

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 10 (319) Октябрь 2021

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ**

**Медицинские новости Грузии**  
cfmfhsdtkj c cfvtl bwbyj cbf[k tyb

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 10 (319) 2021

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Международной академии наук, индустрии, образования и искусств США.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),  
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Георгий Асатиани,  
Тенгиз Асатиани, Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили,  
Нодар Гогешашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания,  
Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе,  
Димитрий Кордзаиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе,  
Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,  
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408  
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@geomednews.com](mailto:ninomikaber@geomednews.com); [nikopir@geomednews.com](mailto:nikopir@geomednews.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).  
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **EDITOR IN CHIEF**

Nicholas Pirtskhalaishvili

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Elene Giorgadze

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),  
Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),  
Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),  
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Konstantin Kipiani - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,  
Giorgi Asatiani, Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria,  
Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Tamar Doliashvili,  
Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili,  
Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani,  
Guram Kiknadze, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava,  
Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,  
Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia,  
Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91  
995 (32) 253-70-58  
Fax: 995 (32) 253-70-58

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

NINITEX INTERNATIONAL, INC.  
3 PINE DRIVE SOUTH  
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.com](http://www.geomednews.com)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Abdul Basith Sh., Makinyan L., Wessam A., Airapetov G., Aude F., Shindiev K.</b> SUBJECTIVE AND CLINICAL OUTCOMES OF SURGERY FOR CORRECTION OF RHEUMATOID FOREFOOT DEFORMITIES .....	7
<b>Кравченко В.И., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В.</b> РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИИ ДУГИ, ВОСХОДЯЩЕЙ И НИСХОДЯЩЕЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ ГИБРИДНОГО «ХОБОТА СЛОНА» .....	13
<b>Gatserelia Z.</b> QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT .....	17
<b>Borysenko A., Timokhina T., Kononova O.</b> COMBINED CARIES AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE .....	22
<b>Khabadze Z., Ahmad W., Nazarova D., Shilyaeva E., Kotelnikova A.</b> TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS: IN A SINGLE OR MULTIPLE VISITS? (REVIEW) .....	28
<b>Узденова З.Х., Залиханова З.М., Гагагажева З.М., Шаваева Ф.В., Маршенкулова З.З.</b> ФИЗИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ФАКТОРЫ В ЭТАПНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РОДИЛЬНИЦ С РАНАМИ ПРОМЕЖНОСТИ ПОСЛЕ ВАКУУМ-ЭКСТРАКЦИИ ПЛОДА .....	31
<b>Багацкая Н.В., Дынник В.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г.</b> АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА .....	36
<b>Gorina L., Krylova N., Rakovskaya I., Goncharova S., Barkhatova O.</b> APPLICATION OF A COMPREHENSIVE APPROACH FOR EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF MYCOPLASMA INFECTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA .....	41
<b>Алдибекова Г.И., Абдрахманова С.Т., Лим Л.В., Панавиене В., Старосветова Е.Н.</b> ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 50 ЛЕТ .....	45
<b>Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б.</b> МЕНТАЛЬНОЕ И РЕЧЕВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ .....	52
<b>Lominadze Z., Chelidze K., Chelidze L., Lominadze E.</b> COMPARISON OF THE OSCILLOMETRICALLY MEASURED AORTIC PULSE WAVE VELOCITY, AUGMENTATION INDEX AND CENTRAL SYSTOLIC BLOOD PRESSURE BETWEEN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC CORONARY SYNDROME .....	58
<b>Masik N., Matviichuk M., Masik O.</b> BONE FORMATION MARKERS (N-TERMINAL PROPEPTIDE TYPE I ROCOLLAGEN, OSTEOCALCIN AND VITAMIN D) AS EARLY PREDICTORS OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE .....	64
<b>Kekenadze M., Kvirkvelia N., Beridze M., Vashadze Sh., Kvaratskhelia E.</b> CLINICAL CHARACTERISTICS OF ALS IN GEORGIAN PATIENTS .....	71
<b>Хелемендик А.Б., Рябокоть Е.В., Рябокоть Ю.Ю.</b> ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, УРОВНЕМ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ У НВeAg-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В.....	76
<b>Гусейналиева В.Н.</b> СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПЕРВИЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЗВЕНЕ ГОРОДА И СЕЛА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ .....	81

<b>Mialovytska O., Nebor Y.</b> ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS.....	87
<b>Гасюк Н.В., Мазур И.П., Попович И.Ю., Радчук В.Б.0</b> КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 – ЧТО НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ СТОМАТОЛОГУ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ? .....	93
<b>Türk S.M., Öztürk Z., Karataş D., Gönüllü E.</b> INACTIVATED COVID-19 VACCINE CAN INDUCE REACTIVE POLYARTHRITIS IN OLDER PATIENTS: REPORT OF TWO CASES .....	100
<b>Al-Omary Obadeh M., Bondar S.A.</b> ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PATHOGENETIC PHENOTYPES OF LOCALIZED SCLERODERMA .....	102
<b>Cengiz H., Varim C., Demirci T., Cetin S., Karacaer C., Koçer H.</b> THE FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA PRESENTED WITH ADVANCED HYPERCALCEMIA AND EXTREMELY HIGH PARATHORMON LEVELS (CASE REPORT) .....	108
<b>Фалёва Е.Е., Маркова М.В., Харций Е.Н., Панфилова Г.Б., Чачибая Н.В.</b> ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА .....	112
<b>Мурадян А.Е., Мардяян М.А., Мкртчян С.А., Секоян Е.С.</b> ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ .....	118
<b>Dzhoraieva S., Zapolsky M., Shcherbakova Y., Goncharenko V., Sobol N.</b> INCREASING THE EFFICIENCY OF BACTERIOLOGICAL DIAGNOSIS OF UREGENITAL TRICHOMONIASIS USING THE IMPROVED NUTRIENT MEDIUM.....	124
<b>Tuziuk N., Kramar S., Nebesna Z., Zaporozhan S.</b> EFFECT OF XENOGRAFTS SATURATED WITH SILVERNANOCRYSTALS ON HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE SKIN IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL THERMAL INJURY.....	128
<b>Осипенко С.Б., Хромагина Л.Н., Ходаков И.В., Макаренко О.А.</b> ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАСТЫ ЧЕРНИКИ LIQBERRY® ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2.....	133
<b>Metreveli M., Kodanovi L., Jokhadze M., Bakuridze A., Berashvili D., Meskhidze A</b> STUDY OF THE BIOACTIVE COMPOUNDS CONTENT IN THE FLOWERS OF <i>Polianthes tuberosa</i> L. INTRODUCED BY GREEN TECHNOLOGIES .....	138
<b>Кикалишвили Б.Ю., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г.</b> СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ И СОПУТСТВУЮЩИХ ИМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАСТЕНИЯХ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ.....	143
<b>Yachmin A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Perederii N., Ryabushko O.</b> MONOSODIUM GLUTAMATE (E621) AND ITS EFFECT ON THE GASTROINTESTINAL ORGANS (REVIEW) .....	147
<b>Кравчук О.В., Налуцишин В.В., Балан М.В., Осмолян В.А., Домбровская Е.Н.</b> ПРАВОВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ЭКСПЕРТА-ПСИХИАТРА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ .....	152
<b>Deshko L., Lotiuk O., Sinkevych O., Kravtsova Z., Kudriavtseva O., Cherniak I.</b> THE HUMAN RIGHT TO QUALITY MEDICAL CARE: CHANGING THE PARADIGM OF INTERNATIONAL COOPERATION BETWEEN STATES AND INTERACTION OF PUBLIC AUTHORITIES AND LOCAL SELF-GOVERNMENT IN FOREIGN COUNTRIES.....	160
<b>Lomidze N., Pochkhidze N., Japaridze N., Zhvania M.</b> FINE ARCHITECTURE OF THE HIPPOCAMPUS IN ADOLESCENT, ADULT AND AGED RATS. ELECTRON MICROSCOPIC STUDY .....	165

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, УРОВНЕМ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ У HBeAg-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Хелемендик А.Б., Рябоконе Е.В., Рябоконе Ю.Ю.

*Запорожский государственный медицинский университет, Украина*

Хронический гепатит В (ХГВ) остается глобальной медико-социальной проблемой, являясь причиной развития и прогрессирования HBV-ассоциированных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [9,14,16,29]. Естественное течение ХГВ характеризуется значительной вариабельностью. На сегодняшний день существует несколько международных рекомендаций по мониторингу этих пациентов [16], однако только в рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени применяется дифференцированный подход к мониторингу больных ХГВ с различным HBeAg-статусом во взаимосвязи с морфологическими изменениями в печени и вирусной нагрузкой [20].

Имунопатогенетические закономерности ХГВ по сей день изучаются. Особого внимания заслуживает выяснение иммунопатогенетических изменений, в частности цитокиновой регуляции, у HBeAg-негативных пациентов [11, 20]. К цитокинам, играющим ведущую роль в формировании противовирусной защиты, относятся фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ), которые являются критическими для вирусного клиренса в острой фазе HBV-инфекции [3,21], однако при ХГВ нарушение их продукции и функционирования связывают с нарушением иммунного контроля над репликацией возбудителя и прогрессированием морфологических изменений в печени [12,22,23]. IFN- $\gamma$  является ключевым регуляторным цитокином, который играет значимую роль в противовирусной защите, проявляет антипролиферативное и противоопухолевое действие, имеет многочисленные иммуномодулирующие эффекты, в частности усиливает цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами и NK-клетками, при этом способен одновременно селективно повышать резистентность нормальных клеток к цитопатическим эффектам NK [19]. IFN- $\gamma$  секретируется активированными CD4 + и CD8 + Т-клетками, а также активированными NK-клетками [18,27] и играет немаловажную роль в регуляции клеточных иммунных реакций и может быть основным посредником в нецитолитическом контроле при вирусных инфекциях, в том числе HBV [5,15]. Темпы прогрессирования фиброза печени у больных ХГВ во многом обусловлены способностью иммунной системы контролировать репликацию вируса [2, 13]. При этом в патогенезе фиброобразования при ХГВ ведущую роль выполняют цитокины, среди которых значительное внимание уделяется TNF- $\alpha$ , который с одной стороны считается индуктором пролиферации гепатоцитов и регенерации печени, а с другой - при длительном течении болезни принимает участие в прогрессировании фибротических изменений в печени [12].

В настоящее время продолжается изучение иммунопатогенеза прогрессирования морфологических изменений в печени при ХГВ с учетом взаимосвязей изменений показателей цитокиновой регуляции с параметрами вирусной репликации. С появлением неинвазивных методов диагностики фиброза печени появилась возможность широкого

применения их в клинической практике для оценки морфологических изменений в печени, в том числе динамики заболевания [8,10]. Исходя из вышесказанного, целесообразно проведение оценки взаимосвязей иммунологических показателей, уровня вирусной нагрузки и степени выраженности морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов у HBeAg-негативных больных ХГВ.

Цель исследования – определить взаимосвязь изменений содержания цитокинов TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови со степенью выраженности морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов у HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В.

**Материал и методы.** В исследование включено 55 HBeAg-негативных больных ХГВ, которые находились на диспансерном наблюдении в Комунальном неприбыльном предприятии «Областная инфекционная клиническая больница» Запорожского областного совета в возрасте от 20 до 78 лет, из них женщин - 20 (36,4%), мужчин - 35 (63,6%). Согласно клинко-эпидемиологическим данным, медиана продолжительности ХГВ составила 7 [3, 19] лет, а по данным лабораторного подтверждения 4 [1,10] г. Все пациенты включены в исследование по случайному признаку и с информированным согласием. Для определения степени выраженности фибротических и некрозо-воспалительных изменений в ткани печени применены неинвазивные методы. Степень фиброза у 46 (83,6%) пациентов определена по результатам эластометрии, у 9 (16,4%) проведен фибротест. Некрозо-воспалительная активность у 15 (27,3%) больных оценена на основании актитеста, у 40 (72,7%) - по уровню повышения АЛАТ в сыворотке крови по классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994). У всех больных методом полимеразной цепной реакции определено количественное содержание HBV-DNA в крови, методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определены HBeAg и anti-HBe, количественное содержание фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) (Elabscience, США) и интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) (Invitrogen, Австрия). Иммуноферментные исследования проведены на базе Учебно-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета. Для оценки изменений содержания TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови сформирована контрольная группа, состоящая из 30 здоровых лиц.

Статистическая обработка проведена в программе Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JПZ804I382130ARCN10-J). Для оценки достоверности различий между количественными признаками в независимых группах применяли критерий Манна-Уитни, между качественными признаками - метод  $\chi^2$ . Корреляционный анализ проводили с помощью корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** По результатам анализа среди HBeAg-негативных больных ХГВ преобладали пациенты с начальными стадиями фиброза печени F 0-1 - 61,8% (34 из 55) и слабо выраженной некрозо-воспалительной активно-

стью А 0-1 - 87,3% (48 из 55). Соответственно, пациентов со стадиями фиброза печени F 2-4 было 21 (38,2%), а больных с активностью А 2-3 - 7 (12,7%). Проведенный анализ частоты сероконверсии HBeAg/anti-HBe показал зависимость частоты сероконверсии от степени выраженности фибротических изменений в печени, в частности при наличии начальных стадий фиброза печени положительные anti-HBe в сыворотке крови выявлялись у 100% больных против 85,7% пациентов со стадиями F 2-4 ( $\chi^2=5,14$ ,  $p<0,05$ ). При этом частота выявления anti-HBe в сыворотке крови HBeAg-негативных больных не зависела от степени некрозо-воспалительной активности в печени по данным неинвазивных тестов (рис. 1).

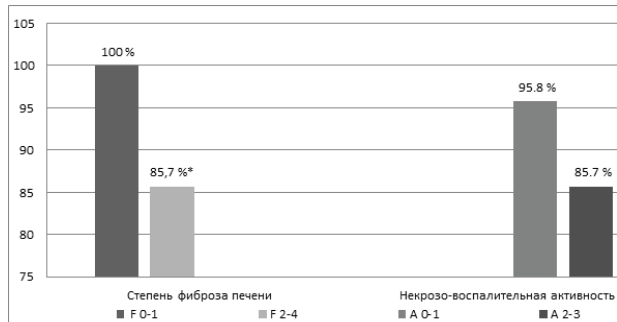


Рис. 1. Частота сероконверсии HBeAg/anti-HBe у HBeAg-негативных пациентов с разной степенью морфологических изменений в печени по результатам неинвазивных тестов (%). \* - разница достоверна в сравнении с HBeAg-негативными больными со стадиями фиброза печени F 0-1,  $p<0,05$

Проведенный анализ взаимосвязи уровня вирусной нагрузки со степенью выраженности морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов установил, что у HBeAg-негативных пациентов существует достоверная взаимосвязь частоты выявления вирусной нагрузки HBV-DNA >20000 IU/ml со степенью выраженности

некрозо-воспалительной активности, что подтверждается обнаружением указанного уровня вирусной нагрузки в 2,7 раза чаще при наличии некрозо-воспалительной активности А 2-3 в сравнении с А 0-1 (57,1% против 20,8%,  $\chi^2=4,24$ ,  $p<0,05$ ). При этом статистически значимая ( $p>0,05$ ) взаимосвязь зависимости вирусной нагрузки от степени выраженности фибротических изменений у HBeAg-негативных больных ХГВ не установлена (рис. 2).

В результате анализа содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ показано, что количество данного цитокина оказалось достоверно выше у пациентов всех исследуемых групп, чем у здоровых лиц ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что уровень повышения этого показателя в определенной степени зависел от степени выраженности морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов. Так, содержание TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных с некрозо-воспалительной активностью А 2-3 в 2,2 раза превышал соответствующий показатель пациентов с активностью А 0-1. Проведенный анализ содержания IFN- $\gamma$  в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ показал отсутствие статистически значимой разницы как по сравнению со здоровыми людьми, так и при сравнении между собой показателей больных с различной степенью выраженности фиброза и некрозо-воспалительных изменений в печени (таблица).

Проведенный корреляционный анализ позволил подтвердить взаимосвязь иммунологических показателей и уровня вирусной нагрузки с лабораторными показателями, которые отражают функциональное состояние печени у HBeAg-негативных больных ХГВ. Так, установлены корреляции уровня вирусной нагрузки с количеством тромбоцитов ( $r=0,31$ ,  $p=0,02$ ), активностью щелочной фосфатазы ( $r=0,27$ ,  $p=0,04$ ), а также между содержанием TNF- $\alpha$  и уровнем общего билирубина ( $r=0,28$ ,  $p=0,04$ ), содержанием IFN- $\gamma$  и количеством тромбоцитов ( $r=-0,28$ ,  $p=0,03$ ).

Согласно данным современной литературы, среди боль-

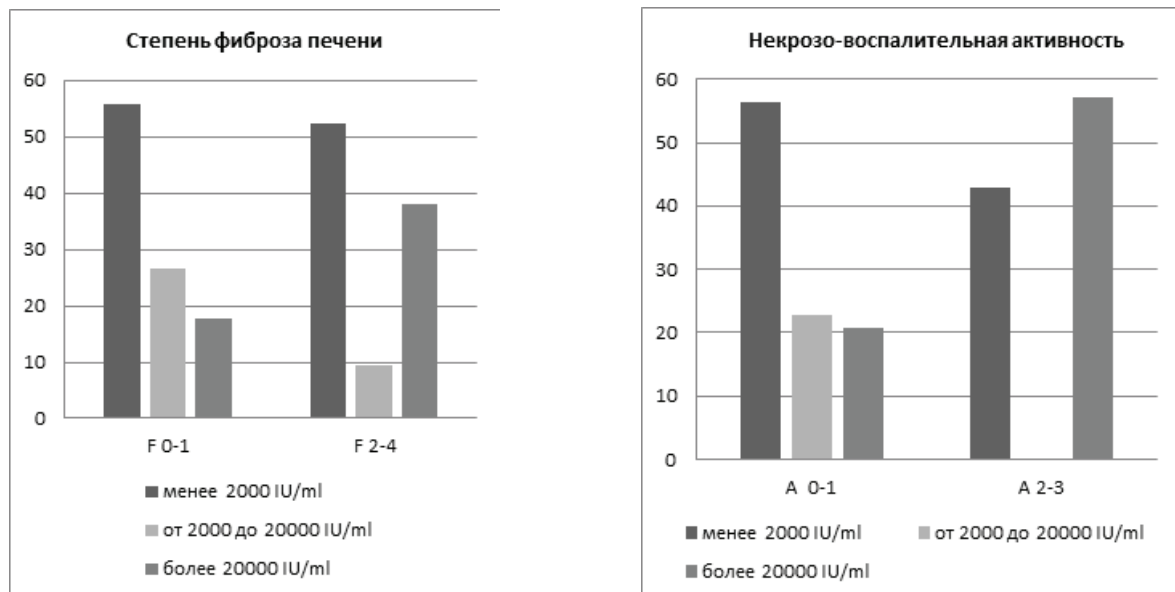


Рис. 2. Уровень вирусной нагрузки у HBeAg-негативных больных ХГВ в зависимости от степени выраженности морфологических изменений в печени.

\* - разница достоверна в сравнении с больными с некрозо-воспалительной активностью А 0-1 в печени  $p<0,05$

Таблица. Содержание TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ в зависимости от степени морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов Me [Q24; Q75]

Показатели	Здоровые люди (n=30)	HBeAg-негативные больные ХГВ (n=55)	
Степень выраженности фиброза печени			
TNF- $\alpha$ , пг/мл	2,6 [0,04;3,02]	F 0-1 (n=34)	F 2-4 (n=21)
		4,42 [3,02; 5,4] *	4,93 [3,5; 6,37] *
IFN- $\gamma$ , пг/мл	0,08 [0,06;0,2]	0,1 [0,06;0,14]	0,1 [0,06;0,4]
Степень выраженности некрозо-воспалительных изменений в печени			
TNF- $\alpha$ , пг/мл	2,60 [0,04;3,02]	A 0-1 (n=48)	A 2-3 (n=7)
		4,39 [3,02; 5,89] *	5,80 [4,43;14,98] *
IFN- $\gamma$ , пг/мл	0,08 [0,06;0,2]	0,1 [0,06;0,14]	0,1 [0,04;0,4]

примечания: \* - разница достоверна в сравнении со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ )

ных ХГВ преобладают пациенты, которые являются HBeAg-негативными [21,22]. Такие изменения в структуре больных ХГВ на современном этапе имеют два основных объяснения: с одной стороны, уменьшение среди заболевших лиц молодого возраста за счет проведения обязательной вакцинации и, соответственно, увеличением доли пациентов старших возрастных групп, у которых при длительном естественном течении ХГВ состоялась сероконверсия с появлением anti-HBe [4,30]; с другой стороны, не исключают появление мутации в участке pre-core / core с последующей потерей возможности экспрессии HBeAg при сохранении высокой репликативной активности HBV [1,4,30]. HBeAg-негативный ХГВ может иметь нестабильное течение с сохранением некрозо-воспалительных изменений в печени и уровня вирусной нагрузки выше 2000 IU/ml [24]. Полученные в нашем исследовании данные также в определенной степени демонстрируют нестабильность течения HBeAg-негативного ХГВ, а именно у HBeAg-негативных пациентов при наличии некрозо-воспалительной активности А 2-3 степени в 2,7 раза чаще ( $p < 0,05$ ), чем при наличии А 0-1, отмечалась вирусная нагрузка выше 20000 IU/ml.

Особенности иммунопатогенетических механизмов прогрессирования морфологических изменений в печени HBeAg-негативных больных ХГВ по сей день изучаются. Известно, что в прогрессировании фибротических изменений в печени ведущую роль играют цитокины, при этом особое внимание заслуживают цитокины, имеющие про-воспалительные и профиброгенные свойства, в частности TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  [7, 28]. По данным исследователей [7,28], уровень повышения TNF- $\alpha$  в сыворотке крови коррелирует с тяжелым фиброзом печени и более выраженным воспалением. Полученные нами данные также демонстрируют высокий уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ХГВ, который при наличии F 2-4 в 1,9 раз, а при наличии А 2-3 в 2,2 раза превышает соответствующий показатель здоровых лиц. При этом согласно результатам проведенного исследования статистически значимых изменений содержания IFN- $\gamma$  в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ в сравнении со здоровыми лицами не зафиксировано ( $p > 0,05$ ). Вероятно, в условиях длительного течения заболевания и сероконверсии HBeAg/anti-HBe, которая отмечалась у подавляющего большинства больных, произошла стабилизация уровня IFN- $\gamma$  в сыворотке крови. Данные современной литературы свидетельствуют, что IFN- $\gamma$  может контролировать посттранскрипционную репликацию HBV, ингибировать образование нуклеокапсида HBV при репликации вируса и подавлять биосинтез

HBeAg [25,26]. К тому же существуют экспериментальные работы, которые *in vitro* демонстрируют ингибирование транскрипционной активности core промотора HBV под действием IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [17].

#### Выводы.

- У HBeAg-негативных больных ХГВ частота выявления сероконверсии HBeAg/anti-HBe взаимосвязана со степенью выраженности фиброза печени, в частности при наличии фиброза печени F 2-4 степени частота сероконверсии ниже в сравнении с пациентами с F 0-1 (85,7% против 100%,  $p < 0,05$ ).
- У HBeAg-негативных пациентов вирусная нагрузка выше уровня HBV-DNA  $> 20000$  IU/ml взаимосвязана с высокой степенью выраженности некрозо-воспалительной активности, в частности при наличии активности А 2-3 отмечается у 57,1% против 20 8% больных с А 0-1 ( $p < 0,05$ ).
- Содержание TNF- $\alpha$  в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ независимо от степени выраженности морфологических изменений в печени, по данным неинвазивных тестов выше, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), и по данным неинвазивных тестов не имеет достоверной взаимосвязи со степенью выраженности морфологических изменений в печени. Содержание IFN- $\gamma$  в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ статистически не отличается от показателей у здоровых лиц.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Alexopoulou A., Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. World journal of gastroenterology. 2014; 20(24): 7644–7652. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7644>
- Arzumanyan A., Reis H.M., Feitelson M.A. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Cancer. 2013; 13(2): 123–135. <http://doi.org/10.1038/nrc3449>
- Baumert T.F., Thimme R., von Weizsäcker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 2007; 13: 82–90.
- Busca A., Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. Virol J. 2014; 11(22). <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-22>
- Chisari F.V., Isogawa M., Wieland S.F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathologie-biologie. 2010; 58(4): 258–266. DOI: 10.1016/j.patbio.2009.11.001.
- Colombatto P., Barbera C., Bortolotti F., et. al. HBV pre-core mutant in genotype-D infected children is selected during HBeAg/anti-HBe seroconversion and leads to HBeAg negative chronic hepatitis B in adulthood. J Med Virol. 2018; 90(7): 1232-1239.

7. Deng Y. Q., Zhao H., Ma A. L., Zhou J. Y., Xie S. B., Zhang X. Q., Zhang D. Z., Xie Q., Zhang G., Shang J., Cheng J., Zhao W. F., Zou Z. Q., Zhang M. X., Wang G. Q.; China HepB Related Fibrosis Assessment Research Group. Selected Cytokines Serve as Potential Biomarkers for Predicting Liver Inflammation and Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients With Normal to Mildly Elevated Aminotransferases. 2015; 94(45). e2003. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002003>
8. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association For The Study Of The Liver. Journal of Hepatology. 2015; 63 (1):. 237–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
9. World Health Organization [Internet]. Hepatitis B. 2020. [cited 2021 5 September 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
10. Jieanu C. F., Ungureanu B. S., Săndulescu D. L., Gheonea I. A., Tudorașcu D. R., Ciurea M. E., Purcărea V. L. Quantification of liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. Journal of medicine and life. 2015; 8(3): 285–290.
11. Lang T., Lo C., Skinner N., et al. The hepatitis B e antigen (HBeAg) targets and suppresses activation of the Toll-like receptor signaling pathway. J. Hepatol. 2011; 55 (4): 762–769. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.042>
12. Larrubia J.R., Benito-Martínez S., Miquel-Plaza J., Sanz-De-Villalobos E., GonzálezMateos F., Parra T. Cytokines – their pathogenic and therapeutic role in chronic viral hepatitis. Rev Esp Enferm Dig. 2009; 101(5): 343–351. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082009000500006>
13. Mitra B., Thapa R.J., Guo H., Block T.M. Host functions used by hepatitis B virus to complete its life cycle: Implications for developing host-targeting agents to treat chronic hepatitis B. Antiviral Res. 2018; 158: 185–198. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.08.014>
14. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2018; 3(6): 383–403. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6)
15. Qi S., Cao B., Jiang M., Xu C., Dai Y., Li K., Wang K., Ke Y., Ning T. Association of the -183 polymorphism in the IFN-gamma gene promoter with hepatitis B virus infection in the Chinese population. J Clin Lab Anal. 2005; 19(6): 276-81. doi: 10.1002/jcla.20090.
16. Riabokon O. V., Khelemendyk A. B., Riabokon Yu. Yu. Monitoring of patients with chronic hepatitis B without liver cirrhosis while determining the tactics of treatment. Pathologia. 2018; 15 (2): 215–220. <http://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.2.141428>
17. Romero R., Lavine J.E. Cytokine inhibition of the hepatitis B virus core promoter. Hepatol. 1996; 23: 17-23.
18. Sun X.R., Wu J., Tang K.F. The interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) +874T allele reduces the risk of hepatitis B infection in an Asian population. J Viral Hepat. 2014; 21(4): 281-287. doi: 10.1111/jvh.12140.
19. Sun Y., Lu Y., Li T., Xie L., Deng Y., Li S., Qin X. Interferon Gamma +874T/A Polymorphism Increases the Risk of Hepatitis Virus-Related Diseases: Evidence from a Meta-Analysis. PLOS ONE. 2015; 10(5): e 0121168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121168>
20. Terrault N.A., Lok A.S., McMahon B.J., et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology. 2018; 67 (4): 1560-1599. <http://doi.org/10.1002/hep.29800>
21. Thimme R., Wieland S., Steiger C., Ghayeb J., Reimann K.A., Pucell R.H., et al. CD8+ T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. J Virol. 2003; 77: 68–76.
22. Vierling J.M. The immunology of hepatitis B. Clin Liver Dis. 2007; 11: 727–59.
23. Wang H., Luo H., Wan X., Fu X., Mao Q., Xiang X., et al. TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection. Journal of Hepatology. 2020; 72(1): 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.024>
24. Wang W. T., Zhao X. Q., Li G. P., Chen Y. Z., Wang L., Han M. F., et al. Immune response pattern varies with the natural history of chronic hepatitis B. World journal of gastroenterology. 2019; 25(16): 1950–1963. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i16.1950>
25. Wu J.F., Hsu H.Y., Ni Y.H., Chen H.L., Wu T.C., Chang M.H. Suppression of furin by interferon-c and the impact on hepatitis B virus antigen biosynthesis in human hepatocytes. Am J Pathol. 2012; 181(1): 19–25.
26. Xia Y., Stadler D., Lucifora J., Reisinger F., Webb D., Hösel M., et al. Interferon- $\gamma$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. Gastroenterology. 2016; 150(1): 194-205. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.026. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416327.
27. Yang P.L., Althage A., Chung J., Maier H., Wieland S., Isogawa M., Chisari F.V. Immune effectors required for hepatitis B virus clearance. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(2):798-802. doi: 10.1073/pnas.0913498107.
28. Yao Q. Y., Feng Y. D., Han P., Yang F., Song G. Q. Hepatic microenvironment underlies fibrosis in chronic hepatitis B patients. World journal of gastroenterology. 2020; 26(27): 3917–3928. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i27.3917>
29. Zhang Y., Zhang H., Elizabeth A., Liu X.Q. Epidemiology of Hepatitis B and Associated Liver Diseases in China. Chinese Medical Sciences Journal. 2013; 27(4): 243-248. [http://doi.org/10.1016/s1001-9294\(13\)60009-7](http://doi.org/10.1016/s1001-9294(13)60009-7)
30. Zou Z.Q., Wang L., Wang K., Yu J.G. Innate immune targets of hepatitis B virus infection. World J Hepatol. 2016; 8(17): 7167-25. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i17.716>

## SUMMARY

### FEATURES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNOLOGICAL PARAMETERS, LEVEL OF VIRAL LOAD AND SEVERITY OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER ACCORDING TO NON-INVASIVE TESTS IN HBeAg--NEGATIVE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

**Khelemendyk A., Riabokon E., Riabokon Yu.**

*Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine*

Aim - to investigate the relationship between immunological parameters, level of viral load and severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B.

The study included 55 HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B. Age of patients was from 20 to 78 years. There were 20 women and 35 men. Quantitative content of HBV-DNA, HBeAg and anti-HBe, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  was determined in all

patients' blood. Statistical processing was performed in Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JZ804I382130ARCN10-J).

The study found an association between HBeAg/anti-HBe seroconversion and severity of liver fibrosis. It is shown that in the presence of liver fibrosis F 2-4 degree the frequency of seroconversion is lower compared with HBeAg-negative patients with F 0-1 (85,7 % vs. 100 %,  $p < 0,05$ ). The association of viral load above HBV-DNA  $>20000$  IU/ml with a high degree of necro-inflammatory activity has also been shown. In HBeAg-negative patients in the presence of activity A 2-3 viral load  $>20,000$  IU/ml is detected in 57,1 % against 20,8 % of patients with A 0-1 ( $p < 0,05$ ). However, it was shown that in HBeAg-negative patients with chronic HBV, TNF- $\alpha$  level in serum, regardless of the severity of morphological changes in the liver is higher, and IFN- $\gamma$  level is not statistically different from that of healthy people.

In HBeAg-negative patients with CHB the detection rate of HBeAg / anti-HBe seroconversion is significantly higher in fibrosis F 0-1. The viral load above the HBV-DNA level  $>20,000$  IU / ml has a relationship with necroinflammatory activity, significantly higher with A 2-3. The TNF- $\alpha$  content is higher than in healthy people ( $p < 0,05$ ), and has no significant relationship with the severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests. The content of IFN- $\gamma$  in the blood serum of HBeAg-negative patients with CHB does not statistically differ from those of healthy people.

**Keywords:** chronic hepatitis B, HBeAg-negative, liver fibrosis.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, УРОВНЕМ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ У HBeAg-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Хелемендик А.Б., Рябоконе Е.В., Рябоконе Ю.Ю.

*Запорожский государственный медицинский университет, Украина*

Цель исследования - определить взаимосвязи между иммунологическими показателями, уровнем вирусной нагрузки и степенью выраженности морфологических изменений в ткани печени по данным неинвазивных тестов у HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В.

Обследованы 55 HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в возрасте 20-78 лет, женщин - 20, мужчин - 35. У всех больных в крови определено количественное содержание HBV-DNA, HBeAg и anti-HBe, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Статистическая обработка проведена в программе Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JZ804I382130ARCN10-J).

По результатам проведенного исследования установлена взаимосвязь сероконверсии HBeAg/anti-HBe со степенью выраженности фиброза печени. Показано, что при наличии фиброза печени F 2-4 степени частота сероконверсии ниже, чем у HBeAg-негативных больных с F 0-1 (85,7% против 100%,  $p < 0,05$ ). Доказана взаимосвязь вирусной нагрузки выше уровня HBV-DNA  $>20000$  IU/ml с высокой степенью выраженности некрозо-воспалительной активности. У HBeAg-негативных пациентов при на-

личии активности А 2-3 вирусная нагрузка  $>20000$  IU/ml отмечалась у 57,1% против 20,8% больных с А 0-1 ( $p < 0,05$ ). Показано, что у HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В содержание TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, независимо от степени выраженности морфологических изменений в печени, выше, а содержание IFN- $\gamma$  статистически не отличается от показателя здоровых лиц.

У HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В частота выявления сероконверсии HBeAg/anti-HBe достоверно выше при фиброзе F 0-1. Вирусная нагрузка выше уровня HBV-DNA  $>20000$  IU/ml находится во взаимосвязи с некроз-воспалительной активностью и достоверно выше при А 2-3. Содержание TNF- $\alpha$  выше, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ) и по данным неинвазивных тестов не имеет достоверной взаимосвязи со степенью выраженности морфологических изменений в печени. Содержание IFN- $\gamma$  в сыворотке крови HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В статистически не отличается от показателей здоровых лиц.

## რეზიუმე

იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ურთიერთკავშირის თავისებურებანი, ვირუსული დატვირთვის დონე და ღვიძლის ქსოვილში მორფოლოგიური ცვლილებების გამოხატულების ხარისხი ქრონიკული В ჰეპატიტის მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტებში არაინვაზიური ტესტების მონაცემების მიხედვით

ა.ხელემენდიკი, ე.რიაბოკონი, ი.რიაბოკონი

*ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ურთიერთკავშირის თავისებურებების, ვირუსული დატვირთვის დონისა და ღვიძლის ქსოვილში მორფოლოგიური ცვლილებების გამოხატულების ხარისხის გამოკვლევა ქრონიკული В ჰეპატიტით მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტებში არაინვაზიური ტესტების მონაცემების მიხედვით.

კვლევა ჩატარდა 20-78 წლის 55 (20 ქალი, 35 მამაკაცი) ქრონიკული В ჰეპატიტის მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტს. ყველა ავადმყოფს განესაზღვრა სისხლში HBV-DNA, HBeAg და ანტი-HBe, TNF- $\alpha$  და IFN- $\gamma$  რაოდენობები შემცველობა. სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა პროგრამაში Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JZ804I382130ARCN10-J).

კვლევის შედეგების საფუძველზე დადგენილია ურთიერთკავშირი HBeAg/ანტი-HBe სეროკონვერსიასა და ღვიძლის ფიბროზის გამოხატულების ხარისხს შორის. ნაჩვენებია, რომ ღვიძლის ფიბროზის F 2-4 ხარისხის არსებობის პირობებში სეროკონვერსიის სიხშირე უფრო დაბალია, ვიდრე F 0-1 ხარისხის მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტებში (85,7% 100%-ის წინააღმდეგ,  $p < 0,05$ ). ასევე გამოვლენილია HBV-DNA  $>20000$  IU/მლ-ზე უფრო მაღალი ხარისხის ვირუსული დატვირთვისა და ნეკრო-ანთებით აქტივობის მაღალ ხარისხს შორის კავშირი. HBeAg-უარყოფით პაციენტებში А 2-3 აქტივობის არსებობისას ვირუსული დატვირთვა  $>20000$  IU/მლ აღინიშნა 57,1%-ში, А 0-1 დაავადებულთა 20,8%-ის წინააღმდეგ ( $p < 0,05$ ). ნაჩვენებია, რომ ქრონიკული В ჰეპატიტის მქონე HBeAg-უარყოფით

პაციენტების სისხლის შრატში TNF- $\alpha$  შემცველობა, ღვიძლში მორფოლოგიური ცვლილებების გამოხატულების ხარისხის მიუხედავად, უფრო მაღალია და IFN- $\gamma$  შემცველობა სტატისტიკურად არ განსხვავდება ჯანმრთელ პირთა მახვენებლებისაგან.

ქრონიკული B ჰეპატიტით HBeAg-უარყოფით პაციენტებში HBeAg/ანტი-HBe სეროკონვერსიის გამოვლენის მახვენებელი სარწმუნოდ უფრო მაღალია F 0-1 ფიბროზის დროს. HBV-DNA >20000 IU/მლ-ზე დონეზე მაღალი ვირუსული დატვირთვა ურთიერთკავშირში

არის ნეკროზ-ანთებით აქტივობასთან და სარწმუნოდ უფრო მაღალია A2-3 დროს. TNF- $\alpha$  შემცველობა უფრო მაღალია, ვიდრე ჯანმრთელ პირებში ( $p < 0.05$ ) და მას არ გააჩნია დადასტურებული კავშირი ღვიძლში მორფოლოგიური ცვლილებების გამოხატულების ხარისხთან არაინვაზიური ტესტების მიხედვით. ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტების სისხლის შრატში IFN- $\gamma$  შემცველობა სტატისტიკურად არ განსხვავდება ჯანმრთელ პირთა მახვენებლებისაგან.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПЕРВИЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЗВЕНЕ ГОРОДА И СЕЛА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Гусейналиева В.Н.

*Азербайджанский научно-исследовательский институт легочных заболеваний,  
Противотуберкулезный диспансер №1, Баку, Азербайджан*

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной. Поэтому в сентябре 2018 г. в ассамблее ООН проведена дискуссия с участием руководителей здравоохранения и подготовлен план мероприятий на 5 лет (2018-2022 гг.). Одной из основных причин обострения эпидемиологической ситуации является повышение уровня множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и широко-лекарственно-устойчивых форм (ШЛУ) туберкулеза. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эти формы наблюдаются в 30 странах мира, в том числе в 18 регионах Восточной Европы, одним из которых является Азербайджан [3-8]. Основным направлением в реализации противоэпидемических мероприятий являются своевременное выявление, эффективное лечение и профилактика туберкулеза [9,11,16]. ВОЗ рекомендует пассивные и активные способы выявления туберкулеза. Пассивное обнаружение основано на исследованиях, выполняемых для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ). Современный алгоритм выявления предлагает обнаружение КУМ и ДНК КУМ [1-3,12,13,19-25]. В активном выявлении должны участвовать лица с высоким риском развития туберкулеза, контингент, нуждающийся в активном выявлении и лица с формами инфекционной аллергии (ИА) [10,14-16,18,26]. Основной метод обследования при активном обнаружении - лучевая диагностика.

Цель исследования - усовершенствовать методы раннего выявления, лечения и профилактики туберкулеза в городских и сельских учреждениях первичного медицинского звена, определить влияние туберкулеза на клинико-эпидемиологические показатели.

Задачи исследования:

1. На основе ретроспективного анализа медицинских документов первичных больных, выявленных среди населения, обслуживаемого Ясамал-Насиминским и Гобустан-

ским учреждениями первичного медицинского звена (ПМЗ) за последние 5 лет (2011-2015 гг.), оценка эпидемиологической ситуации, выявление групп риска, которые играют значимую роль в возникновении заболевания. Проведение аналогичного анализа в 2016 году для уточнения частоты встречаемости групп высокого риска развития туберкулеза и принять результаты как показатель контрольной группы;

2. Наряду с применением санитарной профилактики среди медперсонала и населения, проведение активных и пассивных методов выявления туберкулеза среди групп риска в Ясамал-Насиминском и Гобустанском районах, выявленных в результате целевых обследований под строгим контролем регистра, организованного в 2017-2019 гг. Оценка эффективности лечения первичных чувствительных, моно-полирезистентных больных и сравнительный анализ полученных результатов с показателями 2016 г.;

3. Разработка алгоритма выявления, лечения и наблюдения за туберкулезом в ПМЗ на уровне диспансеров и кабинетов в городских и сельских районах в условиях эпидемиологической напряженности.

**Материал и методы.** В целях уточнения уровня противо-туберкулезных мероприятий в городских и сельских ПМЗ за последние 5 лет (2011-2015 гг.), на основании утвержденной Госкомстатом статистической формы №8 «О туберкулезе» ретроспективно проанализированы медицинские карты 523 первичных туберкулезных больных, зарегистрированных в Ясамал-Насиминском районах г. Баку и 96 в сельском Гобустанском районе. Анализ проведен с учетом возраста, пола, профессии, частоты клинических форм, способа выявления больных, выделения КУМ, частоты встречаемости первичной лекарственной устойчивости, сопутствующих заболеваний, интенсивного и экстенсивного уровня заболеваемости, эффективности лечения. Исследовались пути выявления первичных больных: обращение в ПМЗ, про-