant Tumours (7th Edition) / Ed. L.H. Sobin [et al.] // Wiley-Blackwell, New York. – 2009. – С. 336.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica // М.: МедиаСфера, 2002. – С. 512.
8. Fawcett T. An introduction to ROC analysis, Pattern Recognition Letters – 2006. – №27. – P.861–874.

#8 (48), 2019 część 3
Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)
Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

#8 (48), 2019 part 3
East European Scientific Journal
(Warsaw, Poland)
The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

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

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

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

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

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

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

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

Igor 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 "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»

East European Scientific Journal

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,
Poland

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

<http://eesa-journal.com>