

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 5 (254) Май 2016

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (254) 2016

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, рецензии, 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, რეცენზიები.

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,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нина Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елена Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогебашвили, Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия,
Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,
Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

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, III этаж, комната 313
тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.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; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nina Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Elene Giorgadze, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
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.org

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 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. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. 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, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

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.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, ანათალებების 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.

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:

Wollina U. BASAL CELL CARCINOMA IN THE AREA OF CHRONIC RADIODERMATITIS – 3 CASE REPORTS WITH LONG-TERM FOLLOW-UP	7
Zhumaliyeva V., Cialkowska-Rysz A., Sirota V., Kulishov V., Omarova I. EPIDEMIOLOGY OF NEUROPATHIC CHRONIC PAIN IN ONCOLOGY PATIENTS	10
Бейсенаева А.Р., Мулдаева Г.М., Азизов И.С., Калбеков Ж.А., Ким Н.А., Литвинова Е.В., Ибышева А.Т. АМБУЛАТОРНОЕ АНТИМИКРОБНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ	15
Исаев Г.Б., Ахвердиев Б.Д. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОВРЕМЕННОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ	19
Şahinkuş S., Çakar M.A., Yaylacı S., Aydın E., Can Y., Kocayigit İ., Osken A., Akdemir R., Gunduz H. HEMATOLOGICAL MARKERS OF THE NO-REFLOW PHENOMENON ON IN-PATIENTS UNDERGOING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION	26
Koteliukh M. A MODEL FOR PROGNOSIS OF ACUTE LEFT VENTRICULAR FAILURE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS CONSIDERING TENASCIN C CONTENT	32
Тодуа Ф.И., Ахвледиани М.В., Воробьева Е.О., Барамидзе А.М., Цивцивадзе Г.Б., Гачечиладзе Д.Г. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА, ГОМОЦИСТЕИНА, ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МУЛЬТИСРЕЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	37
Зимба Е.А., Ольхова О.В. ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (БОЛЕЗНЬ ВЕГЕНЕРА): СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	43
Цискаришвили Н.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И., Читанава Л.А. КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕЛАТОНИНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО И СТРЕССОМ В АНАМНЕЗЕ	47
Begaidarova R., Asenova L., Alshynbekova G., Devdariani Kh., Dyusembaeva A., Starikov Y., Zolotareva O. ASSESEMENT OF THE SEVERITY OF IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS OF ASIAN ETHNICITY WITH HIV/HCV CO-INFECTION	53
Todadze Kh., Mosia S. DYNAMICS OF OPIOID SUBSTITUTION TREATMENT IN DIFFERENT INITIAL SUBSTANCE USER OPIOID DEPENDENT PATIENTS.....	56
Мамырбаев А.А., Умарова Г.А. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	61
Bukeyeva A., Riklefs V., Riklefs I., Tashkenbayeva V., Kassatova A. TOWARDS LEARNER-CENTRED MEDICAL CURRICULUM: QUALITATIVE FOCUS GROUP STUDY OF INDIVIDUAL PREFERENCES DEPENDING ON VERBAL ENVIRONMENT.....	67

Гоголадзе М.Б., Киладзе М.А., Чхиквадзе Т.Ф., Цивцивадзе Л.Б., Джикия Д.Т. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕРНИОПЛАСТИКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	73
Умбетов Т.Ж., Бердалинова А.К., Койшыбаев А.К., Умбетова К.Т., Султанова Г.Д. ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ТЕТРАБОРАТОМ НАТРИЯ В ПОСТИНТОКСИКАЦИОННЫЙ ПЕРИОД.....	81
Боягина О.Д. СТРОЕНИЕ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА В ПОСМЕРТНОМ СОСТОЯНИИ В СРАВНЕНИИ С ЕГО МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЕМ.....	87
Ходели Н.Г., Чхаидзе З.А., Парцахашвили Д.Д., Пилишвили О.Д., Кордзая Д.Д. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗЫСКАНИЯ ОРГАНОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СРЕДИ ДОНОРОВ С НЕБЬЮЩИМСЯ СЕРДЦЕМ ПРИ БЕЗУСПЕШНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ РЕАНИМАЦИИ (Обзор литературы)	92
Babenko D. COMPARISON OF FOUR GENOTYPING METHODS FOR <i>P.AERUGINOSA</i> : <i>IN SILICO</i> STUDY	98
Кинцурашвили Л.Г. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАППАКОНИТИНА В ПОДЗЕМНЫХ ЧАСТЯХ ACONITUM ORIENTALE MILL, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ.....	103
Зурабашвили Д.З., Парулава Г.К., Шанидзе Л.А., Кикалишвили Б.Н., Николайшвили М.И. УРОВЕНЬ БЕНЗ(А)ПИРЕНА В ТАБАЧНОМ ДЫМЕ	107

HAYKA

**BASAL CELL CARCINOMA IN THE AREA OF CHRONIC RADIODERMATITIS
– 3 CASE REPORTS WITH LONG-TERM FOLLOW-UP**

Wollina U.

*Department of Dermatology and Allergology,
Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany*

Radiodermatitis is an adverse effect of ionizing radiation on the skin. Radiation produces radical oxygen species (ROS) from direct ionization of water, which cause DNA damage. Activation of such immune mechanisms, as release of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α , leads to an upregulation of matrix metalloproteinases in skin. In addition, there is an upregulation of molecules such as intracellular adhesion molecule-1 promoting leukocyte adherence and tissue infiltration. At a later stage, tumor growth factor- β contributes to tissue fibrosis and loss of lymphatic vessels [13,16]. Acute radiodermatitis develops within 90 days after exposure with a blanchable erythema, dermatitis and desquamation. Chronic radiodermatitis often develops after several years delay with atrophy, telangiectasias, sclerotic pigmentary changes, ulcerations and possible skin cancer [2].

Material and methods. Case Reports. *Case 1.* A 56-year-old female patient presented with a slow-growing nodular plaque on the right infraclavicular region. Her medical history was positive for radiotherapy of an hemangioma of childhood in the same region more than 40 years ago.

On examination we observed a 3x2 cm large partially pigmented, ill-defined nodular plaque, centrally covered with crusts with some telangiectasias (Fig. 1). She was treated by delayed Mohs surgery with two sessions. The wound was closed by a V-Y-plasty. Wound healing was unremarkable.



Fig. 1. Basal Cell Carcinoma (BCC) in the area affected with chronic radiodermatitis with ill-defined borders (Case 2)

During follow-up of 6.5 years no recurrence has been observed.

Case 2. A 62-year-old female patient presented with a slow-growing tumor in the left supraclavicular area and an atrophic lesion on the right side of the abdomen. Her medical history was positive for basal cell carcinoma (BCC) in the supraclavicular area surgically removed in 2005. During childhood two hemangiomas were treated by radium therapy causing a chronic radiodermatitis.

On examination we observed chronic radiodermatitis on both sites with atrophy, telangiectasias and scaling. The tumor was removed by delayed Mohs and closed the next day by linear sutures. Histology confirmed a solid type BCC, R0 resection. Healing was unremarkable. One year later the patient presented again with suspicious lesion in both radiodermatitis areas and complaints of local pain. We decided to completely remove the area affected by chronic radiodermatitis. The abdominal wound was closed by linear suture; the supraclavicular lesion got a split-skin mesh-graft transplant. Healing was unremarkable. Histology of both lesions demonstrated a chronic radiodermatitis without any tumor growth. Follow-up over four years demonstrated no further NMSC. However, the patient developed a hypertrophic scar at the transplant border (Fig. 2).



Fig. 2. Hypertrophic scar along the border of a split skin mesh-graft after BCC surgery and complete excision of chronic radiodermatitis 4 years ago

Case 3. A 74-year-old male patient presented with a non-healing erosions with crusts on the forehead just above his left eyebrow which had developed two years ago. His medical history was remarkable for a BCC in this area treated by radiotherapy 40 years ago. A diagnostic skin biopsy, already performed by his dermatologist had revealed BCC. He was referred to our department for surgery.

On examination we observed an atrophic scar-like plaque of about 15 mm in diameter surrounded by a hyperpigmented rim (Fig. 3). We performed a delayed Mohs surgery. Histopathologic investigation found marked elastosis above fibrotic tissue inserting into the mimic muscles without any remnants of BCC, consistent with chronic radiodermatitis. During 2.5 years of follow-up no further tumor has developed.



Fig. 3. New BCC on the left forehead 40 years after radiotherapy of old BCC (Case #3).

Results and their discussion. We present three case reports of BCC, developed in the areas of chronic radiodermatitis. In case of BCC, radiotherapy is an effective treatment with complete remissions in about 95% and favorable cosmesis. Low fractional doses of 3 to 5 Gy three times a week are important to reduce both low and late toxicities. Cumulative doses are between 50 to 60 Gy in most cases [11, 5].

In case 1 and 2 BCC's developed in the areas of chronic radiodermatitis, caused by radiotherapy treatment of hemangiomas of childhood. Until the 1950's and 1960's roentgen irradiation or radium therapy were commonly used in treatment of especially for larger hemangiomas [1].

In case 3 a small BCC infiltrate had been removed fully by diagnostic biopsy prior to the patient's referral to our clinic, therefore we could only diagnose chronic radiodermatitis. In all patients we performed delayed Mohs surgery in case of a recurrent facial BCC, as recommended by the German Guideline for BCC [4].

The risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) after exposure to low or intermediate doses (<50 Gy) of radiation is minimal, in particular in elderly people [8-10]. The life-time

risk of BCC after radiation therapy has been estimated < 0.1% with a latency of at least 10 years in two studies [5,18]. In a study involving 65,719 US radiologic technologists the cumulative mean absorbed dose to head, neck and arms was 55.8 mGy. Only those technicians who received radiation dose before the age of 30 were in excessive risk group for developing BCC [7]. Study conducted on 90,955 US radiologic technologists performing radionuclide procedures determined them to be at an increased risk for squamous cell carcinoma (SCC) [6].

In contrast to these studies, an analysis of childhood cancer survivors exposed to medium to high doses found that BCC developed between the ages of 20 to 39 years in 83% of the patients. The Odds ratio for those patients who received 35 Gy or more was 39.8 [19]. So, radiotherapy early in life poses a higher risk of subsequent, delayed formation on NMSC.

Franchi et al. [3] investigated p53 expression in a group of six patients with NMSC in chronic radiodermatitis, i.e. five patients with BCC and one patient with squamous cell carcinoma (SCC). They compared the findings with seven patients with chronic radiodermatitis only. In 75% of cases p53 expression was detected immunohistochemically within radiation-damaged epidermis. In four NMSC cases p53 expression was observed in the majority of tumor cells; in one case intermingled tumor cells expressed the oncoprotein. By DNA sequencing, two mutations could be identified: G deletion at codon 244 and A->G transition at codon 205. In conclusion, the authors argued that p53 modifications could be responsible for the high risk of NMSC development in chronic radiodermatitis.

Weihrauch et al. [12] analyzed p53 mutations in 12 BCC of UV-exposed skin and compared the results to 20 BCC of non-UV-exposed body areas. Mutations of p53 were detected in 58% of UV-exposed and in 55% of non-UV-exposed. The most frequent mutations were CC->TT base-pair changes and C->T mutations - a situation different from BCC in chronic radiodermatitis [20]. Tandem CC --> TT mutations of codons 247 and 248 of p53 gene (AAC CGG --> AAT TGG) are UV-specific and can be found in normal human skin after UV-exposure as well.

Another study in scalp BCC after radiotherapy of tinea capitis in childhood aimed to identify genetic differences in those tumors compared to other BCCs. The authors used DNA microarray chips but failed to detect differences in gene expression. On the other hand, they noted a more aggressive biological behavior, probably due to host factors [17].

In conclusions, patients with a chronic radiodermatitis need a lifelong dermatologic follow up to for early detection of NMSC and subsequent removal of tumors by Mohs surgery [14].

REFERENCES

1. Abdulkerim A, Boyd JA, Reeves RJ. Treatment of hemangioma of the skin in infancy and childhood by roentgen irradiation and radium: a report of 323 cases. *Pediatrics*. 1954;14(5):523-7.
2. Foti C, Filotico R, Bonamonte D, Conserva A, Casulli C, Altobella A, Angelini G. Long-term toxic effects of radiations: sarcomatoid carcinoma and multiple basal cell carcinoma of the limbs in chronic radiodermatitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2005;27(1):177-84.
3. Franchi A, Massi D, Gallo O, Santucci M, Porfirio B. Radiation-induced cutaneous carcinoma of the head and neck: is there an early role for p53 mutations? *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(6):793-8.
4. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, Reifemberger J, Dirschka T, Garbe C. Brief S2k guidelines: Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11 Suppl 3:10-5, 11-6.
5. International Commission of Radiation Protection. The biological basis for dose limitation in the skin. A report of a Task Group of Committee 1 of the International Commission of Radiological Protection. *Ann ICRP*. 1991;22(2):1-104.
6. Kitahara CM, Linet MS, Drozdovitch V, Alexander BH, Preston DL, Simon SL, Freedman DM, Brill AB, Miller JS, Little MP, Rajaraman P, Doody MM. Cancer and circulatory disease risks in US radiologic technologists associated with performing procedures involving radionuclides. *Occup Environ Med*. 2015;72(11):770-6.
7. Lee T, Sigurdson AJ, Preston DL, Cahoon EK, Freedman DM, Simon SL, Nelson K, Matanoski G, Kitahara CM, Liu JJ, Wang T, Alexander BH, Doody MM, Linet MS, Little MP. Occupational ionising radiation and risk of basal cell carcinoma in US radiologic technologists (1983-2005). *Occup Environ Med*. 2015;72(12):862-9.
8. Lie JA, Kjaerheim K, Tynes T. Ionizing radiation exposure and cancer risk among Norwegian nurses. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17(4):369-75.
9. Lindelöf B, Eklund G. Incidence of malignant skin tumors in 14,140 patients after Grenz-ray treatment for benign skin disorders. *Arch Dermatol*. 1986;122(12):1391-5.
10. McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJ, Shaffer RE, Taylor RE. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol*. 2015;88(1056):20150405.
11. Olschewski T, Bajor K, Lang B, Lang E, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of basal cell carcinoma of the face and head: Importance of low dose per fraction on long-term outcome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(2):124-30.
12. Ouhitit A, Nakazawa H, Armstrong BK, Krickler A, Tan E, Yamasaki H, English DR. UV-radiation-specific p53 mutation frequency in normal skin as a predictor of risk of basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(7):523-31.
13. Russell NS, Floom B, van Werkhoven E, Schriemer M, de Jong-Korlaar R, Woerdeman LA, Stewart FA, Scharpfenecker M. Blood and lymphatic microvessel damage in irradiated human skin: The role of TGF- β , endoglin and macrophages. *Radiother Oncol*. 2015;116(3):455-61.
14. Sattler E, Räwer HC, Mühlstädt M, Ruzicka T, Burgdorf W, Kunte C. Basal cell carcinomas in radiotherapy-treated port wine stains. An ideal indication for Mohs surgery. *Hautarzt*. 2011;62(7):534-8.
15. Schulte KW, Lippold A, Auras C, Bramkamp G, Breitung C, Elsmann HJ, Habenicht EM, Jasnoch V, Müller-Pannes H, Rupprecht R, Suter L. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):993-1001.
16. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol*. 2016; [Epub ahead of print].
17. Tessone A, Amariglio N, Weissman O, Jacob-Hirsch J, Liran A, Stavrou D, Haik J, Orenstein A, Winkler E. Radiotherapy-induced basal cell carcinomas of the scalp: are they genetically different? *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(6):1387-92.
18. Trott KR, Kamprad F. Estimation of cancer risks from radiotherapy of benign diseases. *Strahlenther Onkol*. 2006;182(8):431-36.
19. Watt TC, Inskip PD, Stratton K, Smith SA, Kry SF, Sigurdson AJ, Stovall M, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(16):1240-50.
20. Weihrauch M, Bader M, Lehnert G, Wittekind C, Tanapfel A, Wrbitzky R. Carcinogen-specific mutation pattern in the p53 tumour suppressor gene in UV radiation-induced basal cell carcinoma. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002;75(4):272-6.

SUMMARY

BASAL CELL CARCINOMA IN THE AREA OF CHRONIC RADIODERMATITIS – 3 CASE REPORTS WITH LONG-TERM FOLLOW-UP

Wollina U.

Department of Dermatology and Allergology Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany

Chronic radiodermatitis is a delayed response of skin and underlying soft tissues after exposure to the ionizing radiation. It bears a risk of secondary tumors, in particular non-melanoma skin cancer (NMSC).

We present 3 case reports of the patients with the development of BCC's ≥ 40 years after radiation of either childhood hemangioma or basal cell carcinoma.

Patients with chronic radiodermatitis need a life-long dermatologic follow-up for early detection of NMSC and its consequent removal by Mohs surgery.

Keywords: chronic radiodermatitis; non-melanoma skin cancer; ionizing radiation.

РЕЗЮМЕ

БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА В ОБЛАСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛУЧЕВОГО ДЕРМАТИТА - ТРИ СЛУЧАЯ ПОД ДОЛГОСРОЧНЫМ НАБЛЮДЕНИЕМ

Воллина У.

Академический учебный госпиталь Дрезден-Фридрихштадт, департамент дерматологии и аллергологии, Дрезден, Германия

Хронический лучевой дерматит является замедленной реакцией кожи и нижележащих мягких тканей после воздействия ионизирующего облучения. Он несет риск вторичных опухолей, в частности немеланомного рака кожи (НМРК). Представлено 3 случая базальноклеточной карциномы (БКК), развившейся более чем 40 лет спустя после облучения, либо детской гемангиомы или базалиомы. Больным хроническим лучевым дерматитом необходимо находиться под пожизненным дерматологическим наблюдением с целью раннего выявления НМРК и его последующего удаления путем операции MOHS.

რეზიუმე

ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა ქრონიკული სხივური დერმატიტის მიდამოში – გრძელვადიანი დაკვირვების სამი შემთხვევა

უ. ვოლინა

აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი დრეზდენ-ფრიდრიხშტადტი, დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენი, გერმანია

ქრონიკული სხივური დერმატიტი წარმოადგენს კანის და კანქვეშა რბილი ქსოვილების დაზიანებულ რეაქციას მაიონებელი გამოსხივების მოქმედების შემდგომ. იგი შეიცავს მეორადი სიმსივნეების, კერძოდ – კანის არამელანომური კიბოს (კამკ), განვითარების რისკს. ავტორების მიერ წარმოდგენილია ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის 3 შემთხვევა, განვითარებული ბავშვთა ჰემანგიომის ან ბაზალიომის დასხივებიდან 40 წელზე მეტი ხნის შემდგომ. კამკ-ს ადრეული გამოვლინებისა და, შემდგომ, მისი ოპერაციული გზით მოცილების მიზნით, ავადმყოფები ქრონიკული სხივური დერმატიტით მთელი სიცოცხლის განმავლობაში უნდა იმყოფებოდნენ დერმატოლოგის მეთვალყურეობის ქვეშ.

EPIDEMIOLOGY OF NEUROPATHIC CHRONIC PAIN IN ONCOLOGY PATIENTS

¹Zhumaliyeva V., ²Cialkowska-Rysz A., ¹Sirota V., ¹Kulishov V., ¹Omarova I.

¹Karaganda State Medical University, Kazakhstan; ²Medical University of Lodz, Poland

At present, global medical community takes a tender interest in the issue of chronic neuropathic pain diagnosis and management [4]. Taken from MedTerms™ Medical Dictionary: chronic pain is an unpleasant sense of discomfort that persists or progresses over a long period of time and is usually untreatable. In contrast to acute pain that arises suddenly in response to a specific injury and is usually treatable. It lasts from 1-3 months to many years. Neuropathic pain is characterized by pain occurring due to the direct damage or somatosensory system disorder [6]. Despite the great attention of specialists to the subject, today there are no published data on the epidemiology of this syndrome in Kazakhstan. There is also no data on the epidemiology of neuropathic pain among oncology patients. From 10 to 20% of oncology patients suffer from the pain that cannot be managed by existing regimens recommended by the World Health Organization [10]. The pain in oncology

patients may directly arise from tumor expansion (75%), antineoplastic therapy (20%), otherwise (5%) it is unrelated to the neoplastic process or antineoplastic therapy [2]. According to the global published data, an average 40% of oncology patients suffer from neuropathic pain, whilst the modern information resources have dissimilar indices of neuropathic pain prevalence - from 15 to 70% [1,3,5,7-9].

The aim of the study was to analyze the primary prevalence of chronic neuropathic pain syndrome in oncology patients of Karaganda (Kazakhstan), to estimate the structure of pain syndrome in randomly chosen patients, to assess the effectiveness of analgesic therapy in oncology patients with chronic neuropathic pain. All the patients with confirmed cancer admitted to hospital in Karaganda regional oncologic dispensary were studied.

Material and methods. All the patients with confirmed cancer admitted to hospital in chemotherapy and rehabilitation departments of "Karaganda Regional Oncologic Dispensary" for special treatment were studied. The study period was limited to 60 consecutive days (06.04.2015 – 06.06.2015). The results were statistically processed using 6.0 «STATISTICA» program.

Results and their discussions. All the patients with chronic pain syndrome were included into the study. During the study period, 374 patients were admitted to hospital. Chronic pain syndrome of different intensity was diagnosed in 42 (11,2±1,6%) of them. In 81±6,1% of cases, sampled information included women. In 19±6,1% of the cases, it consisted of men respectively, at the ages from 31 to 70 years. The average age of the patients was 56±1,8 years. As for primary site of malignancy: in 43±7,6% of cases it was breast cancer, 14,3±5,4% - uterine cancer; 9,5±4,5% - lungs cancer and gastric cancer for each, 4,8±3,3% - pancreatic cancer, colorectal carcinoma, laryngeal cancer, tongue root cancer and melanoma respectively for each. 66,7±7,3% of the patients had the III cancer stage, 23,8±6,6% - II cancer stage and 9,5±4,5% - I cancer stage. TNM classification is various. Patients with T₃ (35,7%), T₂ (28,6%), T₄ and T₁ (19% for each respectively) indexes prevailed in the structure of primary tumor nidus characteristics. Index N is the indicative of the regional lymph nodes involvement into disease process: 28,6% of cases for each N₁ and N₂ respectively, 19% - N₃, 14,3% - N_x and 9,5% - N₀. The process generalization is marked by distant metastases. There are no IV cancer stage patients in the sampling, because this group was not indicated for special treatment. The group got domiciliary symptomatic treatment from the family medical doctor. 81,0±6,1% of all patients with chronic neuropathic syndrome were operated for cancer, 90,5±4,5% of them underwent chemotherapy and 47,6±7,7% of them underwent radiation therapy.

Thus, the middle-aged women diagnosed with the stage III of breast cancer that got combined modality treatment, prevailed in the randomly created group.

To be diagnosed with chronic neuropathic pain all the patients filled in the «Neuropathic pain questionnaire for cancer patients (NPQ-C)» [11], registered in the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan [1]. As of the date of survey, 52,4±7,7% of the patients described their sensation of pain as «mild pain», and estimated it according to the numeric Pain Rating Scale from 2 to 4 points; 38,1±7,5% of respondents described their sensation of pain as «moderate», and estimated it from 5 to 7 points; (9,5±4,5)% of the patients pointed out severe pain (from 8 to 10 points).

At the time of the study, only (38,1±7,5)% of the patients received pharmaceutical pain treatment. Moreover, only

(26,2±6,8)% of the respondents reported about efficacy of this pain treatment and noted that the actual pain management relieved the pain syndrome by 20% from initial intensity.

At the beginning of pain syndrome, 54,8±7,7% of the patients described it as moderate pain (from 5 to 7 points in assessment of pain intensity). The pain syndrome in 31±7,1% of the patients was mild (from 2 to 4 points). Only 9,5±4,5% of the patients described severe pain (from 8 to 10 points) and 4,8±3,3% of them informed about almost no pain and assessed their sensation from 0 to 1 points. 95,2±3,3% of the respondents had the real chronic pain syndrome and only 4,8±3,3% of them suffered from transformation of the pain syndrome into chronic pain. When analyzing the severest registered pain, 57,1±7,6% of the patients stated, that the pain was moderate. In 23,8±6,6% of the cases, the pain was mild and in 19,0±6,1% of the cases, it was severe. Only 19±6,1% of the patients received treatment for the severest registered pain. Interpreting pain sensation intensity, 69±7,1% of the patients noted that the pain might increase in the course of mild pain and likewise it might be reserved without pharmaceutical treatment.

Describing the pain within 24 hours, 23,8±6,6% of the patients described the pain curve with occasional increase of intensity during afternoon, closer to the night-time. Every patient of the study set was able to spot the pain epicenter. 38,1±7,5% of the respondents localized their pain on the dorsum of the lower limbs. 28,6±7,0% of the respondents localized their pain on the plantar surface of both lower limbs and respectively 29±7,0% of them localized the pain on the hands. Axillary area on the affected side was localized in 4,8±3,3% of the cases.

47,6±7,7% of the respondents interpreted their pain as numbness, 38,1±7,5% described it as tingling and 14,3±5,4% of the patients described it as «electric shock». Thus 38,1±7,5% of the respondents noted pain radiation to the other parts of the body. 52,4±7,7% of the patients described temperature changes of the skin in pain localization. 28,6±7,0% of them noted allodynia, describing unusual sensations in the pain area caused by water or clothes.

Life quality of these patients was examined in details as a part of the study. Physical activity, walking and others were interpreted as overall physical activity. 30 (71,4%) patients noted that the pain limited their overall physical activity. As for everyday usual activities, 17 (40,5%) of the respondents said that cooking and cleaning was limited because of the pain syndrome. Pain syndrome limits self-care of 12 (28,6%) respondents, 11 (26,2%) of them noted sleep disruption. Depressed mood was observed in 22 (52,4%) patients, 13 (31,0%) patients suffered from intellectual functioning damage. Reading and bill pay-

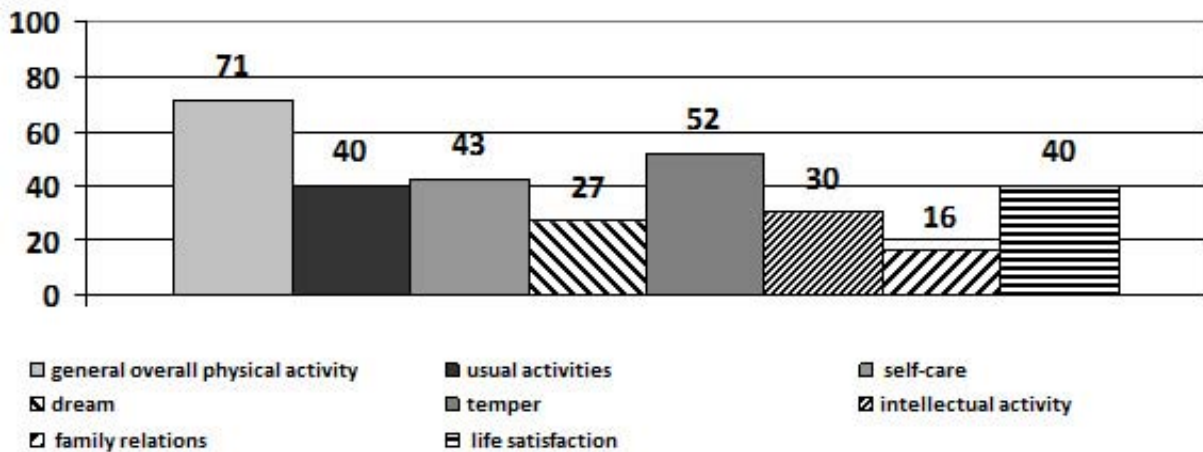


Fig. Patients life quality deterioration in the sampled information against the background of pain syndrome (%)

ment are understood to be the intellectual functioning. 7 (16,7%) patients noted changes in relationship with relatives after the beginning of pain syndrome and 17 (40,5%) patients admitted that their own life satisfaction significantly decreased.

As a part of the study, the dynamics of the pain syndrome was estimated for detection of transformation. For example, 13 (30,0%) patients reported that the pain could appear and disappear spontaneously without any exogenic reason. 11 (26,2%) patients interviewed during anamnesis pointed out that the pain increased in connection with standard pain treatment regimen.

Thus, the middle-aged women diagnosed with the stage III of breast cancer that got combined modality treatment, prevailed in the randomly created group. The most patients suffered from the real chronic pain syndrome existing more than 4 weeks. In 100% of the cases, the pain syndrome was neuropathic by nature. Patients described the pain as moderate at the beginning. Most patients reported that the pain intensity lowered to mild pain over time, but the character of pain sensation changed. Only 19% of the patients received pharmacological pain treatment according to conventional management or standard regimen. It was 20%-effective only for 1/4 of the patients. Having analyzed the anamnestic data, it developed that the severest registered pain in the most cases had the moderate intensity. Pain treatment for the severest registered pain was recommended only to 1/5 part of the study set. Character of the pain in the most patients had the typical aspects of neuropathic pain. These are the pain of low intensity, which could increase spontaneously and the similar pain relief without pharmaceutical treatment. Every patient of the randomly created group was able to localize their pain sensations. The pain had the tingling nature or a patient had the feeling of numbness of the lower and/or upper limbs with pain radiation to the other parts of the body. 1/3 of the study set suffered from allodynia. More than the

half of the interviewed patients felt the local changes of the skin temperature. All these specified clinical aspects positively confirm the neuropathic nature of chronic pain syndrome.

Estimating life quality, no any unaffected living environments were educed. Different elementary living environments (overall physical activity, self-care and others) were estimated including complicated living environments (intellectual functioning, life satisfaction and internal environment of the patient's family). Also the study allows to conclude that the chronic neuropathic syndrome in oncology patients is far from a constant phenomenon. It is the fast-changing and transformable phenomenon.

In 11,2±1,6% of the cases, oncology patients that got combined modality treatment suffered from the chronic neuropathic pain syndrome; 66,7±7,3% patients of them had from the III cancer stage, 23,8±6,6% - II cancer stage and 9,5±4,5% - I cancer stage.

While studying the chronic neuropathic pain structure it was revealed that: 52,4±7,7% of the patients suffered from the pain estimated from 2 to 4 points, from 5 to 7 points – 38,1±7,5% of the patients, from 8 to 10 points – 9,5±4,5%. Describing the pain curve, 69,0±7,1% of the patients noted that the pain might increase in the course of mild pain and likewise it might be reserved without pharmaceutical treatment. Neuropathic pain localized in the lower and/or upper limbs in 66,7±7,2% of the cases. Neuropathic pain syndrome in the form of numbness occurred in 47,6±7,7% of the respondents, tingling – in (38,1±7,5)% of the patients and 14,3±5,4% of the respondents described it as «electric shock». Thus 38,1±7,5% of the respondents noted pain radiation to the other parts of the body. 52,4±7,7% of the patients described temperature changes of the skin in pain localization. 28,6±7,0% of them told about the presence of allodynia.

The given pain can be correctly diagnosed on rare occasions. It brings about the low efficiency of currently prescribed standard pain treatment. It was 20%-effective only for ¼ of the patients.

Conclusion.

In sum, it can be brought into focus that each 10th oncology patient of the 11 clinical group in Kazakhstan may potentially suffer from the chronic neuropathic pain syndrome. The given syndrome in cancer patients requires selective differential diagnostics and constant management of the pain treatment regimen because of occurrence of standard regimens incapacity, progression of tolerance to the actual pain treatment and significant deterioration of oncology patients' life quality.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest. All authors have full control of all primary data and agree to allow the journal to review the data if requested.

Coi statement. Authors publicly declare that they have no financial and other relations with the organizations which sponsored research, authorship, etc.

REFERENCES

1. Bennett M.I. et al. Management of Neuropathic Cancer Pain. *Pain* 2012;153(2):359 - 65.
2. Cancer Pain. Assessment and management. Ed. By E.D. Bruera, R.K. Poteroy. 2nd ed. Cambridge University Press: 2010; 643.
3. Giglio P., Gilbert M.R. Neurologic complications of cancer and its treatment. *Curr. Oncol. Rep.* 2010; 12:50-9.
4. IASP. Subcommittee on taxonomy of pain terms: a last with definitions and notes on usage. Ed. By H. Merskey and N. Bogduk. *Pain.* 2004; 23: 249.
5. Kloke M., Griseler N., Hense J., Kloke O. Effectiveness of Gabapentin in the therapy of neuropathic cancer: Results of a retrospective analysis. *Tumor Diagn Ther.* 2003; 24 (2): 57-63.
6. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, et al. IASP. Subcommittee on taxonomy of pain terms: a last with definitions and notes on usage. *Pain* 2007; 26: 272.
7. Naleschinski D, Baron R. and Miaskowski Ch. Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. *ASP. Pain: Clinical Updates* 2012; Vol. XX, Issue 2. <http://www.iasp-pain.org>.
8. Ping Ch. Ph, Ip J, Lam J. et al. Recommendations on the Management of Neuropathic Cancer Pain, Multidisciplinary Panel on Neuropathic Pain. *Medical Progress*

2006; 33(8): 423-430.

9. Urch C.E, Dickenson A.H. Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(8):1091-6.

10. Woolf C., Mannion R., Neuropathic pain: aetiology symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 2001; 357(1): 1959-1964.

11. Zhumaliyeva V.A., Sirota V.B. 2014 ©. Neuropathic pain questionnaire for cancer patients (NPQ-C). Copyright licenses: № 1224 from 17.06. 2015, № 1261 from 24.06.2015, № 1260 from 24.06.2015.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGY OF NEUROPATHIC CHRONIC PAIN IN ONCOLOGY PATIENTS

¹Zhumaliyeva V., ²Cialkowska-Rysz A., ¹Sirota V., ¹Kulishov V., ¹Omarova I.

¹Karaganda State Medical University, Kazakhstan; ²Medical University of Lodz, Poland

The aim of the study was to analyze the primary prevalence of chronic neuropathic pain syndrome in oncology patients of Karaganda (Kazakhstan), to estimate the structure of pain syndrome in randomly chosen patients, to assess the effectiveness of analgesic therapy in oncology patients. All the patients with confirmed cancer admitted to hospital in Karaganda regional oncologic dispensary were studied. The study period was limited to 60 consecutive days. The results were statistically processed using 6.0 «STATISTICA» program.

In 11,2±1,6% of the cases, oncology patients that got combined modality treatment suffered from the chronic neuropathic pain syndrome; 66,7±7,3% patients of them had the III cancer stage. 2. While studying the chronic neuropathic pain structure it was revealed that: 52,4±7,7% of the patients suffered from a mild pain, from average – 38,1±7,5% of the patients, from severe pain – 9,5±4,5%. Neuropathic pain syndrome in the form of numbness occurred in 47,6±7,7% of the respondents, tingling – in 38,1±7,5% of the patients and 14,3±5,4% of the respondents described it as «electric shock». 52,4±7,7% of the patients described temperature changes of the skin, 28,6±7,0% of them told about allodynia.

The given pain can be correctly diagnosed on rare occasions. It brings about the low efficiency of currently prescribed standard pain treatment. It was 20%-effective only for ¼ of the patients.

In sum, it can be brought into focus that each 10th oncology patient of the II clinical group in Kazakhstan may potentially suffer from the chronic neuropathic pain syndrome. The given syndrome in cancer patients requires

selective differential diagnostics and constant management of the pain treatment regimen because of occurrence of standard regimens incapacity, progression of tolerance to the actual pain treatment and significant deterioration of oncology patients' life quality.

Keywords: epidemiology, chronic neuropathic pain, oncology patient.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

¹Жумалиева В.А., ²Циалковская-Рыж А.Д.,
¹Сирота В.Б., ¹Кулишов В.А., ¹Омарова И.М.

¹Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан; ²Медицинский университет, Лодзь, Польша

Целью исследования явился анализ первичной распространенности хронического нейропатического болевого синдрома у онкологических пациентов, проживающих в Караганде (Казахстан), определение структуры данного синдрома и оценка эффективности обезболивающей терапии, используемой для купирования хронической нейропатической боли.

Исследованы пациенты с верифицированным диагнозом злокачественного новообразования, госпитализированные в Областной онкологический диспансер г. Караганды, для специального лечения. Исследование носило характер случайной выборки. Наблюдение проводилось в течение 60 календарных дней (06.04.2015 – 03.06.2015). В период исследования поступило 374 пациентов. Хроническая боль различной интенсивности диагностирована у 42 (11,2±1,6%) из них.

Статистическая обработка результатов произведена посредством программы «STATISTICA» версия 6.0.

Хронический нейропатический болевой синдром у онкологических пациентов, получивших комбинированное лечение, наблюдался в 11,2±1,6% случаев; из них у 66,7±7,3% пациентов выявлен рак III стадии.

В результате анализа структуры нейропатического болевого синдрома у онкологических больных установлена: легкая боль (от 2 до 4 баллов) у 52,4±7,7% пациентов, боль средней интенсивности (от 5 до 7 баллов) – у 38,1±7,5%, сильная (от 8 до 10 баллов) у 9,5±4,5% больных. Нейропатический болевой синдром в виде онемения наблюдался у 47,6±7,7%, покалывания – у 38,1±7,5% и у 14,3±5,4% опрошенных – в виде «удара электрическим током». Изме-

нение температуры кожи в области локализации болевых ощущений выявлено у 52,4±7,7%, 28,6±7,0% пациентов указывают на присутствие аллодинии.

Точная диагностика нейропатической боли в большинстве случаев представляет сложность, что влечет за собой низкую эффективность назначаемого в настоящее время стандартного обезболивания. Эффективным всего на 20% оно оказалось только у ¼ части пациентов.

Полученные в результате исследования данные позволяют заключить, что прогностически каждый десятый онкологический пациент II клинической группы в Казахстане потенциально может страдать от хронического нейропатического синдрома. Данный болевой синдром у онкологических пациентов требует селективной дифференциальной диагностики и постоянной коррекции схемы обезболивания ввиду неэффективности стандартных схем, развития толерантности к фактическому обезболиванию и существенного ухудшения качества жизни онкологических пациентов.

რეზიუმე

ნეიროპათიური ქრონიკული ტკივილის ეპიდემიოლოგია ონკოლოგიურ პაციენტებში

¹ვ. ჟუმალიევა, ²ა. ციალკოვსკაია-რიჟ, ¹ვ. სიროტა,
¹ვ. კულიშოვი, ¹ი. ომაროვა

¹ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი; ²სამედიცინო უნივერსიტეტი, ლოდი, პოლონეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნეიროპათიური ქრონიკული ტკივილის სინდრომის პირველადი გავრცელების ანალიზი ონკოლოგიურ პაციენტებში, აღნიშნული სინდრომის სტრუქტურის განსაზღვრა და მისი კუპირებისათვის გამოყენებული გაუტკივარების თერაპიის ეფექტურობის შეფასება.

გამოკვლეულია პაციენტები, ავთვისებიანი წარმონაქმნის ვერიფიცირებული დიაგნოზით, რომლებიც მთავსებული იყვნენ ქ. ყარაგანდის სამხარეო ონკოლოგიურ დისპანსერში სპეციალური მკურნალობისათვის. კვლევა ატარებდა შემთხვევითი არჩევის ხასიათს. დაკვირვება მიმდინარეობდა 60 კალენდარული დღის განმავლობაში (06.04.2015 – 03.06.2015). გამოკვლევის პერიოდში დისპანსერში შემოვიდა 374 ავადმყოფი. სხვადასხვა ინტენსივობის ქრონიკული ტკივილი დიაგნოსტირებულია 42 (11,2±1,6%) შემთხვევაში. შედეგების სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა პროგრამით «STATISTICA» v.6.

ქრონიკული ნეიროპათიური ტკივილის სინდრომი

პაციენტებში, რომლებმაც ჩაიტარეს კომბინირებული მკურნალობა, აღმოჩნდა 11,2±1,6%, მათ შორის შემთხვევათა 66,7±7,3%-ში გამოვლინდა III სტადიის კიბო.

ნეიროპათიური ტკივილის სინდრომის სტრუქტურის ანალიზის შედეგები ასეთია: მსუბუქი ტკივილი (2-დან 4 ბალამდე) - 52,4±7,7% შემთხვევაში, საშუალო ინტენსივობის (5-დან 7 ბალამდე) - 38,1±7,5%, ძლიერი ტკივილი (8-დან 10 ბალამდე) - 9,5±4,5% შემთხვევაში; ნეიროპათიური ტკივილის სინდრომი დაბუყების სახით გამოვლინდა შემთხვევათა 47,6±7,7%, ჩხვლეტის სახით - 38,1±7,5%, ელექტრული დენის დარტყმის მსგავსი - 14,3±5,4%. ტემპერატურული ცვალებადობა ტკივილის ლოკალიზაციის მიდამოში

აღინიშნა 52,4±7,7%-ში, ალოდინია - 28,6±7,0% შემთხვევაში.

ნეიროპათიური ტკივილის ზუსტი დიაგნოსტიკა წარმოადგენს სირთულეს, რაც განაპირობებს დანიშნული სტანდარტული გაუტკივარების დაბალ ეფექტურობას. კვლევის შემთხვევაში გაუტკივარებით მკურნალობა 20%-ით ეფექტური აღმოჩნდა მხოლოდ პაციენტების 1/4-ში. ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ ყაზახეთში II კლინიკური ჯგუფის ყოველი მეათე ონკოლოგიური პაციენტი პოტენციურად შეიძლება განიცდიდეს ქრონიკულ ნეიროპათიულ ტკივილის, რომელიც მუდმივად მოითხოვს სელექციურ დიფერენციულ დიაგნოსტიკას და გაუტკივარების სქემის მუდმივ კორექციას.

АМБУЛАТОРНОЕ АНТИМИКРОБНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ

¹Бейсенаева А.Р., ¹Мулдаева Г.М., ²Азизов И.С., ³Калбеков Ж.А.,
⁴Ким Н.А., ⁵Литвинова Е.В., ¹Ибышева А.Т.

¹Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра общей врачебной практики №1;
²Лаборатория коллективного пользования; ³кафедра общей врачебной практики №3
с курсом сестринского дела; ⁴КГП «Поликлиника №1 города Караганды»;
⁵КГП «Поликлиника №2 города Караганды», Казахстан

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей составляют 87% от всех обращений к врачу-оториноларингологу и ставят перед необходимостью назначения антимикробной терапии в 31% случаев всех назначений антибиотиков [11].

В Казахстане противомикробные препараты применяются в 90% случаев, хотя только 5 из 10 детей при острых респираторных вирусных инфекциях требуются антибиотики, что, очевидно, связано с недостаточным знанием этиологии заболевания, принципов рациональной антимикробной терапии (АМТ) и проведением самолечения ввиду безрецептурного отпуска антимикробных препаратов в Республике Казахстан.

Одной из существенных проблем АМТ является широко распространенная практика применения антимикробных препаратов без соответствующих показаний. Согласно данным фармакоэпидемиологических исследований, назначение антибиотиков является необоснованным в 20-50% случаев, что весьма остро ощущается и в Казахстане [10].

Целью исследования явился сравнительный анализ реальной практики назначения антимикробных пре-

паратов при острых тонзиллофарингитах на амбулаторном этапе.

Материал и методы. Проведен анализ практики назначения антимикробных препаратов при острых тонзиллофарингитах (ОТФ) в поликлиниках №1 и №2 г. Караганды. Проанализированы 200 медицинских карт амбулаторных больных, пролеченных по поводу ОТФ за 2014 г. Критериями включения в исследование являлись возраст больных от 18 до 44 лет и верифицированный диагноз ОТФ.

Дизайн исследования: поперечное открытое ретроспективное нерандомизированное сравнительно-аналитическое.

Результаты и их обсуждение. Наиболее часто заболевание выявлено в возрасте 32 лет - 70 (35%) пациентов. В большинстве случаев - 130 (65%) заболевание встречалось у женщин, в 70 (35%) - у мужчин. Средний возраст больных составил 31±1,5 года. В 91 (45,5%) случае проводилось местное лечение, в 109 (54,5%) - антимикробная терапия.

Во всех случаях антимикробные препараты назна-

чались эмпирически, без предшествующего бактериологического исследования или экспресс метода диагностики β-гемолитического стрептококка серогруппы А (БГСА).

Анализ приверженности врачей к назначению различных групп антибиотиков выявил, что наибольшее предпочтение отдавалось β-лактамам и макролидам.

Среди антибиотиков лидирующую позицию занимали β-лактамы. Учитывая, что основными возбудителями ОТФ являются *S. Pyogenes* (БГСА) и *S. Pneumoniae* (пневмококк), которые по данным клинических исследований [1-3,5], сохраняют высокую чувствительность к аминопенициллинам, из пенициллинов в амбулаторных условиях наиболее часто использовались именно аминопенициллины. Среди них первое место по частоте назначения занимает флемоксин соллютаб, однако, согласно российским и зарубежным клиническим данным [7,11], препаратом выбора при лечении ОТФ является амоксициллин, который по частоте назначения занял вторую позицию. На третьем месте - амоксиклав. В двух случаях применялся цефазолин - цефалоспориновый антибиотик I поколения, хотя в анамнезе указаний на использование пенициллинов в предшествующие месяцы или при рецидивирующих респираторных инфекциях [5,7,11] не выявлено. Указанный препарат применяется парентерально, кратность введения должна составлять 3-4 раза в сутки, что невозможно в амбулаторных условиях.

Традиционно препаратами выбора при БГСА-тонзиллите являются пенициллины и цефалоспорины, что обусловлено отсутствием резистентности БГСА к β-лактамам *in vitro* [5].

Макролидные антибиотики сравнительно редко являются для врачей препаратами выбора при лечении острого тонзиллита; назначаются, в основном, при аллергии к β-лактамам антибиотикам в анамнезе. В проведенном исследовании макролидные антибиотики применялись в 25,1% случаев, однако, наличие аллергических реакций к β-лактамам антибиотикам в анамнезе не указано. По данным доказательной медицины, макролиды рассматриваются как препараты выбора в случаях, когда изначально предполагается хламидийная этиология респираторного заболевания (отсутствие отчетливого токсикоза и лихорадки; скудность физикальных изменений в легких; затяжной характер заболевания, главным симптомом которого является длительный навязчивый сухой кашель типа “стакатто”) или его микоплазменная этиология (осенний период; длительная выраженная фебрильная лихорадка; упорный навязчивый, нередко ночной кашель), о чем также не указано [1]. Предпочтение было отдано азитромицину, главное преимущество препарата – короткий срок лечения; все антибиотики, которые предназначены для лечения ОТФ, следует

принимать в течение 10 дней, а лечение азитромицином назначается 5-дневным курсом. Эти препараты обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. В настоящее время приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину широко распространена, в отдельных европейских регионах она превышает 40% [5]. Частота назначения различных групп антимикробных препаратов представлена на рис.

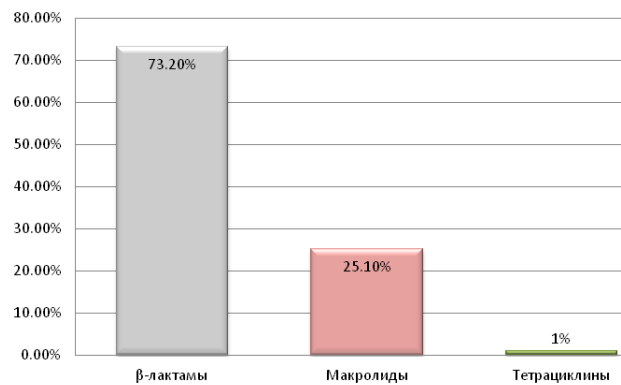


Рис. Частота назначения различных групп антимикробных препаратов

В ходе проведенного исследования выявлено несоблюдение кратности введения препаратов и длительности курса терапии. Так, амоксициллин назначался в дозе 500 мг, кратность приема варьировала: в одном случае однократно в сутки, в пяти - двукратно, в шести случаях - трехкратно. С учетом фармакокинетики амоксициллина, кратность его назначения должна быть не менее 3 раз в сутки [8], рекомендованный режим дозирования - 0,5 г 3 раза в сутки [5,7,8,13]. Длительность курса антибиотикотерапии при данном заболевании в 70% случаев составляла 5 дней, в 30% - 7 дней. При лечении тонзиллитов и фарингитов антимикробную терапию рекомендуется проводить не менее 10 дней (исключение – азитромицин), что является непременным условием для эрадикации возбудителя и предупреждения осложнений [4,5,7,13].

Универсальной схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не имеется.

Действующие во многих странах гайдлайны по диагностике и лечению тонзиллофарингита [9,12,14], в отличие от традиционного подхода к эмпирической терапии, подчеркивают важность обязательного лабораторного подтверждения наличия β-гемолитического стрептококка группы А.

Истинные причины упомянутого «возрождения» высоковирулентной БГСА инфекции по сей день остаются не изученными. В связи с этим точный диагноз и адекватная рациональная антибиотикотерапия БГСА тонзиллита (в том числе его малосимптомных форм)

играют еще более значимую роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений [1].

Проведенное исследование выявило, что во всех случаях антимикробные препараты назначались эмпирически, без предшествующего бактериологического исследования или экспресс метода диагностики БГСА. В большинстве случаев назначались β -лактамы, что обоснованно, так как возбудителем данного заболевания чаще всего является БГСА. Предпочтение отдавалось флемоксину соллютаб (амоксциллину), что обусловлено личным опытом применения указанных препаратов, а не данными доказательной медицины. Анализ назначения лекарственных препаратов выявил несоблюдение кратности приема, путей введения, дозы и длительности курса лечения.

Выбор препарата АМТ обусловлен спектром его действия, охватывающем выделенный или предполагаемый возбудитель, чувствительный к данному антибиотику. Бактериологическое исследование в амбулаторных условиях практически никогда не проводится, а антибиотики получают 95% пациентов с жалобой на боль в горле. В соответствии с международными рекомендациями [9,12,14], экспресс-тестирование на БГСА является равнозначной альтернативой культуральному исследованию при первичной диагностике ОТОФ.

С целью определения тактики ведения больных ОТОФ на амбулаторном этапе необходимо внедрение и использование клинического алгоритма Шкала McIsaac для диагностики БГСА тонзиллита/фарингита, диктующего необходимость определения наличия БГСА методом экспресс-тестирования.

Для разработки клинических рекомендаций по рациональной тактике ведения больных ОТОФ необходимо исследование локального спектра основных бактериальных возбудителей и их антимикробной резистентности.

Несомненно, значимой составляющей успеха борьбы с микроорганизмами, обладающими приобретенной устойчивостью к антимикробным препаратам, является конструирование новых поколений препаратов, способных преодолеть эту устойчивость. К числу таковых относятся ингибиторзащищенные пенициллины, карбапенемы, «респираторные» фторхинолоны, оксазолидиноны, кетолиды, стрептограммины, липопептиды. Не следует, однако, предполагать, что антимикробные препараты нового типа способны в полной мере разрешить проблему приобретенной резистентности микроорганизмов: последняя может быть сведена к биологически детерминированному минимуму лишь в результате рационального применения антимикробных препаратов - как широко распространенных, так и вновь разработанных. Именно рационализация при-

менения антимикробных препаратов как альтернатива бесконтрольному их применению является вектором, определяющим стратегическое направление в решении проблемы лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа и верхних дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азовскова О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Р.С. Козлов. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2012; 4: 309–321.
2. Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Результаты проспективного исследования чувствительности штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных из мокроты больных с прогрессирующими респираторными заболеваниями. *Journal of clinical medicine of Kazakhstan* 2014; 2: 33-37.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010; 12: 1–13.
4. Куличенко Т.В., Петрушева Ю.С., Редина А.А., Лазарева М.А. Современная диагностика и лечение стрептококкового фарингита и тонзиллита у детей и взрослых. *Педиатрическая фармакология* 2013; 3: 38-44.
5. Оториноларингология: Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медия: 2012; 656.
6. Поляков Д.П. Современные аспекты диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2013; 12(3): 46-51.
7. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство Престо: 2014; 121.
8. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник 10-е издание. М.: Гэотар-Медия; 2010: 908.
9. ASIM-American College of Physicians-American Society of Internal Medicine <https://www.acponline.org/contact>
10. Beisenayeva A., Muldaeva G., Azizov I., Ibisheva A., Magzumova T. Antibiotic treatment of acute tonsillopharyngitis in outpatient practice. *Медицина и экология. Спец. выпуск* 2015; 12-15.
11. Broek I., Harris N., Henkens M. Clinical guidelines for curative programmes in hospitals and dispensaries. *Diagnosis and treatment manual.* Paris: Medecins Sans Frontieres; 2013: 49-53.
12. IDSA Practice Guidelines http://www.idsociety.org/IDSA_Practice_Guidelines/

13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy: a National Clinical Guideline. Edinburgh, UK: SIGN; 2010: 10-12.

14. US Centers for Disease Control and Prevention http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/eic_in_hcf_03.pdf

15. Watanabe A., Yanagihara K., Matsumoto T., Kohno S. Nation wide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother. 2012; 18(5): 609–620.

SUMMARY

OUTPATIENT ANTIMICROBIAL TREATMENT FOR ACUTE TONSILLOPHARYNGITIS

¹Beisenayeva A., ¹Muldaeva G., ²Azizov I.,
³Kalbekov Z., ⁴Kim N., ⁵Litvinova E., ¹Ibysheva A.

¹Karaganda State Medical University, Department of General Practice №1; ²Laboratory of Collective Use; ³Department of General practice №3 and Nursing Education; ⁴Karaganda Polyclinic №1; ⁵Karaganda Polyclinic №2, Kazakhstan

One of the most significant problems in antimicrobial therapy (AMT) is widespread administration of antimicrobial agents without relevant medical conditions.

The aim of the research was the analysis of antimicrobial agent prescribing practices for outpatient treatment of acute tonsillopharyngitis at the Karaganda Polyclinic №1 and Polyclinic №2.

The analysis of antimicrobial agents prescribing practices for outpatient treatment of acute tonsillopharyngitis was conducted; medical records of outpatients with acute tonsillopharyngitis treated in 2014 at Polyclinics №1 and №2 were analyzed. Inclusion criteria: patients ranging in age from 18 to 44, verified diagnosis – acute tonsillopharyngitis.

It was found that in all cases antimicrobial agents have been prescribed speculatively, without previous bacteriological study or method of express diagnostics of Group A beta-hemolytic streptococcus (GABHS).

In a majority of cases β -lactams were prescribed. Flemoxin Solutab was the most commonly prescribed β -lactam in Polyclinic №1; Amoxicillin was the most commonly prescribed β -lactam at Polyclinic №2; it associated with personal experience of administration of these agents rather than data of evidentiary medicine.

Study of actual medicine administration showed that in half of the cases dosage regimen, rout of administration, dosage and treatment session duration have not been followed. For the development of clinical guidelines for rational treatment of acute tonsillopharyngitis is necessary to study the local spectrum of the major pathogens and their antimicrobial resistance.

Keywords: antibiotic treatment, acute tonsillopharyngitis, outpatients.

РЕЗЮМЕ

АМБУЛАТОРНОЕ АНТИМИКРОБНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ

¹Бейсенаева А.Р., ¹Мулдаева Г.М., ²Азизов И.С.,
³Калбеков Ж.А., ⁴Ким Н.А., ⁵Литвинова Е.В.,
¹Ибышева А.Т.

¹Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра общей врачебной практики №1; ²Лаборатория коллективного пользования; ³кафедра общей врачебной практики №3 с курсом сестринского дела; ⁴КГП «Поликлиника №1 города Караганды»; ⁵КГП «Поликлиника №2 города Караганды», Казахстан

Одной из существенных проблем антимикробной терапии является широко распространенная практика применения антимикробных препаратов без соответствующих показаний.

Целью исследования является анализ практики назначения антимикробных препаратов для амбулаторного лечения острых тонзиллофарингитов в поликлиниках №1 и №2 г. Караганды.

Проведен анализ практики назначения антимикробных препаратов при острых тонзиллофарингитах (ОТФ). Проанализированы медицинские карты амбулаторных больных, пролеченных по поводу ОТФ, за 2014 г. Критериями включения в исследование являлись возраст больных от 18 до 44 лет и верифицированный диагноз ОТФ.

Проведенное исследование выявило, что во всех случаях антимикробные препараты назначались эмпирически, без предшествующего бактериологического исследования или экспресс метода диагностики β -гемолитического стрептококка серогруппы А (БГСА). В большинстве случаев назначались β -лактамы. Предпочтение отдавалось флемоксину солиутаб (амоксициллин). Анализ назначения лекарственных препаратов выявил несоблюдение кратности приема, способов введения, дозы и длительности курса лечения. С целью определения тактики ведения больных ОТФ на амбулаторном этапе необходимо внедрение в практику и

использование клинического алгоритма Шкала McIsaac для диагностики БГСА тонзиллита/фарингита, диктующего необходимость определения наличия БГСА методом экспресс-тестирования.

Для разработки клинических рекомендаций по рациональной тактике ведения больных ОТФ необходимо исследование локального спектра основных бактериальных возбудителей и их антимикробной резистентности.

რეზიუმე

მწვავე ტონზილოფარინგიტების ამბულატორული ანტიმიკრობული მკურნალობა

¹ა. ბეისენაევა, ¹გ. მულდაევა, ²ი. აზიზოვი, ³ჯ. კალბეკოვი, ⁴ნ. კიმი, ⁵ე. ლიტვინოვა, ¹ა. იბიშევა

¹ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საერთო საექიმო პრაქტიკის კათედრა №1; ²კოლექტიური მოხმარების ლაბორატორია; ³საერთო საექიმო პრაქტიკის კათედრა №3; ⁴ყარაგანდის №1 პოლიკლინიკა; ⁵ყარაგანდის №2 პოლიკლინიკა, ყაზახეთი

ანტიმიკრობული თერაპიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს ანტიბაქტერიული პრეპარატების ფართო გამოყენების პრაქტიკა შესაბამისი ჩვენებების გაუთვალისწინებლად. ფარმაკოკინეტიკური გამოკვლევების თანახმად, შემთხვევათა 20-50%-ში ანტიბიოტიკების დანიშვნა საფუძველს მოკლებულია. აღნიშნული პრობლემა მეტად აქტუალურია და მოითხოვს ღრმა შესწავლას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ყარაგანდის №1

და №2 პოლიკლინიკებში მწვავე ტონზილოფარინგიტების ამბულატორული მკურნალობის-თვის ანტიმიკრობული პრეპარატების დანიშვნის პრაქტიკის ანალიზი ავადმყოფების სამედიცინო ბარათების გამოყენებით.

ჩატარებულმა ანალიზმა გამოავლინა, რომ ყველა შემთხვევაში ანტიმიკრობული პრეპარატი ინიშნებოდა ემპირულად, წინასწარი ბაქტერიოლოგიური კვლევის და სეროლოგიური A ჯგუფის β-ჰემოლიზური სტრეპტოკოკის ექსპრეს-მეთოდით დიაგნოსტიკის ჩაუტარებლად. უმეტეს შემთხვევაში, ინიშნებოდა β-ლაკტამები, ვინაიდან აღნიშნული დაავადების გამომწვევი ხშირ შემთხვევაში არის სეროლოგიური A ჯგუფის β-ჰემოლიზური სტრეპტოკოკი. უპირატესად გამოყენებული იყო ფლემოქსინ სოლიუტაბი და ამოქსაცილინი, გამომდინარე პირადი გამოცდილებიდან და არა მტკიცებითი მედიცინის მონაცემების თანახმად. მედიკამენტების დანიშვნის ანალიზმა გამოავლინა, რომ ხშირად არ იყო დაცული პრეპარატის მიღების ჯერადობა, მისი შეყვანის გზები, დოზები და მკურნალობის კურსის ხანგრძლივობა.

მწვავე ტონზილოფარინგიტების მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრის მიზნით და სეროლოგიური A ჯგუფის β-ჰემოლიზური სტრეპტოკოკის დიაგნოსტიკისათვის აუცილებელია კლინიკური ალგორითმის McIsaac სკალის გამოყენება.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ მწვავე ტონზილოფარინგიტების სამკურნალოდ რაციონალური ტაქტიკის კლინიკური რეკომენდაციების შემუშავებისათვის აუცილებელია ძირითადი ბაქტერიული გამომწვევების ლოკალური სპექტრის და მათი ანტიმიკრობული რეზისტენტობის დადგენა.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОВРЕМЕННОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Исаев Г.Б., Ахвердиев Б.Д.

Научный центр хирургии им. М.А. Топчубашова, Баку, Азербайджанская Республика

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта желчнокаменная болезнь (ЖКБ) встречается весьма часто [4,16]. Ежегодно в мире по причине ЖКБ выполняются более 3 млн. холецистэктомий [8,17].

Согласно данным литературы [2,15], после подобных операций в 10-30% случаев встречаются различные патологические процессы, которые объединены под названием “постхолецистэктомический синдром” (ПХС).

ПХС охватывает широкий диапазон патологических изменений в эзофагогастродуоденальной области: гастроэзофагальный, дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) и хроническая дуоденальная непроходимость (ХДНП). Встречаясь с различной интенсивностью, ПХС снижает качество жизни пациентов и в некоторых случаях, помимо консервативной терапии, требует проведения повторного хирургического вмешательства. Однако вышеперечисленные патологические процессы в большинстве случаев сопровождаются хроническим калькулезным холециститом (ХКХ). Отсутствие надлежащего внимания на наличие у больного ХДНП при проведении обследования, а также невыполнение адекватной коррекции при холецистэктомии зачастую становится причиной развития ПХС в послеоперационном периоде.

Другая причина развития ПХС - неустранение выявленных в момент холецистэктомии сопутствующих патологических процессов [12,20]. За последние годы во всем мире отмечен повышенный интерес к сочетанным хирургическим операциям при ЖКБ с ХДНП, рефлюкс-гастритом (РГ) и рефлюкс-эзофагитом (РЭ). При выполнении холецистэктомии стараются устранить причины ХДНП, скорректировать функции пилоруса, устранить грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и восстановить функцию пищеводно-кардиального перехода. По мнению большинства клиницистов [1,3], устранение причин ХДНП и проведение антирефлюксной хирургической коррекции является единственным методом, позволяющим устранить одну из причин ПХС.

Однако, данные литературы свидетельствуют, что независимо от достигнутых в последние годы успехов в диагностике и лечении, результаты подобных хирургических вмешательств остаются неудовлетворительными [11,21].

Неудовлетворительные результаты обусловлены, с одной стороны, развитием различных патологических состояний ввиду технических погрешностей при проведении холецистэктомии и неадекватной коррекции имеющихся и неустановленных до операции патологических изменений в эзофагогастродуоденальной области, с другой – игнорированием адекватных диагностических и лечебных алгоритмов, разработанных на основе научных исследований и внедренных в практику [13,20].

По сей день не существует унифицированной классификации ХДНП, которая отражала бы многообразие ее форм и проявлений [6,19]. На сегодняшний день общепризнано деление ХДНП по стадиям на компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную [5,8,14].

Целью исследования явилась оценка отдаленных результатов одновременной лапароскопической коррек-

ции хронической дуоденальной непроходимости и холецистэктомии при желчекаменной болезни.

Материал и методы. За период с 2012 г. по настоящее время обследовано и прооперировано 75 больных ХКХ+ХДНП в возрасте от 22 до 65 лет. Женщин было 54, мужчин - 21. Контрольную группу составили 40 пациентов, у которых лапароскопическим путем была выполнена только холецистэктомия.

Все больные ХКХ основной группы обследованы с использованием специального алгоритма, состоящего из следующих этапов: 1) выявление клинических данных (лабораторные, микробиологические, рН, инвазивность Н. pylori, уровень желчных кислот в желудочном соке); 2) изучение показателей трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) проксимального отдела желудочно-кишечного тракта; 3) рентгенологическое исследование; 4) поэтажная манометрия; 5) дуоденодебитометрия; 6) фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС). Помимо указанных методов исследования в отдаленном периоде в обеих группах пациентов определяли качество жизни путем опроса на основании модифицированной авторами анкеты японских авторов [18]. При сборе анамнеза особое внимание уделялось выявлению жалоб: боль, вздутие и тяжесть в области желудка, в правом подреберье, тошнота после еды, иногда рвота с примесью желчи, приносящая облегчение, отрыжка воздухом, изжога, горечь во рту; хотя большинство из этих жалоб встречаются и при ЖКБ.

При УЗИ использовались многофункциональные ультразвуковые сканеры АЛОКА-ББО 500 (Япония) с конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц и АЛОКА-ЗБО 1400с (Япония) линейным и конвексным датчиками. Исследования проводились в плановом порядке: сначала в режиме серой шкалы, затем после приема per os 300 мл жидкости. При этом обращали внимание на замедление эвакуации из 12-перстной кишки (ДПК), застой и растяжение желудка, недостаточность пилорического жома, рефлюкс из ДПК в желудок, рефлюкс в пищевод, наличие застойного гепатита, панкреатита, калькулезного холецистита, гипокинезии и расширение желчевыводящих путей, холедохолитиаз, дуоденит, гастрит. Оценивалась роль перидуоденита, перитреитита, предрасполагающих к ХДНП, и степень осложнений со стороны клапанного аппарата ЖКТ.

С целью выявления патологических изменений со стороны ДПК использовали релаксационную дуоденографию. При этом старались определить относительное расширение просвета правых отделов ДПК, рефлюкс контраста в желудок (иногда в желчные ходы), замедленную эвакуацию содержимого ДПК (более 25-30 с); продольную исчерченность слизистой

в средней трети нижнегоризонтального отдела ДПК, высокое расположение дуоденоеюнального изгиба (удлинение восходящего отдела ДПК относительно нисходящего отдела) и маятникообразное движение контраста в правых отделах ДПК.

На поэтажной манометрии определяли внутрипросветное давление в пищеводе (в норме ниже 15-20 мм водяного столба), в желудке (в норме ниже 80-100 мм в.ст.) и в ДПК (в норме ниже 110-120 мм вод.ст.). При дуоденодебитометрии выделение из зонда более 20 мл жидкости спустя 30 с после введения 100 мл раствора в проксимальные отделы ДПК указывало на наличие ХДНП.

На ФГДС особое внимание уделяли наличию застоя в проксимальных отделах ДПК, дуоденита, рефлюкс-гастрита, рефлюкс-эзофагита и на наличие скользящей грыжи пищеводного отдела диафрагмы. Концентрацию желчных кислот в желудочном соке определяли методом газожидкостной хроматографии на аппарате "Хром-5" (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. Концентрацию общих желчных кислот в желудочном соке до 0,05 мг/мл считали за норму. Полученные данные классифицировали по степеням ДГР (0, I, II, III) согласно Г.И. Рычагову [7].

Инвазивность слизистой оболочки желудка определяли параллельно тремя общепринятыми тестами (уреаза, бактериоскопический и иммунологический). Внутрипросветная рН-метрия проведена с использованием аппарата Qastrokson-24 (Россия).

Оценку отдаленных результатов проводили спустя 6 месяцев с учетом жалоб больного и результатов дополнительных методов исследования, тех же, что и до операции.

Статистическую обработку полученных данных производили на IBM-совместимом компьютере на базе Intel Pentium IV с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и программы «Статистика 7.0» для Windows XP.

Результаты и их обсуждение. На основании проведенных исследований, из выявленных 75 больных ХДНП, протекающей на фоне ХКХ, ее компенсированная стадия установлена у 16 (21,3%) больных, у 37 (49,3%) – субкомпенсированная, у 17 (22,7%) пациентов отмечалась декомпенсированная стадия. В то же время у 5 (6,7%) больных ХДНП, сочетанной с ХКХ внутрипросветное давление в ДПК находилось на нормальном уровне.

В 35 случаях ХДНП сопровождалась РГ, в 10 случаях - рефлюкс гастритом и рефлюкс-эзофагитом, в 10 случаях - грыжей пищеводного отверстия диафрагмы в 20 случаях диагностирована только ХДНП. Тяжесть

РГ зависела от стадии компенсации ХДНП. Так, из 16 больных РГ I степени тяжести у 11 (68,7%) установлена ХДНП в стадии субкомпенсации, у 5 больных III степенью РГ - декомпенсированная стадия ХДНП имела место у 4 (80%) пациентов. У всех больных с компенсированной стадией ХДНП отмечали РГ I степени.

Выбор метода лечения механической хронической дуоденальной непроходимости зависит от ее вида и стадии. При этом степень компенсации заболевания определяла показания к использованию хирургического метода.

Консервативное лечение 64 (56,6%) больных в стадии компенсации заболевания было направлено на стимуляцию моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК, уменьшение дуоденальной гипертензии, профилактику дуодено-гастрального рефлюкса и лечение сопутствующей патологии, включая лечебное питание, медикаментозную коррекцию, физиотерапевтическое лечение. Медикаментозное лечение больных подразумевало использование препаратов, стимулирующих двигательную функцию кишечной трубки, увеличивающих частоту и амплитуду перистальтических волн. С этой целью использовали периферические блокаторы дофаминовых рецепторов (церукал 10 мг 3 раза в сутки, мотилиум 10 мг 3 раза в сутки) или стимулятор выработки ацетилхолина (цизаприд 10 мг 4 раза в сутки). Курс лечения длился 3 недели. Нормализуя координацию моторики желудка и ДПК и повышая тонус пилорического сфинктера, эти препараты препятствовали ДГР. Благодаря проведенной консервативной терапии у 14 (20%) больных проявления ХДНП исчезли и им была выполнена только лапароскопическая холецистэктомия с продолжением консервативной терапии в послеоперационном периоде.

Таким образом, если проведение консервативной терапии в предоперационном периоде в группе с компенсированной стадией ХДНП способствует устранению РГ, то в группах с суб- и декомпенсированной стадией ХДНП подобное лечение снижает тяжесть РГ, что делает целесообразным ее проведение в дооперационном периоде.

Показанием к оперативному лечению больных хронической дуоденальной непроходимостью с применением видеолапароскопической техники являлись стадии субкомпенсации и декомпенсации заболевания.

При лапароскопической холецистэктомии по поводу ХКХ у 61 больного ХДНП одновременно выполнена хирургическая коррекция ХДНП и РГ. Выбор метода и объема хирургической коррекции ХДНП при ЖКБ основывался на результатах специальных методов

Таблица. Методы лечения ХДНП у больных ЖКБ в зависимости от ее стадии (n=75)

Методы лечения	Стадии ХДНП				Итого
	0	Компенсированная	Субкомпенсированная	Декомпенсированная	
консервативное	5	8	1	-	14 (18,6%)
Стронг	-	6	14	-	20 (26,6%)
Стронг+пилоропластика	-	-	8	-	8 (10,7%)
Стронг+миотомия	-	2	6	-	8 (10,7%)
Стронг+пилоропластика +симпатэктомия	-	-	-	11	11 (14,7%)
Стронг+миотомия+симпатэктомия	-	-	8	-	8 (10,7%)
Стронг+миотомия+пилоропластика +симпатэктомия	-	-	-	6	6 (8%)
Всего	5 (6,7%)	16 (21,3%)	37 (49,3%)	17 (22,7%)	75 (100%)

исследования (24-часовая рН-метрия, ЭЭГ, ЭГГ, манометрия пищевода, желудка и ДПК, рентгенологические данные). Кроме того, на выбор методов и объема операции влияют характер осложнений ЖКБ, сопутствующие заболевания, возраст пациентов. При сочетании ЖКБ и ХДНП во всех случаях операцию начинали с выполнения антирефлюксных вмешательств, после чего проводили холецистэктомию с вмешательством на внепеченочных желчных протоках по показаниям. Методы лечения по поводу ХКХ и ХДНП, сопровождающих РГ, представлены в таблице.

Как следует из таблицы, при нормальном внутрипросветном давлении ДПК у 5 больных и у 8 больных с компенсированной стадией ХДНП консервативная терапия исключила необходимость выполнения хирургической коррекции ХДНП.

У больных с компенсацией ХДНП в 6 случаях применяли операции Стронга и у 2 больных Стронг+миотомия в вертикальной части ДПК.

В 36 случаях из 37 с субкомпенсированной стадией ХДНП выполнена ее хирургическая коррекция: в 14 случаях операция Стронга; у 8 больных применена операция Стронга в сочетании с пилоропластикой по Витебскому; в 8 случаях - Стронг+миотомия+симпатэктомия и у 6 больных - операция Стронга с миотомией. У 1 больной этой группы после консервативной терапии явления ХДНП смягчились и во время операции изменения в области ДПК не выявлены, что позволило ограничиться только холецистэктомией.

При установлении ХДНП тяжелой (стадия декомпенсации) степени у 17 больных хроническим калькулезным холециститом в 11 случаях с целью устранения непроходимости в ДПК применили операцию Стронга в сочетании с пилоропластикой и симпатэктомией; у 6 боль-

ных - операции Стронга+миотомия+пилоропластика и симпатэктомии.

Отдаленные результаты предпринятых оперативных вмешательств в обеих группах изучены спустя 6 месяцев после операции. На этом сроке всем больным проводили комплексное исследование.

Таким образом, проведенный клинический анализ выявил уменьшение и/или исчезновение основных клинических симптомов ХДНП после проведенного оперативного лечения в течение ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов. По результатам полипозиционной рентгенографии желудочно-кишечного тракта с контрастированием бариевой взвесью проходимость ДПК полностью была восстановлена спустя 6 месяцев после хирургического вмешательства.

При сравнении отдаленных результатов 61 больного (основная группа), перенесшего симультантные лапароскопические операции (холецистэктомию+устранение ХДНП) с результатами 40 пациентов, перенесших только лапароскопическую холецистэктомию, установлено, что показатель качества жизни у пациентов основной группы, в среднем, на 35,4% улучшился в сравнении с пациентами контрольной группы.

Результаты состояния качества жизни, выявленные путем анкетного опроса, подтверждены данными проведенных клиничко-инструментальных и лабораторных исследований в обеих группах пациентов: в основной группе дуоденогастральный рефлюкс выявлен в 2,1% случаев, в контрольной группе – в 32,2%.

В основной группе воспалительные изменения слизистой оболочки желудка выявлены в 4 (6,4%) случаях, в луковице ДПК - в 2 (4,2%), в то время как у больных контрольной группы – в 10 (25%) и 8 (21,4%) наблюдениях, соответственно.

Если в дооперационном периоде у 13 (21,7%) больных основной группы уровень желчных кислот в желудочном соке находился на уровне 0,02-0,5 mq/ml , в отдаленном периоде наблюдения ни у одного из обследуемых пациентов этой группы они не определялись. В контрольной группе больных в 13 (2,1%) случаях в желудочном соке определялись желчные кислоты и их уровень колебался в пределах от 0,02 до 0,12 mq/ml .

Анализ результатов поэтажной манометрии, проведенной спустя 6 месяцев после операций, выявил, что в основной группе все показатели в сравнении с дооперационными вернулись к нормальному уровню, тогда как в контрольной группе указанные показатели не отличались от предоперационных показателей пациентов основной группы.

В предоперационном периоде в основной группе больных инвазивность *H.pylori* отсутствовала у 6 (10,6%) больных, в отдаленном периоде - в 49 (80,9%) случаях. В контрольной группе инвазивность *H.pylori* выявлена у 36 (89,3%) пациентов.

При рентгенологическом исследовании больных основной группы у 3 (4,9%) пациентов выявлено замедление пассажа бария по ДПК (5-6 секунд), что оценивалось как компенсированная стадия ХДНП. У данных больных в дооперационном периоде была диагностирована декомпенсированная стадия заболевания. Среди 5 (12,5%) исследуемых пациентов контрольной группы компенсированная стадия ХДНП выявлена у 2 больных, субкомпенсированная также у 2, декомпенсированная стадия ХДНП - у одного пациента. Результаты проведенных сочетанных лапароскопических холецистэктомий и операций, направленных на устранение ХДНП, свидетельствуют об их высокой клинической эффективности с обеспечением адекватной радикальности при минимальной инвазивности вмешательства. Данная технология позволяет без дополнительного расширения доступа успешно выполнить одномоментную холецистэктомию и устранение причин ХДНП.

Таким образом анализ результатов, проведенных клиничко-инструментальных, лабораторных и рентгенологических исследований установил, что при сочетании хронического холецистита и ХДНП во время лапароскопической холецистэктомии симультантное выполнение операций с устранением причин ХДНП с последующим удалением желчного пузыря способствует существенному снижению частоты развития постхолецистэктомического синдрома.

Данные проведенного исследования позволяют заключить, что:

1. ХДНП, в превалирующих случаях, совпадает с симптоматикой хронического калькулезного холецистита, при сочетании этих патологических процессов с целью выявления ХДНП и определения стадии ее тяжести

в дооперационном периоде, необходимо проведение расширенных лабораторных, микробиологических, УЗИ, эндоскопических и рентгенологических методов исследования.

2. После установления ХДНП, протекающей на фоне хронического холецистита в дооперационном периоде целесообразно проведение соответствующей консервативной терапии в течение не менее 7-10 дней, что при компенсированной стадии ХДНП и в 28,6% случаях устраняет необходимость проведения дополнительных вмешательств помимо холецистэктомии, а при суб- и декомпенсированной стадии ХДНП в ряде случаев снижает их тяжесть.

3. При сопутствующем течении хронического калькулезного холецистита и ХДНП во время лапароскопической операции рекомендуется проведение сначала интраоперационной коррекции ХДНП посредством операции Стронга, пилоропластики, миотомии в вертикальной части ДПК и симпатэктомии желудочно-дуоденальной артерии в той или иной комбинации в зависимости от тяжести ХДНП. Холецистэктомию целесообразно провести после коррекции ХДНП.

4. У больных, перенесших симультантные лапароскопические операции (холецистэктомия+устранение ХДНП) в отдаленном периоде качество жизни улучшается, в среднем, на 35,4% в сравнении с пациентами, перенесшими лапароскопическую холецистэктомию без устранения ХДНП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л., Мацак В.А. Исследование эффективности лапароскопических фундопликаций при хирургическом лечении ГЭРБ. Эндоскопич. хирургия 2008; 14(3): 27-34.
2. Звягинцев В.В. Прогнозирование сложности лапароскопической холецистэктомии. Автореф. дисс...канд. мед. наук. М.: 2014; 21.
3. Злаказов О.В. Зависимость качества жизни больных от метода выполнения холецистэктомии. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Красноярск: 2009;21.
4. Катанандова К.В. Опасности и осложнения при лапароскопической холецистэктомии, их профилактика и лечение. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Петрозаводск: 2006; 198.
5. Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Преснов К.С., Гвоздик В.В., Макушин А.А. Выбор способа эндохирургических антирефлюксных вмешательств при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского 2012; 7(1): 117-118.
6. Мельников М.В. Диагностика и лечение механической хронической дуоденальной непроходимости с применением видеолапароскопической техники. Автореф. дисс...канд. мед. наук. М.: 2004; 19.
7. Рычагов П., Гордеева В.В., Ачилова А.Б., Эрфан Ф.П. Диагностика, патофизиология и хирургическое лечение дуоденогастральной рефлюксы при язвенной болезни. Вестник хирургии 1986; 17-23.

8. Черноусов Ф.А., Шестаков А.Л., Егорова Л.К. Результаты фундопликаций при лечении рефлюкс-эзофагита. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2009; 4: 64-69.
9. Шевцов В.Д. Прогнозирование инфекционных осложнений и периоперационная антибиотикопрофилактика при холецистэктомии. Автореф. дисс...канд. мед. наук. Владивосток: 2009;21.
10. Anvari M., Allen C. Five-year comprehensive outcomes evaluation in 181 patients after laparoscopic Nissen fundoplication. C. J. Am. Coll. Surg. 2003; 196(1): 51-57; discussion. P. 57- 58.
11. Broeders J.A., Draaisma W.A., Bredenoord A.J., de Vries D.R., Rijnhart-de Jong H.G., Smout A.J., Gooszen H.G. Oesophageal acid hypersensitivity is not a contraindication to Nissen fundoplication. Br J Surg. 2009; 96(9):1023-30.
12. Furga P., Koziarski T., Paśnik K., Błaszczak A., Orłowski M. Endoscopy of the esophagus in gastroesophageal reflux disease: are we losing sight of symptoms? Another perspective. Pol Merkur Lekarski. 2009; 26(155):395-8.
13. Furnee E.B., Draaisma W.A., Breeders L.A., Hein G. Gooszen Surgical Reintervention After Failed Antireflux Surgery: A Systematic Review of the Literature. J. Gastrointest. Surg. 2009; 13(8): 1539-1549.
14. Hongo M., Miwa H., Kusano M. Response to gastroesophageal reflux disease therapy: assessment at 4 weeks predicts response/non-response at 8 weeks. Digestion 2012; 85(4):282-7.
15. Oor J.E., Roks D.J., Ünlü Ç., Hazebroek E.J. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. Am J of Surgery 2016; 211(1): 250-267.
16. Kahrilas P.J., Jonsson A., Denison H., Wernersson B., Hughes N., Howden C/W. Impact of regurgitation on health-related quality of life in gastro-oesophageal reflux disease before and after short-term potent acid suppression therapy. Gut. 2014; 63(5):720-6.
17. Kobayashi D., Kodera Y., Fujiwara M., Koike M., Nakayama G., Nakao A. Assessment of quality of life after gastrectomy using EORTC QLQ-C30 and STO22. World J Surg. 2011;35:357-64.
18. Kusano M., Hongo M., Miwa H. Response to gastroesophageal reflux disease therapy: assessment at 4 weeks predicts response/non-response at 8 weeks. Digestion 2012; 85(4): 282-7.
19. Mönnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Lühmann R., Sander P., Tholen A. Possible etiology of improvements in both quality of life and overlapping gastroesophageal reflux disease by proton pump inhibitor treatment in a prospective randomized controlled trial. BMC Gastroenterol. 2013;13:145.
20. Salminen P.T.P., Hiekkanen H.I. et al. Comparison of long-term outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: a prospective randomized study with an 11-year follow-up. Ann. Surg. 2007; 246(2): 201-216.
21. Schmidt M., Sondena K., Dumot J.A. et al. Postcholecystectomy symptoms were caused by persistence of

a functional gastrointestinal disorder. World J. of Surgery 2012;118:1365-1372.

SUMMARY

THE REMOTE RESULTS OF SIMULTANEOUS LAPAROSCOPIC CORRECTION OF CHRONIC DUODENAL OBSTRUCTION AND CHOLECYSTECTOMY IN CHOLELITHIASIS

Isayev H., Hachverdiyev B.

Scientific Centre of Surgery of M. A. Topchubashov, Baku, Azerbaijan Republic

The aim of the research was to investigate the remote results of surgical treatment of 75 patients with cholelithiasis combined with chronic duodenal obstruction. Control group was composed of 40 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy.

Compensated stage of cholelithiasis with chronic duodenal obstruction was detected in 16 (21.3%) patients, subcompensated in 37 (49.3%) and decompensated stage in 17 (22.7%) patients. In 14 patients (18.7%) with cholelithiasis combined with chronic duodenal obstruction laparoscopic cholecystectomy was conducted due to the positive results of preoperative conservative treatment.

In the long-term quality of life after surgery in the main group of patients were average 35.4% higher than in the control group; in the main group postcholecystectomy syndrome was diagnosed in one case (2,1%) and in 13 (32,2%) cases in the control group.

Keywords: cholelithiasis, chronic duodenal obstruction, surgical treatment, postcholecystectomy syndrome.

РЕЗЮМЕ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОВРЕМЕННОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Исаев Г.Б., Ахвердиев Б.Д.

Научный центр хирургии им. М.А. Топчубашова, Баку, Азербайджанская Республика

Анализируются результаты обследования и лечения 75 больных желчнокаменной болезнью в сочетании с хронической дуоденальной непроходимостью (ХДНП). У 35 пациентов ХДНП сочеталась с рефлюкс-гастритом, у 10 - рефлюкс-гастритом и рефлюкс-эзофагитом, у 10

больных - грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, у 20 больных выявлена только ХДНП. Контрольную группу составили 40 пациентов, которым была выполнена лапароскопическая холецистэктомия.

Компенсированная стадия ХДНП установлена у 16 (21,3%) больных, у 37 (49,3%) – субкомпенсированная, у 17 (22,7%) пациентов отмечалась декомпенсированная стадия. В то же время у 5 (6,7%) больных ХДНП, сочетанной с хроническим калькулезным холециститом, внутрипросветное давление в 12-перстной кишке находилось на нормальном уровне.

У 14 (18,7%) больных ХДНП проведенное в дооперационном периоде консервативное лечение было

эффективным, что позволило ограничиться выполнением только лапароскопической холецистэктомии.

В 61 случае, в зависимости от степени тяжести ХДНП, применялась операция Стронга в различных ее сочетаниях с миотомией в вертикальной части 12-перстной кишки, пилоропластикой и симпатэктомией гастродуоденальной артерии.

В отдаленном периоде после операции показатель качества жизни у основной группы пациентов было выше, чем у больных контрольной группы, что подтверждено данными лабораторных анализов и опросом больных.

რეზიუმე

ქრონიკული დუოდენური გაუვალობის და ქოლეცისტექტომიის ერთდროული ლაპარასკოპიული კორექციის შორეული შედეგები ნაღველკენჭოვანი დაავადების დროს

გ. ისაევი, ბ. ახვერდიევი

მ. ტოპჩუბაშვიის სახ. ქირურგიის ეროვნული ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანი

განალიზებულია ნაღველკენჭოვანი დაავადებით და თანდართული ქრონიკული დუოდენური გაუვალობით (ქდგ) 75 ავადმყოფის მკურნალობის შედეგები. 35 ავადმყოფს აღენიშნებოდა ქდგ და რეფლუქს-გასტრიტი ერთდროულად, 10 ავადმყოფს – ქდგ, რეფლუქს-გასტრიტი და რეფლუქს-ეზოფაგიტი, 10 – ქდგ და დიაფრაგმის საყლაპავის ხვრელის თიაქარი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 40 ავადმყოფმა, რომელთაც ჩაუტარდათ ლაპარასკოპიული ქოლეცისტექტომია.

ქდგ-ს კომპენსირებული სტადია დაუდგინდა 16 (28%) ავადმყოფს, 37 (49,3%) – სუბკომპენსირებული, 17 (22,7%) – დეკომპენსირებული სტადია. 14 (18,7%) ქდგ-ით ავადმყოფის შემთხვევაში კონსერვატიული მკურნალობა ეფექტური აღმოჩნდა;

ამიტომ მათ ჩაუტარდათ მხოლოდ ლაპარასკოპიული ქოლეცისტექტომია.

61 შემთხვევაში, ქდგ-ის სიმძიმის ხარისხის გათვალისწინებით, ჩატარებული იყო სტრონგის ოპერაცია მის სხვადასხვა კომბინაციაში – მიოტომიასთან 12-გოჯა ნაწლავის ვერტიკალურ ნაწილში, პილოროპლასტიკასთან და გასტროდუოდენური არტერიის სიმპათექტომიასთან.

გამოკითხვის და ლაბორატორიული მაჩვენებლების მიხედვით, შორეულ ოპერაციის შემდგომ პერიოდში ძირითადი ჯგუფის ავადმყოფებში სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებელი აღმოჩნდა გაცილებით მაღალი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

HEMATOLOGICAL MARKERS OF THE NO-REFLOW PHENOMENON ON IN-PATIENTS UNDERGOING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

¹Şahinkuş S., ¹Cakar M.A., ²Yaylacı S., ¹Aydın E., ¹Can Y., ¹Kocayigit İ., ³Osken A., ¹Akdemir R., ¹Gunduz H.

¹Sakarya University, Department of Cardiology; ²Fındıklı State Hospital, Department of Internal Medicine, Rize;

³Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Cardiology Department, Istanbul, Turkey

The NRP is a life-threatening complication developed during PCI. The no-reflow term was first used in 1967 by Mojno et al. [22]. NRP is the failure of myocardial perfusion, despite the complete removal of obstruction in the arteries associated with infarction. It can be diagnosed by methods such as angiography, electrocardiography (ECG), contrast echocardiography, scintigraphy and magnetic resonance imaging [7]. Angiographically, it can be defined as the serious slowdown or lack of distal coronary flow (TIMI:0-1) without any dissection, vasospasm, thrombosis or residual stenosis [19]. Although its incidence was in the range of 0.6-2.0% in all PCIs, the incidence during pPCI is about 8.8-11.5% [22].

The development of the NRP is related to the myocardial infarction (MI), increased mortality, left ventricular systolic dysfunction, reduced left ventricular remodeling, malignant arrhythmias, and development of cardiac rupture [22]. Myocardial necrosis and widespread tissue hemorrhage are among the macroscopic symptoms of NRP [21], and microscopic symptoms include intra- inter-cellular edema, endothelial damage and inflammation [21,24]. These symptoms develop because of leukocyte-erythrocyte plugs, micro circulatory vasospasm, platelet agglutination, neutrophil infiltration, free radical damage and severe myocardial capillary damage caused by distal micro thrombus embolization [17,21,27].

RDW is a parameter used in the differential diagnosis of anemia, and increased RDW is an indication of anisocytosis, indicating impaired erythropoiesis [10]. Increased RDW is also associated with oxidative stress and inflammation, indicating bad prognosis in acute and chronic cardiac events [15]. A positive relationship was identified between higher RDW values and development of adverse clinical events in patients with congestive heart failure (CHF) [10]. At the same time, increased RDW has been associated with the development of arteriovenous fistula and risk and prevalence of peripheral artery disease [5,30].

Usually, MPV is used in the differential diagnosis of thrombocytopenia, its increase indicates an increased platelet synthesis in bone marrow. Large platelets are considered more reactive and hemostatic metabolically and enzymatically [6], and this may be a risk factor for MI [8]. Higher MPV values were found to be associated with the development of slow coronary flow [16]. And, MPV was found to be correlated with the incidence of restenosis following a successful angioplasty [14].

Increased PDW indicates platelet anisocytosis. It may reflect morphological and functional changes in platelets. In a study, post-MI PDW was found to be a strong prognostic predictor in terms of reinfarct, revascularization and mortality compared to MPV [23,28].

PCT is a parameter that indicates the percentage of platelets in blood. In a study, PCT was suggested as a predictor of coronary slow flow [2].

Neutrophil is a granulocyte, constituting 99% of polymorphonuclear cells. Their average lifetime is less than a day, they are actively phagocytic, and neutrophil count increases especially in inflammation. Inflammation has an important role in atherosclerosis. The relationship of inflammatory markers with cardiovascular disease has previously been shown [4]. Inflammation can lead to endothelial dysfunction, progression and rupture of atherosclerotic plaque, and clogging of the arteries. Neutrophil/lymphocyte ratio was found to be increased in patients who underwent PCI and developed no-reflow [1].

Material and methods. The coronary angiography (CAG) image records of the patients who presented with complaints of chest pain and underwent pPCI due to acute STEMI diagnosis in the Sakarya University Training and Research Hospital between January 2013 and November 2014 were examined, and of these patients, 90 patients were included in the study. Age, gender, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, family history, urea, creatinine, and hemogram data of the patients at the time of diagnosis were obtained by accessing patient data in the hospital records. Diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia were defined as patient's previous history of the illness or present treatment regarding the illness. Smoking was defined as active smoking or use of other tobacco products. And, a history of cardiovascular disease or a revascularization in first-degree relatives was defined as the history of cardiovascular disease in the family. Anemia was defined as a hemoglobin value of ≤ 12.0 mg/dl, and the chronic renal failure was defined as patient's previous diagnosis of chronic renal failure or creatinine value of >1.2 mg/dl. The diagnosis of STEMI was confirmed on the basis of ECG records. After examining CAG reports and images, 44 patients with no-reflow phenomenon and 46 patients with normal reperfusion flow (n=90 in total) were included in this study.

The study, which complied with the Declaration of Helsinki, was approved by the local Ethics Committee (Sakarya University Medical Faculty ethics committees, No: 71522473/050.01.04/121).

Inclusion criteria of the study:

1. Symptom presented in the last 12 hours.
2. ST segment elevation ≥ 1 mm for at least two derivations sequentially.
3. Patients who underwent primary PCI.
4. A successful angioplasty (no residual stenosis, lack of dissection, embolization).
5. Post-operative flow of TIMI-0 or 1.

Exclusion criteria of the study:

1. The lack of STEMI.
2. Patients presented in the subacute period (>12 hours).
3. Patients who underwent thrombolytic therapy.
4. Patients who suffered sudden cardiac arrest, have been resuscitated and received mechanical ventilator after MI.
5. Patients in cardiogenic shock.
6. Anemia (Hb<12.0).
7. Chronic renal failure (creatinine>1.2).

In the first 10 minutes, 12-lead ECG of the patients presenting to the emergency department was taken. All patients underwent CAG in order to detect artery and collateral channels responsible for the infarct. Soon after admission,

venous blood samples of the patients were collected to study hemogram and biochemical parameters.

Statistical analysis. Chi-square test was used in the study to compare categorical data between the two groups. Categorical data were presented using numbers (n) and percentages (%). Independent samples t-test was used in the numerical comparisons between two groups since all numerical data conformed to a normal distribution according to Kolmogorov-Smirnov normality test; and the numeric data were presented with arithmetic means and standard deviations. Multiple logistic regression analysis was used to assess the effects of RDW, neutrophil count, MPV, PDW values and other factors on the development of NRP. P-values less than 0.05 were considered statistically significant. The calculations were performed with statistical software (IBM SPSS Statistics 20, SPSS Inc. An IBM Corp., Armonk, NY).

Results and their discussion. Our study consisted of 44 experimental group patients who developed no-reflow (34 males and 10 females), and 46 control group patients with normal reperfusion flow (34 males and 12 females). The mean age of the study group was 64.0 \pm 12.6 years, whereas the mean age of control group was found to be 58.0 \pm 12.5 years. No difference was found between two groups in terms of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking and incidence in family history (p>0,05).

Table 1. Distribution of demographic and hematological characteristics of the control and no-reflow groups

		Control (n=46)	No-Reflow (n=44)	P
Age		58.09 \pm 12.55	64.02 \pm 12.62	0.028
Gender	Female	12 (26.1)	10 (22.7)	0.900
	Male	34 (73.9)	34 (77.3)	
Hypertension	No	28 (60.9)	27 (61.4)	1.000
	Yes	18 (39.1)	17 (38.6)	
Diabetes Mellitus	No	38 (82.6)	34 (77.3)	0.712
	Yes	8 (17.4)	10 (22.7)	
Hyperlipidemia	No	45 (97.8)	41 (93.2)	0.355
	Yes	1 (2.2)	3 (6.8)	
Smoking	No	21 (45.7)	25 (56.8)	0.396
	Yes	25 (54.3)	19 (43.2)	
CAD history in the family	No	39 (84.8)	38 (86.4)	1.000
	Yes	7 (15.2)	6 (13.6)	
RDW		14.25 \pm 0.77	16.24 \pm 2.18	<0.001
Hemoglobin		13.46 \pm 1.05	13.12 \pm 1.13	0.150
Neutrophil (count)		7.11 \pm 3.38	9.9 \pm 3.79	<0.001
Neutrophil (%)		67.88 \pm 11.32	80.58 \pm 7.27	<0.001
Lymphocyte (count)		2.5 \pm 1.24	1.65 \pm 1.1	0.001
Lymphocyte (%)		23.3 \pm 8.53	12.33 \pm 5.74	<0.001
MPV		7.36 \pm 0.88	7.92 \pm 1.26	0.016
PCT		0.17 \pm 0.05	0.20 \pm 0.06	0.008
PDW		17.4 \pm 1.2	18.11 \pm 1.22	0.006
Urea		34.11 \pm 8.01	39.3 \pm 11.22	0.014
Creatinine		0.95 \pm 0.16	1.03 \pm 0.15	0.013

note: data were presented in numbers (percentages) and mean \pm standard deviations

Table 2. The multiple logistic regression model of the factors effective on no-reflow

	β	SE (β)	p	OR	95% CI (OR)
Age	0.055	0.035	0.121	1.056	0.986-1.132
Gender (Male)	-0.32	0.969	0.741	1.378	0.206-9.200
RDW	3.156	0.828	<0.001	23.484	4.636-118.969
Neutrophil count	0.395	0.138	0.004	1.484	1.132-1.944
MPV	-0.448	0.399	0.261	0.639	0.292-1.396
PDW	1.041	0.418	0.013	2.832	1.248-6.426

note: β : regression coefficient, SE: standard error, OR: odds ratio, CI: confidence interval

As a result of the comparison performed between the control group and the no-reflow group, RDW% (16.2±2.1%; 14.2±0.7%, p<0.001), neutrophil count (9.9±3.7; 7.1±3.3, p<0.001), neutrophil % (80.5±7.2%; 67.8±11.3%, p<0.001), MPV (7.9±1.2; 7.3±0.8, p:0.016), PCT (0.20±0.06; 0.17±0.05, p:0.008), PDW% (18.1±1.2%; 17.4±1.2%, p:0.006), urea (39.3±11.2; 34.1±8.0, p:0.014) and creatinine (1.03±0.15; 0.95±0.16, p:0.013) levels was found to be significantly higher in the no-reflow group; whereas lymphocytes count (1.65±1.1; 2.5±1.2, p:0.001) and lymphocytes % (12.3±5.7%; 23.3±8.5%, p<0.001) values were significantly higher in the control group (Table 1).

Multiple logistic regression analysis was used to assess the effects of RDW, neutrophil count, MPV, PDW values and other factors on the development of NRP, and it was found that the possibility to develop no-reflow increases 23.48-fold by 1 unit of increase in the level of RDW, similarly 1 unit increase in the neutrophil count increases the possibility 1.48 times, and 1 unit increase in the PDW level increases the no-reflow possibility by 2.83 times (Table 2).

Although the prevalence of hypertension and diabetes mellitus was not different and patients with normal renal function were selected in both groups, the higher urea-creatinine values found in the patients with no-reflow was only associated with the higher mean age of this group. In another study, incidence of NRP was found to be higher in patients with diabetes and smokers [12], whereas in our study no correlation was found between development of no-reflow and incidence of risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking history or habit, CAD in family history and gender.

Inflammation, which plays a key role in the development of coronary artery disease and its complications, is closely associated with the pathogenesis of myocardial reperfusion [20,25]. Systemic and local inflammation plays an active role in the thrombus formation and development of NRP. Inflammation can lead to endothelial dysfunction, progression and rupture of atherosclerotic plaque, and clogging of the arteries [25]. A higher RDW value was associated with inflammatory markers such as C-reactive protein

and tumor necrotizing factor in atherosclerosis and other chronic diseases [9]. Proinflammatory cytokines leads to oxidative stress [29]. Oxidative stress can shorten the cell life and causes the passage of juvenile erythrocytes from the bone marrow into the blood, and RDW rises as a result of this [11]. The RDW value, which we found to increase in oxidative stress and inflammation as well as its use in the differential diagnosis of anemia together with neutrophil count rising in systemic and local inflammation, was found to be higher also in NRP, where inflammation plays an active role, and considered as a predictor for the development of the NRP. RDW values of 30 patients with NRP and 70 patients with normal coronary flow were compared, and as a result, the RDW was found to be significantly higher in the no-reflow group, indicating a possible use as a predictor for the development of the NRP [15]. Two similar studies carried out previously also identified a relationship between slow coronary flow and higher RDW [18,26]. In a published study neutrophil/lymphocyte ratios of 148 patients with no-reflow and 260 patients with normal flow were examined, and the ratio was found to be significantly higher in the no-reflow group [1]. In summary, RDW and neutrophil count was found to be significantly higher in patients with NRP and slow flow in previous studies, and this was considered associated with the role of inflammation in the development of NRP. Our study results support the data of previous studies.

According to our study, PCT, PDW and MPV values were found to be higher in NRP, which platelet agglutination and distal microembolisation plays a role, in addition, PDW was found to be a predictor for the development of no-reflow. Vascular resistance in coronary micro vessels were found to be increased, and the “injury-spasm theory,” was introduced accordingly [30]. It’s thought that this situation is caused by the platelets, as well as the significance of structure and function of platelets [13]. Besides, it is shown that the RDW and PDW values can lead to microvascular blood flow resistance [2]. The MPV, PDW and PCT values are important parameters, indicating structure and function of platelets. In our study, their higher values in patients with NRP, which platelet agglutination and distal microembolisation plays a role in its development, was associated

with this fact. In a study published in 2014, Mir Hossein Seyyed-Mohammadzad et al. compared the MPV and PDW values of patients with slow coronary flow with the MPV and PDW values of patients with normal coronary flow. The MPV and PDW in patients with slow coronary flow was significantly higher than the patients with normal coronary flow, and were found to be predictors according to linear regression analysis as well [16]. And, in another retrospective study that compared 146 patients with slow coronary flow and 148 patients with normal coronary flow, the RDW, PCT, MPV, PDW and neutrophil count values were found significantly higher in the study group [2].

As a result, NRP is a significant complication, which is seen in pPCI in particular, increasing the risk of morbidity and mortality. In our study, the patients who developed NRP were found to have higher neutrophil count and higher RDW, PDW, PCT and MPV values. At the same time, the neutrophil count, the RDW and PDW values were found to be predictors of NRP development. These data support the importance of inflammation and the platelet structure and function in the development of the NRP. In previous similar studies, hemogram parameters associated with the development of slow coronary flow or NRP were investigated. Despite, however, our study supports these previous studies, it differs in terms of more hematological parameters studied in patients with NRP and statistical investigation of possible predictors through regression analysis. The possibility to use hemogram parameters, which are examined routinely in patients diagnosed with STEMI, as a predictor for the development of the clinically significant complication NRP is very important and can be used to assess risk and take the necessary measures in these patients.

Study Limitations: Our research was studied only in single center, had limited number of patients and it's a retrospective study. Although blood samples were collected from patients on admission through routine hemogram and biochemical tests, a standardization in terms of timing has not been achieved since the study is retrospective. Moreover, higher mean age and higher mean urea and creatinine levels of the patients with no-reflow compared to the control group is another limitation, despite the exclusion of chronic renal failure. Our study should be supported by further multi-centered studies to be conducted prospectively with more patients.

REFERENCES

1. Akpek M., Kaya M.G., Lam Y.Y., Sahin O., Elcik D., Celik T., Ergin A., Gibson CM. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction under going primary coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012;110(5):621-7.
2. Akpınar I., Sayın M.R., Gursoy Y.C., Aktop Z., Karabag T., Kucuk E., Sen N., Aydin M., Kiran S., Buyukuyul M.C., Haznedaroglu I.C. Plateletcrit and red cell distribution width are independent predictors of the slow coronary flow phenomenon. *J Cardiol.* 2014; 63(2): 112-8.
3. Allen L.A., Felker G.M., Mehra M.R. et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution with as a prognostic marker in heartfailure. *J Card Fail.* 2010;16(3):230-8.
4. Bhat T., Teli S., Rijal J., Bhat H., Raza M., Khoueiry G., Meghani M., Akhtar M., Costantino T. Neutrophil to lymphocyteratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013;11(1):55-9.
5. Bojakowski K., Dzabic M., Kurzejamska E., Styczynski G., Andziak P., Gaciong Z., Söderberg-Nauclér C., Religa P. A High Red Blood Cell Distribution Width Predicts Failure of Arteriovenous Fistula. *PLoSOne* 2012; 7(5): e36482.
6. Cihan G., Yılmaz M.B. Ortalama trombosit hacmi akut koroner sendromlu hastalarda stabilanginapektorisli hastalardan daha yüksektir. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2003; 10: 529.
7. Demir İ., Yılmaz H., Belgi A. et al. Akut Miyokard İnfarktüsünün Primer Stent İmplantasyonu Tedavisi Sırasında Gelişen Noreflow Fenomeni İnttrakoroner Verapamil ile Önlenbilir. *Ana Kar-Der.* 2001;1:213-216.
8. Endler G., Klimesch A., Sunder-Plassmann H. et al. Meanplateletvolume is an independent risk factor for myocardial infarction but for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002; 117: 399-404.
9. Forhecz Z., Gombos T., Borgulya G., Pozsonyi Z., Prohazska Z., Janoskuti L. RDW in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function and nutrition state. *Am. Heart J* 2009; 158(4): 659-666.
10. Greer J.P., Foerster J., Lukens J.N. et al. *Wintrobe's clinical hematology*, 11th ed. Salt Lake City, Utah: Lippincott Wilkins & Williams. 2003; 5-25.
11. Gul M., Uyarel H., Ergelen M., Karacimen D., Uger M., Turer A. et al. There lation ship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up. *Coron Artery Dis.* 2012;23(5):330-6.
12. Hao Y, Ren W. Influencing factor analysis of noreflow phenomenon after reperfusion in patients with chronic limb ischemia associated with acute thrombosis. *Chinese Journal of Reparative & Reconstructive Surgery* 2012; 26(3): 336-40.
13. Hellstrom H.R. The injury-spasm and vascular autoregulatory hypothesis of ischemic disease. *Am J Cardiol.* 1982; 49: 802-10.
14. Huczek Z., Filipiak J.K., Kochman J. et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. *Thrombosis Res.* 2010; 125: 406-412.
15. Işık T., Kurt M., Ayhan E., Tanboğa İ.H., Ergelen M., Uyarel H. The impact of admission red cell distribution with on development of poor myocardial perfusion after

primary percutaneous intervention. *Atherosclerosis*. 2012; 224: 143-149.

16. Isik T., Ayhan E., Uyarel H. et al. Increased mean-platelet volume associated with extent of slow coronary flow. *Cardiol J*. 2012; 19: 355-362.

17. Ito H., Maruyama A., Iwakura K. et al. Clinical implications of the 'no-reflow' phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996; 93: 223-8.

18. Kalay N., Aytakin M., Kaya M.G., Ozbek K., Karayakalı M., Söğüt E., Altunkas F., Oztürk A., Koç F. There lation ship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric-acid levels. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars*. 2011;39(6):463-8.

19. Kloner R.A. No-reflow revisited. *J Am. Coll. Cardiol*. 1989;14:1814-1815.

20. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al. For the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;343: 1139-1147.

21. Pineda V., Menno X., Gispert S. et al. No-reflow Phenomenon in Cardiac MRI: Diagnosis and Clinical Implications. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2008; 191(1): 73-9.

22. Prasad S. Current Approach to Slow Flow and No Reflow. *Cardiac Interventions Today* 2008: 43-50.

23. Rechciński T., Jasińska A., Foryś J., Krzemińska-Pakuła M., Wierzbowska-Drabik M., Plewka M., Peruga J.Z., Kasprzak J.D. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology Journal* 2012;20: 491-498.

24. Reffelmann T., Kloner R.A. The No-reflow Phenomenon: Basic Science and Clinical Correlates. *Heart*. 2002; 87: 162-168.

25. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M. et al. For the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. Elevation of tumor necrosis factor - alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149-2153.

26. Song-Hui Luo, Yan-Jun Jia, Shao-Ping Nie, Ping Qing, Yuan-Lin Guo, Jun Liu, Rui-Xia Xu, Cheng-Gang Zhu, Na-Qiong Wu, Li-Xin Jiang, Qian Dong, Geng Liu, and Jian-Jun Li. Increased red cell distribution width in patients with slow coronary flow syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68(6): 732-737.

27. Topsakal R., Kaya M.G., Karakaya E. et al. Relationship Between No-reflow Phenomenon and Serotonin Levels in Patients with Acute STEMI, who Underwent Primary PCI. *The Anatolian J of Card*. 2012; (3): 253-9.

28. Verdoia M., Barbieri L., Schaffer A., Casseti E., Di-Giovine G., Bellomo G., Marino P., Sinigaglia F., De Luca G. Platelet distribution width and the risk of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 23.

29. Wang T., Zhang X., Li J-J. The role of NF-kappa B in the regulation of cell stress responses. *Int. Immuno Pharmacol*. 2002;2(11):1509-20.

30. Zalawadiya S.K., Veeranna V., Panaichand S.S., Afonso L. Red cell distribution with and risk of peripheral artery disease: Analysis of National Health and Vasc Med. 2012 17: 155.

SUMMARY

HEMATOLOGICAL MARKERS OF THE NO-REFLOW PHENOMENON ON IN-PATIENTS UNDERGOING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

¹Şahinkuş S., ¹Cakar M.A., ²Yaylacı S., ¹Aydın E., ¹Can Y., ¹Kocayigit İ., ³Osken A., ¹Akdemir R., ¹Gunduz H.

¹Sakarya University, Department of Cardiology; ²Fındıklı State Hospital, Department of Internal Medicine, Rize; ³Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Cardiology Department, Istanbul, Turkey

The study aims to investigate hematological parameters of the no-reflow phenomenon (NRP) developed in patients underwent primary percutaneous coronary intervention (pPCI) due to diagnosis of ST elevation myocardial infarction (STEMI).

The study sample consisted of a total of 90 patients, of which 44 patients who underwent pPCI and developed NRP without anemia and chronic renal failure (mean age was 64; 34 males and 10 females) were included in the experimental group, and the control group consisted of 46 patients with normal reperfusion flow (mean age was 58; 34 males and 12 females). In both groups, Red blood-cell Distribution Width (RDW), Mean Platelet Volume (MPV), plateletcrit (PCT), Platelet Distribution Width (PDW), and neutrophil count were observed.

The demographic characteristics of both groups were similar, except the higher mean age of the experimental group (age; 64.0±12.6; 58.0±12.5). No correlation was found between development of no-reflow and incidence of risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, family history and gender. In the no-reflow group, RDW level (16.2%±2.1; 14.2%±0.7, p<0.001), MPV level (7.9±1.2; 7.3±0.8, p<0.05), PDW level (18.1±1.2; 17.4±1.2, p<0.05), PCT level (0.2±0.06 vs 0.17±0.05) and neutrophil count (9.9±3.7; 7.1±3.3, p<0.001) was found to be higher than the control group. According to logistic regression analysis, RDW (OR; 23.4, <95% CI 4.6-118.9, p<0.001), PDW (OR; 2.8, <95% CI 1.2-6.4, p<0.05) and neutrophil count (OR; 1.4, CI 1.1-1.9, p<0.05) were found to be the predictors of NRP development.

Hemogram is a cheap and easy to apply test. In our study, a relationship between the NRP development and RDW, PDW, MPV, PCT, and neutrophil counts was found in

patients who underwent pPCI. At the same time, RDW, PDW, and the neutrophil count were found to be predictors of no-reflow development.

Keywords: no-reflow phenomenon, hematological markers, predictors of no-reflow development.

РЕЗЮМЕ

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФЕНОМЕНА «НЕ ВОССТАНОВЛЕННОГО КРОВОТОКА» У СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРВИЧНОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

¹Шахинкуш С., ¹Джакар М.А., ²Яйладжы С.,
¹Айдын Э., ¹Джан Ю., ¹Коджайигит И., ³Оскен А.,
¹Акдемир Р., ¹Гундуз Х.

¹Университет Сакаръя, департамент кардиологии, Сакаръя; ²Фындыклы государственный госпиталь, департамент внутренней медицины, Ризе; ³Учебный и исследовательский госпиталь торакальной и сердечно-сосудистой хирургии им. д-ра Сиями Эрсека, департамент кардиологии, Стамбул, Турция

Целью исследования явилось изучение гематологических параметров феномена «не восстановленного кровотока» (ФНК), развившегося у пациентов, перенесших первичное чрескожное вмешательство (ПЧКВ) вследствие диагностированного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМП ST). Проведен осмотр 90 пациентов. В I группу (основная) включены 44 пациента (34 мужчин и 10 женщин, средний возраст 64,0±12,6 года), которым проведено чрескожное вмешательство (pPCI) и у которых развился феномен «не восстановленного кровотока» без анемии и хронической сердечной недостаточности. II группу (контрольная) составили 46 пациентов с нормальной реперфузией (34 мужчин и 12 женщин, средний возраст 58,0±12,5 лет). В обеих группах исследовали ширину распределения эритроцитов по объемам (RDW), средний объем тромбоцитов (MPV), тромбоцитарную массу или тромбокрит (PCT), ширину распределения тромбоцитов по объему (PDW) и подсчитывали количество нейтрофилов. Демографические характеристики обеих групп были одинаковы, за исключением среднего возраста пациентов экспериментальной группы (64,0±12,6), который был несколько выше в сравнении с пациентами контрольной группы (58,0±12,5). Корреляция между развитием ФНК и такими риск факторами как гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, курение, семейная история и пол не выявлена.

В I группе (с ФНК) уровень RDW (16.2%±2.1; 14.2%±0.7, p<0.001), уровень MPV (7.9±1.2; 7.3±0.8,

p<0.05), уровень PDW (18.1±1.2; 17.4±1.2, p<0.05), уровень PCT (0.2±0.06 vs 0.17±0.05) и количество нейтрофилов (9.9±3.7; 7.1±3.3, p<0.001) были выше, чем в контрольной группе. Предикторами развития ФНК по данным анализа логистической регрессии являются показатели RDW (OR; 23.4, <95% CI 4.6-118.9, p<0.001), PDW (OR; 2.8, <95% CI 1.2-6.4, p<0.05), число нейтрофилов (OR; 1.4, CI 1.1-1.9, p<0.05),

Гемограмма является недорогим и несложным тестом. В проведенном исследовании у пациентов, которым проводили первичное чрескожное вмешательство, обнаружена взаимосвязь между развитием ФНК и уровнем RDW, PDW, MPV, PCT, а также количеством нейтрофилов. В то же время установлено, что предикторами развития ФНК являются уровни RDW, PDW и количество нейтрофилов.

რეზიუმე

“აღუდგენელი სისხლის ნაკადის“ ფენომენის ჰემატოლოგიური მარკერები პირველად ტრანსდერმულ კორონარულ ჩარევაგადატანილ სტაციონარულ ავადმყოფებში

¹ს. შახინკუში, ¹მ. ჯაკარი, ²ს. იაკაჯი, ¹ე. აიღინი, ¹ი.ე. ჯანი, ¹ი. კოჯაიგითი, ³ა. ოკსენი, ¹რ. აკდემირი, ¹ს. გუნდუზი

¹საქარის უნივერსიტეტი, კარდიოლოგიის დეპარტამენტი; ²ფინდიკლის სახელმწიფო ჰოსპიტალი, შინაგან სწეულებათა დეპარტამენტი, რიზე; ³ქიმი სიამ ერსეკის სახ. თორაკალური და გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის სასწავლო და სამეცნიერო ჰოსპიტალი, სტამბული, თურქეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა “აღუდგენელი სისხლის ნაკადის“ ფენომენის ჰემატოლოგიური მარკერების შესწავლა პირველად ტრანსდერმულ კორონარულ ჩარევაგადატანილ ავადმყოფებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით და აწეული ST სეგმენტით.

გამოკვლეულია 90 პაციენტი. I (საკვლევი) ჯგუფი წარმოადგენილი იყო 44 ავადმყოფით (34 მამაკაცი, 10 ქალი, საშუალო ასაკი - 64 წელი), რომელთაც ჩაუტარდათ ტრანსდერმული ჩარევა და შემდგომ, განუვითარდათ “აღუდგენელი სისხლის ნაკადის“ ფენომენი (ასნფ), ანემიისა და გულის ქრონიკული უკმარისობის გარეშე. II (საკონტროლო) ჯგუფი შეადგინა 46 პაციენტმა ნორმალური რეპერფუზიით (34 მამაკაცი, 12 ქალი, საშუალო ასაკი - 58 წელი). ორივე ჯგუფში შესწავლილია ერითროციტების მოცულობითი განაწილების გაშლა (RDW), თრომბოციტების საშუალო მოცულობა (MPV), თრომბოციტული მასა ან თრომბოკრიტი (PCT),

თრომბოციტების მოცულობითი განაწილების გაშლა (PDW) და ნეიტროფილების რაოდენობა. ორივე ჯგუფის დემოგრაფიული მახვენებლები ერთნაირი იყო, გარდა საკვლევი ჯგუფის პაციენტებისა, რომელთა საშუალო ასაკი (64,08±12,6) მეტი იყო საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით (58,0±12,5). არ გამოვლინდა კორელაცია ასნფ-ის განვითარებასა და ისეთ რისკ-ფაქტორებს შორის, როგორცაა ჰიპერტონია, შაქრიანი დიაბეტი, დისლიპიდემია, თამბაქოს მოწევა, ოჯახური ისტორია და სქესი. I ჯგუფში (ასნფ) – RDW-ს (16,2±2,1), MPV-ს (7,9±1,2), PDW-ს (18,1±1,2). PCT-ს (0,2±0,06) დონის მახვენებლები და ნეიტროფილების რაოდენობა (9,9±3,7) უფრო მაღალი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში: 14,2±0,7; 7,3±8; 17,4±1,2; 0,17±0,5; 7,1±3,3, შესაბამისად.

ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზის მონაცემების მიხედვით, ასნფ-ის განვითარების პრედიქტორებს წარმოადგენს RDW (OR; 23.4, <95% CI 4.6-118.9, p<0.001), PDW (OR; 2.8, <95% CI 1.2-6.4, p<0.05) და ნეიტროფილების რაოდენობა (OR; 1.4, CI 1.1-1.9, p<0.05).

გამოვლინდა პირდაპირი კავშირი ასნფ-ს განვითარებას და RDW, MPV, PDW, PCT დონეების და ნეიტროფილების რაოდენობის მახვენებლებს შორის. ავტორების მიერ დადგენილია, რომ ასნფ-ს განვითარების ძირითად პრედიქტორებს წარმოადგენს RDW და PDW დონის მახვენებლები და ნეიტროფილების საერთო რაოდენობა.

A MODEL FOR PROGNOSIS OF ACUTE LEFT VENTRICULAR FAILURE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS CONSIDERING TENASCIN C CONTENT

Koteliukh M.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Ischemic heart disease is considered to be one of the common cardiovascular diseases worldwide. Acute myocardial infarction (AMI) is a major cause of disability and mortality. Type 2 diabetes mellitus (DM) can affect the course and complications of acute myocardial infarction [3]. The role of extracellular matrix in the development of AMI still remains disputable.

Tenascin C (TN-C) is an intercellular matrix glycoprotein, found in pathological conditions, particularly acute myocardial infarction. It is involved in regulating the behavior of cells and matrix remodeling of tissues, cardiomyocyte differentiation and angiogenesis. Tenascin C causes weakening of cell adhesion, regulates the expression and activity of matrix metalloproteinases and increases fibrosis [4].

Recent studies [2,6] show the relationship between tenascin C with the development of heart failure in patients with AMI. Tenascin C may be involved in remodeling of left ventricular myocardium in patients with AMI. The study demonstrated an increase in TN C content in patients with acute myocardial infarction within the first week and a relationship between TN C and left ventricular remodeling in patients after acute myocardial infarction. Thus, TN C may be regarded as a predictor of heart failure development and an indicator of unfavorable AMI prognosis. The effect of tenascin C on the development and progression

of myocardial infarction in patients with concomitant type 2 diabetes remains poorly understood.

The purpose of the research is to elaborate a model for the prediction of acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes taking into account tenascin C content and to assess the predictive value of this index dynamics concerning the complicated course of acute myocardial infarction.

Material and methods. The study involved examination of 100 patients, including 37 women (37%) and 63 men (63%) who underwent inpatient treatment at myocardial infarction department of Kharkiv Municipal Clinical Hospital No. 27 (clinical center of the Department of Internal Diseases No. 2, Clinical Immunology and Allergology of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine) and at the first cardiology department of Ukrzaliznytsia Central Clinical Hospital. All the patients were divided into the following groups: the main group amounted for 60 patients with AMI and concomitant type 2 diabetes aged from 45 to 88 years (including 31 men and 29 women); the comparison group - 40 patients with AMI and without type 2 diabetes aged from 45 to 75 years (including 32 men and 8 women). The control group (20 subjects) comprised practically healthy people.

Acute myocardial infarction was diagnosed according to the Order of the Ministry of Health No. 455 of 02.07.2014 "Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and rehabilitation of patients with acute coronary syndrome and ST segment elevation, based on clinical, biochemical and electrocardiographic criteria" and an Order issued by MOH of Ukraine of 03.07.2006 No. 436 "Protocol of rendering medical care for patients with acute coronary syndrome without ST elevation" [5].

The patients have had type 2 diabetes from one to thirty years. Type 2 diabetes was diagnosed according to consolidated recommendations of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Exclusion criteria were rheumatologic diseases, cancer, diffuse connective tissue diseases, diseases of the pituitary gland and hypothalamus, thyroid diseases and symptomatic hypertension.

Tenascin C content was determined by immunoenzyme method using a reagent set "Human Tenascin-C Large (FNIII-C)" (Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Japan).

Study design was approved by the Ethics Commission of Kharkiv National Medical University. All the patients involved in the study voluntarily signed the consent to participate.

Statistical computer processing of the results was performed by software Microsoft Office Excel and Statistica 6.0. Calculation of mean arithmetic and statistical error of the arithmetic mean ($M \pm m$) was carried out for comparative analysis of the samples. Discrepancies between the groups during distribution close to normal were assessed using Student's t-criterion. Differences in ($p < 0.05$) were considered statistically significant. Pearson's correlation coefficient was used to establish correlations.

ROC-curve (Receiver Operator Characteristic) [1] was used to evaluate the predictive value. The purpose of elaborating the model was to predict the development of left ventricular failure (ALVF) in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. To build a prognostic model of acute left ventricular failure the authors used logistic regression. Predicted variable has only two values for dichotomous logistic regression: "1" if the event took place and «0» in the opposite case. The calculation result in prognosis falls in the range 0-1 and can be interpreted as the probability of the predicted event.

These properties of regression equations are provided by the following regression equation (logit transformation):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

where P is the probability of a predicted event; e is the base of natural logarithms 2.71; y is a standard linear regression equation: $y = x_1 * k_1 + x_2 * k_2 + \dots + x_n * k_n + c$, where y is the value of dependent variable, x_i is the value of independent variables, k_i are coefficients of independent variables, c is the constant.

The analysis of the relationship of the studied parameters of binary variable of ALVF allowed us to calculate logistic equation coefficients with the assessment of the probability of acute left ventricular failure. Step-wise method helped to select only those indicators that are significantly associated with the predicted value.

The relative contribution of separate predictors is reflected by statistics value (WaldChi-Square).

After rejection of less important predictors we received the following set of 2 variables for AMI patients with type 2 diabetes: tenascin C and the frequency of respiratory movements.

In probability values, exceeding 0.5, patients with variables used in the equation, were considered to have an increased risk of acute left ventricular failure.

Results and their discussion. Results of the study showed that tenascin C content on the 1st-2nd day (Table 1) was significantly increased in patients with AMI without type 2 diabetes by 34% when compared to the control group ($p < 0.05$). In patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes tenascin content did not reach the level of probability ($p = 0.07$). The study revealed a reduction in tenascin C content on the 10th-12th day in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes by 38% compared to AMI patients without type 2 diabetes ($p < 0.05$). Tenascin C content on the 10th-12th day in patients with AMI without type 2 diabetes increased by 71% compared to the control group ($p < 0.05$).

Tenascin C is known to have an antagonist effect on intercellular matrix components, particularly matrix metalloproteinase-13 (MMP-13). The study of tenascin C in patients with AMI and its effect on the extracellular matrix still remains disputable. Our research showed that tenascin C and MMP-13 content in patients with AMI increased on the 1-2nd day in the presence and absence of type 2 diabetes. However, on the 10-14th day the level of MMP-13 remained high, and tenascin C decreased in patients with type 2 diabetes, unlike AMI patients without type 2 diabetes, who were found to have increased Tn C level and decreased MMP-13 content. The findings obtained in this study do not contradict the literature data. That is, in

Table 1. Tenascin C content in patients with acute myocardial infarction depending on presence or absence of type 2 diabetes

Indices	Patients with AMI and type 2 diabetes (n=60)	Patients with AMI without type 2 diabetes (n=40)	Control group (n=20)
	M±m		
TN C on the 1 st -2 nd day, ng/ml	18.64±1.28	20.12±1.48*	14.93±0.97
TN C on the 10 th -14 th day, ng/ml	15.90±1.34	25.67±1.92*	14.93±0.97
Glucose, mmol/l	9.80±0.71*#	5.41±1.04	4.50±0.18
HbA1c, %	5.97±0.11*#	4.83±0.12	4.90±0.11

note: n – the number of examined patients, M±m – arithmetic mean ± standard error;

HbA1c – glycosylated hemoglobin, TN C – tenascin C, * – p<0.05 in comparison of patients with the control group,

- p<0.05 in comparison of patients with AMI depending on the presence of absence of type 2 diabetes

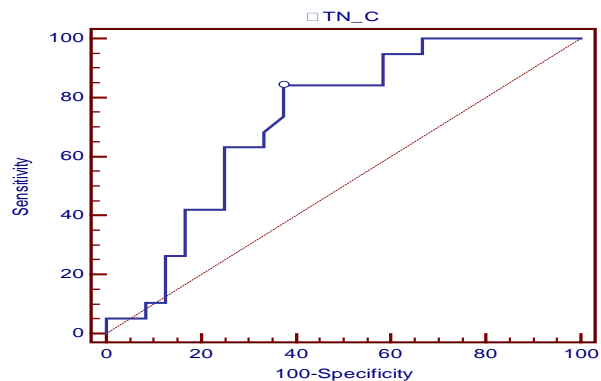
patients with diabetes there is a discrepancy in tenascin C activity towards MMP-13.

Correlation analysis showed an inverse relationship between tenascin C content on the 1st-2nd day and glycosylated hemoglobin (r=-0.28; p<0.05) and glucose (r=-0.24; p<0.05). The study also revealed a connection between tenascin C on the 10th-14th day and glycosylated hemoglobin (r=-0.70, p<0.05). Inverse relationship between carbohydrate metabolism indices and tenascin C reflects its reduction in response to the presence of type 2 diabetes.

The results revealed that TN C content reduction by more than 12% during the follow-up (10-12 days) was accompanied by the development of acute heart failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes. Consequently, the obtained results were used to analyze the prognostic properties of TN C (Δ TN-C) dynamics according to the study design.

Figure 1 and Table 2 show the results of the analysis suggesting that tenascin C can be used as a predictor of acute left ventricular failure in patients with AMI and type 2 diabetes (Figure 1). According to ROC-curve (Table 2) tenascin C can be a predictor of ALVF in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes.

The area under the curve (AUC) at the level 0.725 is indicative of a very good quality of the results [1]. However, the sensitivity level of 84% was slightly higher than specificity (63%). In this regard the authors calculated a model for the prognosis of ALVF considering Δ TN-C. The frequency of respiratory movements (FRM) was also considered to be of prognostic value in the selection of indicators. Thus, the model involved Δ TN-C and FRM.



note: the whole x – specificity, in %; the whole y – sensitivity, in %

Fig. 1. Prognostic value of tenascin C in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes

Table 2. ROC-curve indices for prognostic value of tenascin C in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes

Variable (value)	Δ TN-C
Classification of the variable (value)	ALVF (Killip>1)
Area under the ROC curve (AUC)	0.725
Statistically significant value - P (Area=0.5)	0.0044
Sensitivity, in %	84
Specificity, in %	63

note: (Area under the ROC curve - AUC) is the scale of values of the area under the curve which reflects the quality of the diagnostic test: AUC=0.9-1.0 – excellent quality; AUC=0.8-0.9 – high quality; AUC=0.7-0.8 – very good quality; AUC=0.6-0.7 – satisfactory quality; AUC=0.5-0.6 – unsatisfactory quality

Table 3. ROC-curve model indices of acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes considering tenascin C content

Variable (value)	P
Classification of the variable (value)	ALVF (Killip>1)
Area under the ROC curve (AUC)	0.862
Statistically significant value - P (Area=0.5)	<0.0001
Sensitivity, in %	84
Specificity, in %	83

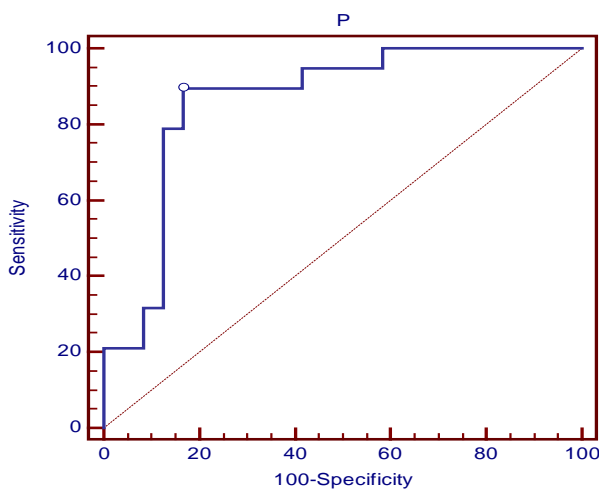
note: (Area under the ROC curve - AUC) is the scale of values of the area under the curve which reflects the quality of the diagnostic test: AUC=0.9-1.0 – excellent quality; AUC=0.8-0.9 – high quality; AUC=0.7-0.8 – very good quality; AUC=0.6-0.7 – satisfactory quality; AUC=0.5-0.6 – unsatisfactory quality

The formula for calculation of ALVF prognosis in patients with AMI and type 2 diabetes is as follows:

$$R = 1 / (1 + \text{EXP}(0.066 \times \Delta\text{TN-C} - 1.685 \times \text{FRM} + 30.4)),$$

where R (Risk) is Killip>1 probability; $\Delta\text{TN-C}$ is the difference between tenascin C concentration on the 10th-14th day and on the 1st-2nd day; FRM is the frequency of respiratory movements.

Values of P>0.5 can be used to predict ALVF in patients with AMI and type 2 diabetes (Fig. 2).



note: the whole x – specificity, in %; the whole y – sensitivity, in %

Fig. 2. A model for prognosis of acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes considering tenascin C content

Combination of tenascin C levels and the above mentioned indicator improved specificity and sensitivity of the model. The model has high sensitivity (84%) and specificity (83%), allowing its use for the prediction of acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes (Table 3).

Conclusion.

1. The relationship between tenascin C and carbohydrate

metabolism suggests that type 2 diabetes mellitus can affect extracellular matrix state in patients with acute myocardial infarction.

2. The study implied the assessment of tenascin C activity to intercellular matrix components, particularly MMP-13 in patients with acute myocardial infarction in the presence and absence of type 2 diabetes.

3. Tenascin C dynamics showed predictive value of tenascin C concerning acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes.

4. Combination of tenascin C dynamics and frequency of respiratory movements in the prognosis model resulted in an improvement of predictor quality, particularly sensitivity (84%) and specificity (83%).

REFERENCES

- Bogomolov A.V., Kukushkin Yu. A. The technology of the ROC-analysis of diagnostic-quality biomedical research system analysis in medicine. Proceedings of the VII International Conference «System analysis in medicine» 2013 Sep 24-25; Blagoveshchensk; Russia.
- Celik A., Kalay N., Sahin O., Duran M., Korkmaz H., Kobat M. A. et al. The importance of cardiac biomarkers on remodelling after myocardial infarction. J Clin Med Res 2012; 4 (1): 20-5.
- Diabetes Fact sheet № 312 January 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>
- Imanaka-Yoshida K, Yoshida T., Miyagawa-Tomita S. Tenascin-C in development and disease of blood vessels. Anat Rec (Hoboken) 2014; 297 (9): 1747-57.
- Order of the Ministry of Health of Ukraine of 02.07.2014 № 455 «On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of care in acute coronary syndrome with elevation segment ST». Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140702_0455.html
- Yao HC, Han QF, Zhao AP, Yao DK, Wang LX. Prognostic values of serum tenascin-C in patients with ischaemic heart disease and heart failure. Heart Lung Circ 2013; 22 (3): 184-7.

SUMMARY

A MODEL FOR PROGNOSIS OF ACUTE LEFT VENTRICULAR FAILURE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS CONSIDERING TENASCIN C CONTENT

Koteliukh M.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The role of tenascin C in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus still remains disputable today.

The purpose of the study is to elaborate a model for the prediction of left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes taking into account the level of tenascin C, as well as to evaluate the prognostic value of this indicator in the development of acute myocardial infarction.

The study showed that over time the content of tenascin C decreased on the 10th-12th day in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus compared to patients with acute myocardial infarction without type 2 diabetes. The results demonstrated predictive properties of tenascin C in the development of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The study allowed the authors to elaborate a model for the prognosis of acute left ventricular failure, taking into account the level of tenascin C. Combination of tenascin C dynamics and frequency of respiratory movements increased prognostic properties of the model, particularly its sensitivity (84%) and specificity (83%). Thus, the study proved the expediency of the model based on tenascin C indices for prognosis of acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: acute myocardial infarction, acute left ventricular failure, tenascin C, type 2 diabetes mellitus.

РЕЗЮМЕ

МОДЕЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С УЧЕТОМ СОДЕРЖАНИЯ ТЕНАСЦИНА С

Котелюх М.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

По сей день дискуссионным остается вопрос роли тенасцина С у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа.

Цель исследования – построение модели прогноза развития левожелудочковой недостаточности у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа с учетом уровня тенасцина С, а также оценка прогностической ценности этого показателя в развитии острого инфаркта миокарда.

В результате исследования выявлено, что в динамике содержание тенасцина С на 10-12 сутки понижалось у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом типа 2 в сравнении с больными острым инфарктом миокарда без сахарного диабета. Полученные результаты выявили предикторные свойства тенасцина С в развитии острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом типа 2. В результате исследования построена модель прогноза острой левожелудочковой недостаточности с учетом уровня тенасцина С. Объединение в модели динамики тенасцина С и частоты дыхательных движений позволило получить увеличение свойств предикторности: чувствительность (84%) и специфичность (83%).

Таким образом, установлена целесообразность использования модели с учетом тенасцина С с целью прогнозирования развития острой левожелудочковой недостаточности у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом типа 2.

რეზიუმე

მარცხენა პარკუჭის მწვავე უკმარისობის განვითარების პროგნოზირების მოდელი მიოკარდის მწვავე ინფარქტისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში ტენასცინ C-ს შემცველობის გათვალისწინებით

მ. კოტელიუხი

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

დღეს სადისკუსიოდ რჩება ტენასცინ C-ს როლის საკითხი მიოკარდის მწვავე ინფარქტის და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში.

კვლევის მიზანი – მიოკარდის მწვავე ინფარქტის და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში ტენასცინ C-ს დონის გათვალისწინებით მარცხენაპარკუჭის მწვავე უკმარისობის განვითარების პროგნოზირების მოდელის აგება, და ამ მოდელის ეფექტურობის შეფასება მიოკარდის მწვავე ინფარქტის განვითარებაში.

კვლევის შედეგად გამოვლენილ იქნა, რომ დინამიკაში ტენასცინ C-ს შემცველობა მე-10-12 დღეს მცირდება მიოკარდის მწვავე ინფარქტის და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში.

ში მიოკარდის მწვავე ინფარქტის და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის არმქონე ავადმყოფებთან შედარებით. მიღებული შედეგებმა გამოავლინა ტენასცინ C-ს პრედიქტორული თვისებები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში მიოკარდის მწვავე ინფარქტის განვითარებაში. კვლევის შედეგად იყო აგებული მარცხენაპარკუჭის მწვავე უკმარისობის პროგნოზირების მოდელი ტენასცინ C-ს დონის გათვალისწინებით. ტენასცინ C-ს დინამიკისა და სუნთქვითი მოძრაობების

სისწირის გაერთიანება მოდელში უზრუნველყოფს პრედიქტორულობის თვისებების გაზრდას: მგრძობელობა (84%) და სპეციფიკურობა (83%).

ამდენად, დადგენილია მოდელის გამოყენების მიზანშეწონილობა ტენასცინ C-ს გათვალისწინებით მიოკარდის მწვავე ინფარქტის და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ავადმყოფებში მარცხენაპარკუჭის მწვავე უკმარისობის განვითარების პროგნოზირების მიზნით.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА, ГОМОЦИСТЕИНА, ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МУЛЬТИСРЕЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Тодуа Ф.И., Ахвледиани М.В., Воробьева Е.О., Барамидзе А.М., Цивцивадзе Г.Б., Гаччиладзе Д.Г.

Научно-исследовательский институт клинической медицины, Тбилиси, Грузия

Своевременная диагностика тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) по сей день представляет значительные трудности в связи с полиморфизмом развивающихся клинических синдромов, невозможностью использовать в ряде лечебных стационаров высокоинформативных методов исследования (перфузионная сцинтиграфия легких, ангиопульмонография), внезапностью развития и катастрофической быстротой течения заболевания [3,8]. Каждый год в мире диагностируется более 300000 случаев легочной эмболии и 50000 человек умирает от этого заболевания.

Ангиопульмонография считается методом выбора в диагностике легочной эмболии, однако исследование сопряжено с дискомфортом, высокой стоимостью, риском серьезных осложнений, сопровождающих инвазивные процедуры. Несмотря на то, что вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия широко применяется на первом этапе выявления легочной эмболии, ценность этого метода нередко ограничена ввиду полученных неточных результатов сцинтиграфии. Изобретение спиральных и мультисрезовых сканеров позволило улучшить изображение пульмонарной ангиоархитектоники, что обеспечивает более высокую диагностическую точность [1,6,10].

На сегодняшний день в диагностическом алгоритме одно из ведущих мест занимает оценка Д-димера, дающего дополнительную информацию для диагностики

тромбозов (D-димеры - это молекулы, которые циркулируют в крови при рассасывании тромба под действием фибринолитической системы) [4,7]. Тест отмечается довольно высокой чувствительностью, что позволяет, благодаря его данным, с большой вероятностью исключить наличие ТЭЛА. В то же время отмечается довольно низкая его специфичность, в связи с чем для подтверждения наличия ТЭЛА требуется проведение дополнительных методов исследования [10].

Следует отметить, что многочисленные ретроспективные и проспективные исследования показали тесную связь гомоцистеина (ГЦ) с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Венозные и артериальные тромбозы, тромбоз легочной артерии, инсульт и инфаркт миокарда часто сопоставляют с наличием гипергомоцистеинемии (ГГЦ). ГГЦ – это нарушение обмена серосодержащих аминокислот (АК). ГЦ является небелковой сульфгидрильной АК и синтезируется из незаменимой аминокислоты метионин, которая поступает в организм человека с пищей в форме животных белков. В норме метаболизм ГЦ осуществляется двумя путями – реметилированием и транссульфурацией. Реметилирование происходит за счет удаления одноуглеродного фрагмента из АК серина с образованием метионина, катализатором является фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНFR). В результате транссульфурации с помощью цистатион-б-синтетазы ГЦ превращается в нетоксичную АК - цистеин. Для

осуществления перечисленных преобразований ГЦ в качестве катализаторов необходимы цианкобаламин, пиридоксин, фолиевая кислота [4,8,9]. Наличие в крови ГЦ более 8-10 мкмоль/л в современной литературе называют независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни. Уровень ГЦ в плазме крови 12-18-20 мкмоль/л оценивают как умеренную ГЦ, представляющую опасность нежелательного взаимодействия с клетками крови и сосудистой стенкой [9]. Причины нарушения обмена ГЦ бывают *генетически* детерминированные и приобретенные. К первым относят генетические дефекты, которые приводят к неполноценности ферментов, ответственных за метаболизм АК. К приобретенным причинам ГЦ относят недостаток поступления с пищей витаминов – кофакторов ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ (витамин В12 – цианкобаламин, витамин В6 – пиридоксин, витамин В2 – флаavin) и фолиевой кислоты, которая является субстратом для лабильных метильных групп метионинового цикла. Именно недостаток фолатов сильнее всего повышает уровень ГЦ в плазме крови. Развитию ГЦ способствуют такие заболевания, как артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз, В12-дефицитная анемия, сахарный диабет типов 1 и 2. Биохимический обмен ГЦ нарушается при употреблении многих лекарственных препаратов, которые изменяют метаболизм витаминов, гормональный статус, а также влияют на продукцию ГЦ [10]. Курение, употребление большого количества кофе, физические нагрузки, алкоголизм также способствуют повышению уровня ГЦ.

Эндотелий играет ведущую роль в регуляции тромбоцитарно-сосудистого гемостаза посредством активного взаимодействия с тромбоцитами, лейкоцитами и гуморальными компонентами систем свертывания крови и фибринолиза [7,10]. Показано, что повышенный уровень ГЦ оказывает прямое токсическое воздействие на эндотелий сосудов. Вследствие этого усиливаются тромбоцитарная адгезия, отложение липопротеинов низкой плотности в стенке артерий, активируется коагуляционный каскад, нарушается нормальный баланс окислительно-восстановительных реакций [4,7,9]. ГЦ может угнетать целый ряд антикоагулянтных механизмов, которые опосредуют участие сосудистого эндотелия в патологических процессах, в результате чего даже умеренное повышение уровня гомоцистеина может привести не только к артериальным тромбозам и атеросклерозу, но и тромбозу вен [2,5].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования являлась оценка диагностической значимости некоторых важнейших показателей гемостаза (Д-димер, фибриноген, растворимые фибрин-мономерных комплексы, гомоцистеин и высокочувствительный С-реактивный

белок) и проведения мультисрезовой компьютерной томографии при подозрении на тромбоз легочной артерии.

Материал и методы. Обследовано 54 пациента (31 мужчина и 23 женщины) в возрасте от 18 до 76 лет с характерными для тромбоза легочной артерии состоянием и жалобами: болями в грудной клетке, кровохарканьем, одышкой, тахикардией, артериальной гипотензией и признаками венозного тромбоза нижних конечностей. Из них у 51 (94,4%) пациента выявлена тромбоз легочной артерии различной локализации и степени тяжести. Контрольную группу составили 27 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $52,3 \pm 1,3$ года. Исследования проводили рандомизированно в НИИ кинической медицины АН Грузии.

У больных с подозрением на ТЭЛА определялся уровень Д-димера иммунотурбидиметрическим методом с помощью диагностического набора STA-Liatest D-DI на автоматическом анализаторе STA-compact («Diagnostica Stago», Франция). При этом больным с уровнем Д-димера >500 нг/л проводили ультразвуковое исследование проксимальных вен нижних конечностей с компрессией и мультисрезовую компьютерную томографию. Уровень гомоцистеина и высокочувствительного С-реактивного белка (С-РБ) определяли энзиматическим и иммунотурбидиметрическим методами на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 PLUS («ROCHE DIAGNOSTICS», Швейцария).

Мультidetекторную компьютерную томографию (МДКТ) проводили на Aquilion One - 640 (Toshiba, Япония). При осуществлении методики МДКТ-антипульмонографии вслед за проведением нативного исследования органов грудной клетки, проводили контрастирование русла легочной артерии, при котором с помощью автоматического инжектора вводили 70-80 мл нейлонного контрастного вещества со скоростью 3 мл/с, время задержки составляло 9-11 секунд, что позволило начать томографию в момент достижения максимальной концентрации контрастного вещества (1220 ед.Н) в зоне интереса - стволе легочной артерии. Во время МДКТ, когда больной задерживал дыхание или старался дышать очень поверхностно, оценивали состояние легочных артерий и их ветвей вплоть до субсегментарного уровня.

Дуплексное сканирование сосудов (ДС) осуществлялось на ультразвуковой системе Toshiba Aplio 500 (Япония) с применением конвексного датчика с частотой 2-5 МГц и 5-10 МГц. Исследование проводилось в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования в аксиальных и сагитальных сечениях. Оценивались состояние вен нижних конечностей включая нижнюю полую вену.

Таблица 1. Лабораторные показатели в контрольной и исследуемой группах

Лабораторный показатель	Контрольная группа	Исследуемая группа	Единицы измерения
Д- димер	200±8,1	4300±11,1	нг/мл
Фибриноген	3,1±0,2	6,2±0,5	г/л
РФМК	3,1±0,1	12,0±1,1	г/л
Высокочувствительный С-РБ	1,4±0,3	15,2±1,2	мг/л
Гомоцистеин	5,6±0,7	26,2±0,4	мкмоль/л

РФМК - растворимый фибрин-мономерный комплекс

Больным с тромбозом проксимальных глубоких вен (по данным ДС) и отрицательным заключением МДКТ назначали антикоагулянты. Основным показателем для анализа являлось количество пациентов с тромбозом проксимальных глубоких вен и отрицательное заключение МДКТ, второстепенным - риск тромбоэмболии в течение 3 месяцев наблюдения, если не проводилось ДС нижних конечностей.

Для статистической обработки полученных данных применялись современные методы вариационной статистики (программное обеспечение Windows 7, SPSS v. 21) с фортированием в Excel. Использовали показатели выборочного среднего арифметического M , средней арифметической ошибки m , среднее стандартное отклонение σ . Для определения достоверности разницы между среднеарифметическими применялся t -критерий Стьюдента. Проводилось сравнение распределения Стьюдента, при $p > 0,5$ разницы считалась недостоверной. Для определения соотношения между переменными использовался коэффициент корреляции Pearson, где x_i и y_i - значения сравниваемых величин, \bar{x} и \bar{y} - среднее значение этих величин; r - коэффициент корреляции.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что из 54 обследованных пациентов у 50 (92,6%) отмечалась гипергомоцистеинемия до $26,2 \pm 0,4$ мкмоль/л. У 4 пациентов уровень гомоцистеина не превышал допустимых значений и достигал $8,64 \pm 0,20$ мкмоль/л. Необходимо отметить, что уровень гомоцистеина у здоровых мужчин и женщин в возрасте от 30 лет и старше составляет от 4 до 14 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина >15 мкмоль/л считается высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень С-РБ был статистически достоверно повышен до $15,0 \pm 1,2$ мг/л (таблица 1).

Корреляционный анализ выявил положительное взаимоотношение между изученными лабораторными показателями – Д-димером и гомоцистеином, в частности коэффициент корреляции составил 0.557. Положительная взаимосвязь была обнаружена между СРБ и ГЦ ($r=0.431$).

Уровень фибриногена повышался до $6,2 \pm 0,5$ г/л. Корреляционный анализ показал положительную взаимо-

связь между исследуемыми маркерами воспаления. В частности, коэффициент корреляции между фибриногеном и С-РБ составил $r=0.612$. Корреляция между РФМК и Д-димером была также положительной - 0.555.

На сериях компьютерных томограмм при МДКТ ангиографии отчетливо визуализируются тромбы в просвете легочного ствола и его ветвей долевого и сегментарного порядка.

В просвете видны тромбы в виде дефектов наполнения сосуда с четкими, ровными контурами различной формы (овальные, вытянутые, неправильной формы, V-образные), размеров (от 2 до 16 мм) и протяженности (до 35 мм). Они имеют мягкотканную плотность (35-50 ед. Н), однородную структуру, частично или полностью обтурируют пораженный сосуд.

Мультидетекторная компьютерно-томографическая ангиопульмонография выявила признаки ТЭЛА у 19 (90,5%) из 21 больного, у которых отмечалась высокая вероятность заболевания по клиническим данным (рис. 1,2). У 9 (47,4%) из 19 больных при ДС обнаружен тромбоз проксимальных глубоких вен. Только у 1 (0,5%) пациента из 21 выявлен тромбоз проксимальных глубоких вен и имелось отрицательное заключение МДКТ. У 3 больных с высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным ни МДКТ, ни ДС не выявили ТЭЛА, последующая ангиография также дала отрицательное заключение.

У 23 (69,6%) из 33 пациентов с низкой и средней вероятностью ТЭЛА уровень Д-димера был >500 нг/л. У 8 (24%) из 33 больных МДКТ выявила признаки ТЭЛА; причем у 3 (37,5%) из указанных 8 пациентов при ДС обнаружен тромбоз проксимально глубоких вен. Только у 2 (0,6%) больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА был тромбоз максимально глубоких вен и отрицательное заключение МДКТ (таблица 2).

Посредством МДКТ-ангиопульмонографии у 13 (24%) пациентов выявлен инфаркт легких различных размеров и локализации, у 41 (76%) пациента он отсутствовал. Согласно существующей статистике, ТЭЛА осложняется инфарктом в 10-30% случаев.

Таблица 2. Показатели частоты ТГВ конечностей и ТЭЛА у больных с различной степенью риска (%)

Степень риска	Риск ТГВ/ТЭЛА (по объективным тестам)			
	Тромбоз вен голени	Проксимальный флеботромбоз	Клиническая ТЭЛА	Смертельная ТЭЛА
высокая	40-80	10-30	5-10	1-5
умеренная	10-40	2-10	1-8	0,1-0,7
низкая	<10	<1	<1	<0,01

ТГВ – тромбоз глубоких вен

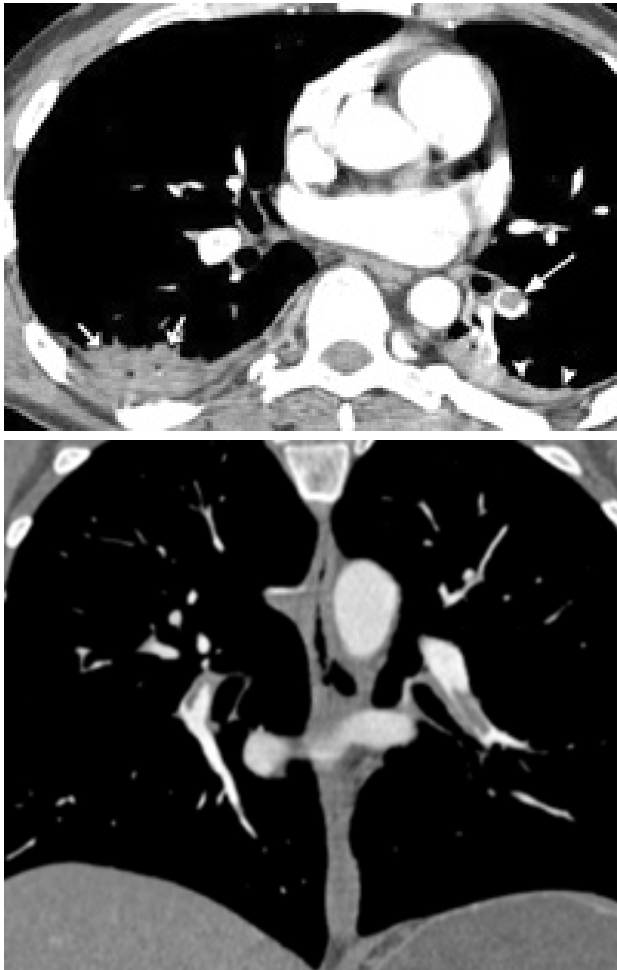


Рис. 1,2. Центральный дефект наполнения, когда тромб визуализируется в центральной части сосуда и его циркулярно омывает контрастное вещество, т.н. признак «железнодорожных рельсов»

Исходя из многочисленных данных, полученных при изучении показателей гемостаза и гомоцистеина, согласно которым гомоцистеин может оказывать повреждающий эффект на тромбоциты, становится ясной взаимосвязь степени изменения Д-димера и наблюдаемой гипергомоцистеинемии. Умеренная гипергомоцистеинемия (до 19,0 мкмоль/л) и повышение С-РБ до $15,2 \pm 1,2$ мг/л отмечались у пациентов с венозным тромбозом нижних конечностей, неосложненным легочной тромбоэмболией. Учитывая тот факт, что даже умеренная гипергомоцистеинемия может вызвать

оксидативный стресс (при окислении гомоцистеина образуются свободные радикалы, которые активируют тромбообразование), в свою очередь, приводящий к гиперкоагуляции, понятен механизм изменения лабораторных показателей у больных с тромбозом проксимальных глубоких вен и наличием тромбоэмболии легочной артерии [1,6,8].

В большинстве случаев диагноз ТЭЛА основан на комбинации лабораторных тестов и методов лучевой диагностики. Наиболее значимым преимуществом КТ перед другими методами обследования является возможность визуализации не только легочных артерий и непосредственно тромбов, но и оценка структур средостения и паренхимы. По данным ряда авторов [2,4], у 2/3 больных с подозрением на ТЭЛА поставлены диагнозы: диссекция аорты, пневмония, рак легкого и пневмоторакс. Возможно также выявление осложнений пульмонарной эмболии (инфаркт легкого, плевральный выпот, ремоделированный сосудистый рисунок).

С внедрением мультidetекторной КТ с высокой разрешающей способностью рассеялись все сомнения о точности МДКТ в диагностике ТЭЛА. МДКТ модели обеспечивают оценку грудной клетки с 1 мм срезами на протяжении одной задержки дыхания, последнее является значимым аргументом в тех случаях, когда у пациента отмечается наличие патологии легкого и тем самым уменьшается число невыявленных случаев. При этом осуществляется визуализация проксимальных, долевых и более дистальных (на сегментарных и субсегментарных уровнях) ветвей артерии с выявлением периферических эмболов с точной оценкой их протяженности. Возможна также комбинация исследования грудной клетки с венозной КТ ангиографией для выявления тромбов глубоких вен.

На реконструктивных изображениях возможен анализ и проведение измерений левого и правого желудочков в аксиальных и четырехкамерных проекциях. Дилатация правого желудочка является неблагоприятным прогностическим фактором.

Авторы рекомендуют проведение МДКТ исследования спустя 3 месяца после установления диагноза ТЭЛА, так как этот период достаточен для рассасывания тромба.

Выводы.

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что мультidetекторная компьютерно-томографическая ангиопульмонография является неинвазивным, высокоинформативным методом с очень низким уровнем осложнений, поэтому показана для диагностики острой легочной тромбоэмболии, а также для проведения наблюдений в динамике после антикоагулянтной терапии. Динамика изменения Д-димера и сопутствующая гипергомоцистеинемия могут служить обязательными, диагностически значимыми лабораторными маркерами при постановке диагноза и оценке эффективности проводимого лечения ТЭЛА.

Степень изменения концентрации гомоцистеина, высокочувствительного С-РБ и изученных показателей гемостаза следует считать отдельными независимыми факторами развития легочной тромбоэмболии. Взаимосвязь Д-димера и сопутствующей гипергомоцистеинемии, также лабораторных маркеров воспаления (фибриноген, С-РБ) необходимо использовать не только при постановке диагноза, но и при оценке эффективности проводимого лечения легочной тромбоэмболии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы). Артериальная гипертензия 2004; 10: 20-24.
2. Asfar S., Safar H. Homocystein levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. J. Cardiovasc. Surg. 2007; 48(5): 601-605.
3. Bělohávek J., Dytrych V. et al. Pulmonary embolism: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. Exp Clin Cardiol. 2013; 18(2): 129-138.
4. Brown T. Targeted D-dimer Testing Best for DVT Diagnosis. Ann Intern Med. 2013;158:93-10.
5. Ling I.T., Naqvi H.A., Siew T.K., Loh N.K., Ryan G.F. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. Intern Med J. 2012; 42(11):1257-61.
6. Patel S., Kazerooni E.A., Cascade P.N. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. Radiology 2003; 227(2): 309-313.
7. Refsum H., Vameulen E., Snow C.F et al. Facts and recommendations about total homocystein determinations: an expert opinion. Clin. Chem. 2004; 50(3): 3-32.
8. Remy-Jardin M., Pistolesi M., Goodman L.R. et al. Management of suspected acute PE in the era of CT angiography: a statement of the Fleischner Society. Radiology 2007; 245:315-29.
9. Robinson K., Jacobson D.W. et al. Homocystein and coronary artery disease Clin. J. Med. 2000; 61(6): 438-450.
10. Van Belle A., Buller H.R., Huisman M.V. et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer test-

ing, and computed tomography. JAMA 2006; 295:172-179.

11. Vedovati M.C., Becattini C., Agnelli G., Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. Chest. 2012; 142(6):1417-24.

SUMMARY

PROGNOSTIC VALUE OF SOME HEMOSTASIS-RELATED, HOMOCYSTEINE, HIGH SENSITIVE CRP AND MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY PARAMETERS IN PULMONARY EMBOLISM

Todua F., Akhvlediani M., Vorobiova E., Baramidze A., Tsivtsivadze G., Gachechiladze D.

Research Institute of Clinical Medicine, Tbilisi, Georgia

Nowadays, an arsenal of diagnostic methods is used in diagnosis of pulmonary embolism, which includes x-ray, angiography, perfusion-ventilation scintigraphy, CT and magnetic resonance imaging, Doppler and laboratory studies. Purpose of our study was to evaluate the diagnostic significance of determination of some parameters of hemostasis (D-dimer, Soluble fibrinmonomer complexes, fibrinogen), homocysteine, hs-CRP and multidetector computed tomography in suspected pulmonary embolism. We have examined 54 patients -31 men and 23 women, aged 18 to 76 years, with characteristics of pulmonary embolism.

According to our data, Multidetector computed tomography angiopulmonography, measuring D-dimer, fibrinogen and related hyperhomocysteinemia with increased level of hs-CRP may serve as binding, diagnostically significant laboratory markers in the diagnosis and treatment efficacy of pulmonary thromboembolism.

Keywords: homocysteine, high sensitive C-reactive protein, D- dimer, pulmonary embolism.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА, ГОМОЦИСТЕИНА, ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МУЛЬТИСРЕЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Тодуа Ф.И., Ахвледиани М.В., Воробьева Е.О., Барамидзе А.М., Цивцивадзе Г.Б., Гачечиладзе Д.Г.

Научно-исследовательский институт клинической медицины, Тбилиси, Грузия

Мультidetекторная компьютерно-томографическая ангиопульмонография является неинвазивным, высоко-

коинформативным методом с очень низким уровнем осложнений и поэтому показана для диагностики острой легочной тромбоэмболии, а также для наблюдений в динамике после антикоагулянтной терапии. Динамика изменения Д-димера и сопутствующая гипергомоцистеинемия могут служить обязательными, диагностически значимыми лабораторными маркерами при постановке диагноза и определении эффективности проводимого лечения легочной тромбоэмболии.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась оценка диагностической значимости некоторых важнейших показателей гемостаза (Д-димер, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, гомотеин и высокочувствительный С-реактивный

белок) и проведения мультисрезовой компьютерной томографии при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии.

На основании полученных данных следует заключить, что степень изменения концентрации гомотеина, С-реактивного белка (С-РБ) и изученных показателей гемостаза следует считать отдельными независимыми факторами развития легочной тромбоэмболии. Взаимосвязь Д-димера и сопутствующей гипергомоцистеинемии, также лабораторных маркеров воспаления (фибриноген, С-РБ) необходимо использовать не только при диагностировании, но и при оценке эффективности проводимого лечения легочной тромбоэмболии.

რეზიუმე

ჰემოსტაზის ზოგიერთი პარამეტრის, ჰომოციტეინის, მაღალი მგრძობელობის C-რეაქტიული ცილისა და მრავალშრიანი კომპიუტერული ტომოგრაფიის პროგნოზული მნიშვნელობა ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის დროს

ფ. თოდუა, მ. ახვლედიანი, ე. ვორობიოვა, ა. ბარამიძე, გ. წივწივაძე, დ. განჩინილაძე

კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

მულტიდეტექტორული კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული ანგიოპულმონოგრაფია არის არაინვაზიური, მაღალი მგრძობელობის მქონე ინფორმაციული მეთოდი, რომელიც მოწოდებულია ფილტვის არტერიის მწვავე თრომბოემბოლიის დიაგნოსტიკისა და ჩატარებული ანტიკოაგულაციური თერაპიის ეფექტურობის შესაფასებლად. ლაბორატორიული ტესტების, კერძოდ, D-დიმერისა და ჰომოციტეინის ცვლილების დინამიკა შესაძლებელია ჩართული იქნას, როგორც აუცილებელი და დიაგნოსტიკურად მნიშვნელოვანი ლაბორატორიული კორელატები ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის დროს.

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, კვლევის

მიზანს წარმოადგენდა დიაგნოსტიკურად ღირებული ლაბორატორიული პარამეტრების გამოვლენა ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის მქონე პაციენტებში.

ნაჩვენებია, რომ ჰომოციტეინის, მაღალი მგრძობელობის C-რეაქტიული ცილის, D-დიმერის, ფიბრინოგენის, ფიბრინ-მონომერული კომპლექსის ცვლილების ხასიათი შესაძლებელია მიჩნეულ იქნას ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის განვითარების დამოუკიდებელ ფაქტორად; აღნიშნული ლაბორატორიული მარკერები კი შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მონიტორინგში.

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (БОЛЕЗНЬ ВЕГЕНЕРА): СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

¹Зимба Е.А., ²Ольхова О.В.

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов;

²Львовский медицинский институт медсестринства и лабораторной медицины
им. Андрея Крупинского, Украина

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) -это системный васкулит с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий, вен) и некротизирующим гранулематозным воспалением с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей [4]. Наряду с микроскопическим полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом принадлежит к группе васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [4]. ГПА - тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание, которое в случае запоздалого лечения приводит к летальному исходу в течение 6-12 месяцев [3].

Выделяют две формы ГПА - локальную и генерализованную, которые являются последовательными стадиями заболевания.

При локальной форме поражаются ЛОР органы (90% случаев) и глаза [1]. Типично развитие рецидивирующего некротического ринита и синусита с гнойно-кровянистыми выделениями из носа; отита, мастоидита. Встречается гранулема ретробульбарной клетчатки (псевдоопухоль орбиты) с одно- или двусторонним проптозом, экзофтальмом, ограничением подвижности глазного яблока. Возможно развитие склерита, увеита, конъюнктивита, перфорации костных стенок орбиты. Причиной потери зрения может стать тромбоз артерий сетчатки с атрофией диска зрительного нерва [3].

При генерализованной форме присоединяется поражение легких (80% случаев) в виде внутри- и внесосудистых гранулем с последующим их некрозом, секвестрацией и образованием каверн [2]. Деструкция сосудов приводит к арозивным легочным кровотечениям, а обтурация сосудистого просвета тромбами обуславливает возникновение геморрагических инфарктов легких. У 2/3 пациентов наблюдается поражение почек в виде некротизирующего быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Поражение микроциркуляторного русла жизненно важных органов, в первую очередь, легких и почек приводит к развитию легочно-сердечной и почечной недостаточности, обуславливая высокий показатель летальности [1]. Диагностические критерии ГПА представлены в таблице.

Для лечения ГПА используют комбинированную иммуносупрессивную терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом. Проведенные в последние годы крупные исследования продемонстрировали высокую

эффективность применения анти-В-клеточного препарата – ритуксимаба, представляющего химерные моноклональные антитела, направленные против CD20-рецепторов, расположенных на поверхности В-лимфоцитов [5]. Его назначение особенно оправдано в случаях ГПА, резистентных к циклофосфамиду.

Представляем собственное наблюдение ГПА с характерной сложностью ранней диагностики и лечения.

Материал и методы. *Случай из практики.* Больная С., 53 года, заболела впервые в сентябре 2011 года; беспокоила боль в правом ухе, повышение температуры тела. Диагностирован правосторонний кохлеоневрит, средний отит. Несмотря на назначенное лечение, в том числе антибиотикотерапию, состояние прогрессивно ухудшалось. Присоединились правосторонние мастоидит и неврит лицевого нерва. 23.12.11 г. выполнено шунтирование правой барабанной перепонки с незначительным клиническим улучшением. Удерживалась боль распирающего характера в правом ухе и голове, наблюдались нарушение слуха, повышение температуры тела до 38°C, общая резкая слабость, артралгии, больная похудела на 10 кг за последние несколько месяцев.

24.05.12 г. проведена антротомия с антродренажем; гистологическое исследование операционного материала (ткани с мастоидальной полости) показало наличие хронического продуктивного воспаления, по всей вероятности, туберкулезной этиологии. Консультирована фтизиатром, диагноз – правосторонний хронический туберкулезный средний отит. Назначено противотуберкулезное лечение (изониазид, рифампицин, пиразинамид).

Отсутствие позитивной клинической динамики в течение 1,5 месяцев от начала приема противотуберкулезной терапии, ухудшение состояния по причине появления быстро прогрессирующего гломерулонефрита вызвали сомнение в туберкулезной этиологии болезни, что ставило перед необходимостью проведения ретроспективного исследования гистологического препарата в других патологоанатомических лабораториях.

Наряду с этим проведены исследования крови на наличие в организме *Mycobacterium tuberculosis*. 02.07.12 г. получены отрицательные результаты иммуноферментного анализа крови на антитела к *Mycobacterium tuberculosis* и полимеразной цепной реакции на ДНК данного микроорганизма.

Таблица. Диагностические критерии ГПА, адаптированные А.И. Дядык и соавт. [1]

А. Критерии, используемые для диагностики	
I. Большие клинические критерии	
1. Признаки/симптомы васкулита: - системные проявления: лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение двух и более недель; снижение массы тела ≥ 6 кг в течение 6 месяцев; - проявления поражения других органов: пурпура, полиартрит (полиартралгия), эписклерит, множественный мононеврит, ишемия миокарда, гастроинтестинальные геморрагии	2. Верхний респираторный тракт (Е), признаки/симптомы Е: - нос (гнойная ринорея, кровоточивость, седловидный нос), - глаза (боль, снижение остроты зрения, экзофтальм), - уши (средний отит), - отофарингеальная боль (язвы, осиплость голоса, обструкция дыхательных путей)
3. Легочные (L) признаки/симптомы L: кровянистая мокрота, кашель, одышка	4. Почечные (К) признаки/симптомы К: гематурия, протеинурия, отеки, артериальная гипертензия, почечная недостаточность
II. Большие гистологические признаки/критерии	
1. Некротизирующее гранулематозное воспаление с инфильтрацией гигантскими клетками в Е-, L-, К-поражениях	
2. Некротизирующий полулунный гломерулонефрит без иммуноглобулиновых депозитов	
3. Некротизирующий гранулематозный васкулит в артериях мелкого калибра и артериолах	
III. Большие лабораторные признаки/критерии	
Положительные антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3	
Б. ДИАГНОЗ	
I. Определенный 1. При наличии ≥ 3 больших клинических критериев в Е, L, К, включая висцеральные проявления. 2. При наличии ≥ 2 больших клинических критериев в Е, L, К или васкулита и по меньшей мере одного большого гистологического критерия (от 1 до 3). 3. При наличии 1 большого клинического критерия в Е, L, К или васкулита, по меньшей мере, одного большого гистологического критерия (от 1 до 3) и положительного анализа на антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3	
I. Возможный/вероятный 1. При наличии ≥ 2 больших клинических критериев в Е, L, К или васкулита. 2. При наличии ≥ 1 клинического критерия в Е, L, К или васкулита и одного большого гистологического критерия (от 1 до 3). 3. При наличии 1 большого клинического критерия в Е, L, К или васкулита и положительного анализа на антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3	

09.07.12 г. повторное гистологическое исследование показало наличие некротизирующего гранулематозного воспаления с инфильтрацией гигантскими клетками, что является диагностическим критерием гранулематоза с полиангиитом (болезнь Вегенера). Морфологических признаков туберкулеза не выявлено.

С 20.07.12 г. по 14.08.12 г. больная госпитализирована в ревматологическое отделение, где для подтверждения диагноза проведено исследование крови на наличие специфического лабораторного маркера гранулематоза с полиангиитом - антинейтрофильных цитоплазматических антител к протеиназе-3. Результат – положительный, выявлен высокий титр антител к протеиназе-3 в количестве 72 ЕД/мл (норма < 10 ЕД/мл). Наблюдались признаки высокой активности патологического процесса: СОЭ – 72 (норма – до 20 мм/час); С-реактивный

белок – 248 (норма – до 5 мг/л). Выявлена анемия: гемоглобин – 67 г/л; эритроциты – $2,34 \cdot 10^{12}$; почечная недостаточность: креатинин – 344 (норма - 44-80 мкмоль/л), мочевины – 30,6 (норма – 2,76-8,07 ммоль/л).

На основе клинической картины, результатов гистологического и лабораторного исследований, спустя 10 месяцев от начала заболевания, установлен клинический диагноз: системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами - гранулематоз с полиангиитом (болезнь Вегенера): хроническое протекание, активность высокой степени, с поражением ЛОР-органов (правосторонний средний отит, мастоидит), глаз (сухой конъюнктивит), почек (гломерулонефрит, реноваскулярная артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность), нервной системы (неврит правого лицевого нерва), суставов (полиартралгии).

Назначена комбинированная иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами (метилпреднизолон 48 мг в сутки) и цитостатиками (циклофосфамид 800 мг 1 раз в месяц). Под влиянием лечения наступила клиническая ремиссия длительностью один год.

В августе 2013 г. в результате прекращения приема иммуносупрессивных препаратов возникла одышка при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38,2°C, в связи с чем больная вновь госпитализирована с диагнозом рецидив гранулематоза с полиангиитом и поражением легких (пульмонит).

Проведена терапия моноклональными антителами к В-лимфоцитам – ритуксимабом по общепринятой схеме 1000 мг в/в дважды с интервалом в две недели. После чего последовало наступление клинической ремиссии. В качестве поддерживающей терапии продолжен прием метилпреднизолона в дозе 8 мг/сутки.

Несмотря на общее улучшение состояния, продолжали беспокоить дискомфорт, ощущение постороннего тела в глазах, покраснение, слезотечение, ухудшение зрения. На протяжении последнего времени больная получала местное лечение по поводу сухого конъюнктивита в виде инстилляций капель «искусственная слеза», однако без видимого эффекта. Проведено комплексное офтальмологическое исследование. Биомикроскопия: гиперемия и хемоз конъюнктивы глазных яблок. Тест Ширмера – 5 мм/5 минут (норма 10-30 мм/5 минут), что свидетельствует о снижении продукции слез; тест Норна – 3 секунды (норма >5 секунд) свидетельствует об ускорении времени разрушения слезной пленки. Заключение офтальмолога: сухой конъюнктивит. Учитывая его аутоиммунное происхождение, назначено местное иммуносупрессивное лечение в виде глазных капель с действующим веществом – 0,05% раствором циклоспорина (по одной капле в конъюнктивальный мешок дважды в сутки). Курс лечения – 2 месяца. Повторная консультация офтальмолога: положительная клиническая динамика под влиянием проведенного лечения с улучшением субъективного и объективного состояний органа зрения, тесты Ширмера и Норна в пределах нормы, что свидетельствует о нормализации слезообразования.

На сегодняшний день состояние больной удовлетворительное, наблюдается медикаментозная ремиссия, поддерживаемая метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сутки.

Результаты и их обсуждение. Результаты вышеприведенного клинического наблюдения ГПА свидетельствуют о сложностях ранней диагностики данного системного васкулита. В представленном случае правильный клинический диагноз установлен лишь спустя 10 месяцев от начала заболевания. Учитывая высокий

показатель летальности в первые 6-12 месяцев при отсутствии адекватного лечения, данная ситуация создает угрозу жизни пациента. Причинами несвоевременной диагностики являлись недостаточная информированность и настороженность врачей в отношении системных васкулитов, существование стереотипа о редкой встречаемости данной патологии. Данный случай продемонстрировал, что системный васкулит имеет множество клинических вариаций, вызванных системностью поражения сосудистого русла и может встречаться в клинической практике врача любой специальности – отоларинголога, фтизиатра, нефролога, офтальмолога, пульмонолога, невропатолога.

Соответственно диагностическим критериям ГПА (таблица), уже в самом начале болезни диагноз ГПА был вероятен, так как наблюдались два больших диагностических критерия. Во-первых, наличие симптомов поражения верхнего респираторного тракта (средний отит, мастоидит). Во-вторых - системные признаки васкулита (лихорадка резистентная к антибиотикотерапии, похудение ≥ 6 кг) вместе с симптомами поражения других органов (неврит лицевого нерва, полиарталгии).

Отсутствие эффекта от антибиотикотерапии, а также неправильная интерпретация результатов гистологического исследования привели к установлению ложного диагноза – туберкулеза и необоснованному назначению противотуберкулезного лечения.

В условиях неадекватной терапии болезнь прогрессировала и с локализованной формы перешла в генерализованную, с поражением почек в виде гломерулонефрита, прогрессирующей почечной недостаточности. Появление третьего большого клинического критерия – гломерулонефрита, вызвало подозрение на ГПА, наличие которого подтвердилось выявлением антинейтрофильных цитоплазматических антител к протеиназе-3.

Назначенное иммуносупрессивное лечение метилпреднизолоном и циклофосфамидом привело к возникновению медикаментозной ремиссии в течение года, однако, его прекращение спровоцировало рецидив болезни с вовлечением новых органов – легких, что потребовало прохождения курса биологической терапии в виде моноклональных антител к В-лимфоцитам с последующей ремиссией. При этом, несмотря на общее удовлетворительное состояние и отсутствие системных проявлений васкулита, сохранялись локальные симптомы болезни в виде сухого конъюнктивита. Учитывая его аутоиммунное происхождение и отсутствие эффекта от симптоматического лечения каплями «штучная слеза» была назначена местная иммуносупрессивная терапия инстилляцией 0,05% раствора циклоспорина в

конъюнктивальный мешок. Данное лечение оказалось патогенетически обоснованным и позволило устранить симптомы конъюнктивита уже после двух месяцев его использования.

Заключение. Гранулематоз с полиангиитом – системный васкулит, опасное для жизни пациента заболевание, его исход во многом зависит от ранней диагностики и проведения своевременного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дядык А.И. Системные васкулиты в современной клинической практике. Издательский дом Заславский; 2012.
2. Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.И., Осипенко В.И. Поражение легких при гранулематозе Вегенера. Клиническая медицина 2011; 1: 10-13.
3. Hoffman G.S, Weyand C.M., Langford C.A., Goronzy J.J. Inflammatory diseases of blood vessels. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2012.
4. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F., Flores-Suarez L.F., Gross W.L, Guillevin L., Hagen E.C., Hoffman G.S., Jayne D.R., Kallenberg C.G. M., Lamprecht P., Langford C.A., Luqmani R.A., Mahr A.D., Matteson E.L., Merkel P.A., Ozen S., Pusey C.D., Rasmussen N., Rees A.J., Scott D.G.I., Watts R.A. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism 2013;65(1):1-11.
5. Jones R., Furuta S., Tervaert J., Hauser T., Luqmani R., Morgan M., Peh C., Savage C., Segelmark M., Tesar V., van Paassen P., Walsh M., Westman K., Jayne D. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. Ann Rheum Dis 2015;74:1178-82.

SUMMARY

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S): CLINICAL CASE

¹Zimba E., ²Olkhova O.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ²Andrey Krupynsky Lviv Institute of Nursing and Laboratory Medicine, Ukraine

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease) - systemic vasculitis, initial manifestations, the clinical picture may be present in a wide variety. This leads to difficulties in establishing a timely diagnosis. The prognosis in untreated generalized granulomatosis with polyangiitis is extremely poor. The present case report illustrates a late diagnosis of granulomatosis with polyangiitis. A 53-year-old woman was diagnosed with granulomatosis with poly-

angiitis only after ten months of onset of disease. Wrong diagnosis of tuberculosis of ear leads to a lot of delay in the treatment this type of vasculitis. At the time of diagnosis she had generalized form of disease presented with involvement of the eyes, upper and lower respiratory tracts, kidneys, and nervous system. Remission was achieved with methylprednisolone and cyclophosphamide but suffered a relapse shortly afterwards. Further treatment with rituximab achieved a second remission, but the patient continued to suffer from dry conjunctivitis. Symptomatic therapy in this case was ineffective. An effective pathogenic therapy for this condition was instillation of cyclosporine eye drops.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease), systemic vasculitis, clinical case, diagnostic, treatment.

РЕЗЮМЕ

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (БОЛЕЗНЬ ВЕГЕНЕРА): СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

¹Зимба Е.А., ²Ольхова О.В.

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов; ²Львовский медицинский институт медсестринства и лабораторной медицины им. Андрея Крупинского, Украина

Гранулематоз с полиангиитом (болезнь Вегенера) – это системный васкулит, начальные проявления и клиническая картина которого характеризуется разнообразием, что приводит к трудностям своевременной диагностики. В тоже время, при отсутствии лечения, исход крайне неблагоприятный. Целью данного исследования явилась демонстрация сложностей ранней диагностики и лечения данного системного васкулита. Описан клинический случай гранулематоза с полиангиитом у 53-летней женщины с установлением диагноза лишь спустя десять месяцев от начала заболевания. Ошибочный диагноз туберкулеза среднего уха привел к задержке начала лечения системного васкулита, генерализации болезни с поражением глаз, верхних и нижних дыхательных путей, почек, нервной системы. Иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом индуцировала ремиссию. Следующий рецидив болезни потребовал использования ритуксимаба с достижением ремиссии, которая поддерживалась метилпреднизолоном. Однако, сохранялись симптомы сухого конъюнктивита. Симптоматическое лечение оказалось неэффективно, в связи с чем была назначена патогенетическая терапия – инстилляцией глазных капель циклоsporина. Местная иммуносупрессивная терапия оказалась патогенетически обоснованной и устранила симптомы конъюнктивита.

რეზიუმე

გრანულომატოზი პოლიანგიტით (ვეგენერის დაავადება): შემთხვევა პრაქტიკიდან

¹ე. ზიმბა, ²ო. ოლხოვა

¹დანილა გალიცკის სახ. ლვოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ლვოვი; ²ანდრეი კრუპინსკის სახ. ლვოვის საექთნო და ლაბორატორიული მედიცინის ინსტიტუტი, უკრაინა

გრანულომატოზი პოლიანგიტით (ვეგენერის დაავადება) წარმოადგენს სისტემურ ვასკულიტს, რომლის საწყისი გამოვლინება და კლინიკური სურათი ხასიათდება მრავალფეროვნებით, რაც ართულებს დროულ დიაგნოსტიკას; მკურნალობის არარსებობის შემთხვევაში კი პროგნოზი საკმაოდ არასაიმედოა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს აღნიშნული სისტემური ვასკულიტის დროული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის სირთულის დემონსტრირება. აღწერილია 53 წლის ქალბატონის შემთხვევა, რომელსაც სწორი დიაგნოზი დაესვა დაავადების გამოვლინებიდან ათი თვის შემდეგ. არასწორად დასმულმა დიაგნოზმა (შუა ყურის ტუბერკულოზი) გამოიწვია სისტემური ვასკულიტის მკურნალობის დაყოვნება და დაავადების გენერალიზება თვალის, ზემო და ქვემო სასუნთქი გზების, თირკმლების და ნერვული სისტემის დაზიანებით. მეთილპრედნიზოლონით და ციკლოფოსფამიდით ჩატარებული იმუნოსუპრესიული თერაპიის შედეგად განვითარდა რემისია, თუმცა რჩებოდა მძრალი კონიუნქტივიტის სიმპტომები. სიმპტომური მკურნალობის არაეფექტურობის გამო, ავადმყოფს დაენიშნა პათოგენეზური თერაპია – ციკლოსპორინის თვალის წვეთების ინსტილაცია, რამაც განაპირობა კონიუნქტივიტის სიმპტომების გაქრობა.

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕЛАТОНИНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО И СТРЕССОМ В АНАМНЕЗЕ

Цискаришвили Н.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И., Читанава Л.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии;
«Ассоциация ВИТИЛИГО Грузии», Тбилиси, Грузия*

Несмотря на определенный прогресс, достигнутый за последние годы в изучении витилиго, многие вопросы патогенеза и лечения этого дерматоза остаются нерешенными или весьма спорными. Развитие витилиго связывают с генетической предрасположенностью, аутоиммунными процессами, оксидативным стрессом. Определенная роль в патогенезе дерматоза отводится стрессу, однако конкретное влияние стресса на организм больных витилиго остается неизученным [9,11].

Как известно, эпифиз является основным регулятором, определяющим адекватное приспособление личности к окружающей среде. Значимым продуктом секреции эпифиза является гормон мелатонин - универсальный регулятор жизненных функций и биоритмов организма. История открытия мелатонина достаточно драматична, А. Лернер, дерматолог Йельского университета, занимавшийся изучением природы витилиго (заболевание кожи, характеризующееся развитием депигментированных пятен белого цвета вследствие потери пигмента меланина), задался целью выявить факторы (химические субстанции), отвечающие за формирование пигментации кожи и разрушение пиг-

ментов. Ему принадлежит честь открытия меланоцит-стимулирующего гормона. В 1953 г. Лернеру удалось выделить из бычьих эпифизов экстракт, осветляющий кожу лягушки. С этого времени вся работа была направлена на поиски ключевого компонента и ему удалось идентифицировать структуру основного действующего вещества. Им оказался N-ацетил-5 метокситриптамин, которому первооткрыватель дал более романтическое имя «мелатонин» (от греческих слов melas - черный и tosos - труд). Свое открытие Лернер представил в одностраничной статье, опубликованной в 1958 г. в Journal of American Chemical Society. Проблему витилиго Аарон Лернер так и не решил [1,4,5].

Мелатонин является производным биогенного амина - серотонина, который, в свою очередь, синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающей с пищей. Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в мелатонин, подавляется освещением - вот почему производство этого гормона происходит в темное время суток. В среднем, в организме взрослого человека синтезируется за день около 30 мг мелатонина. Взаимодействие мелатонина с клетками может проис-

происходить различными путями. Мелатонин обладает амфифильными свойствами, то есть растворяется как в воде, так и в жирах. Благодаря этому он преодолевает все тканевые барьеры, свободно проходит через клеточные мембраны, может воздействовать на внутриклеточные процессы как минуя систему рецепторов и сигнальных молекул, так и путем взаимодействия с ядерными и мембранными рецепторами. Рецепторы к мелатонину обнаружены в различных ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза и других тканях нейрогенной и иной природы [4,5,7,8,15].

Антистрессорные эффекты мелатонина.

Эпифиз является значимым элементом системы антистрессорной «обороны» организма, а мелатонину в этом отводится роль фактора неспецифической защиты [3]. У высокоорганизованных животных, и тем более человека, пусковым моментом при развитии стресса служат негативные эмоции. Мелатонин способствует ослаблению эмоциональной реактивности. К отрицательным последствиям стресса можно отнести усиление процессов свободно-радикального окисления, в том числе и перекисного окисления липидов, что приводит к повреждению клеточных мембран. Стресс, как правило, сопровождается обширными сдвигами в эндокринной системе, которые, в первую очередь, затрагивают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Участие мелатонина носит «поправочный» характер; гормон подключается к эндокринной регуляции только в случае резких отклонений в работе надпочечников.

Антиоксидантный эффект мелатонина был открыт американским ученым Расселом Рейтером в 1993 г. и подтвержден многочисленными исследованиями, выполненными в различных лабораториях. Основная направленность антиоксидантного действия мелатонина - защита ядерной ДНК, протеинов и липидов. Защитное действие этого гормона может проявляться в любой клетке живого организма и в отношении всех клеточных структур [6,10,14].

Механизм антиоксидантного действия мелатонина связан с его выраженной способностью нейтрализовать свободные радикалы, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов, а также с активизацией в его присутствии глутатионпероксидазы - мощного эндогенного фактора ферментативной защиты от радикального окисления. Рядом экспериментальных исследований доказано, что мелатонин обладает значительно большей активностью в отношении нейтрализации агрессивного гидроксил-радикала по сравнению с такими антиоксидантами, как глутатион и маннитол. При нейтрализации пероксильных радикалов мелатонин в 2 раза активнее витамина Е [14].

Мелатонин и иммунная система [11,12].

В течение последних 20 лет удалось установить роль

мелатонина в регуляции иммунной защиты. К настоящему времени доказано, что:

- рецепторы к мелатонину присутствуют на мембранах многих иммунокомпетентных клеток;
- экзогенный мелатонин стимулирует продукцию интерлейкинов и гамма-интерферонов лимфоцитами;
- удаление эпифиза или введение препаратов, подавляющих синтез мелатонина, сопровождается угнетением продукции антител и пролиферации в костном мозге клеток-предшественников гранулоцитов и макрофагов.

Таким образом, исходя из особенностей патогенеза витилиго и действия мелатонина, представляется целесообразным определение в плазме крови больных витилиго со стрессовым анамнезом содержания мелатонина.

Материал и методы. Подбор больных проводился с учетом классификации, предложенной в англоязычной литературе: несегментарное витилиго (non segmental vitiligo - NSV) - область поражения выходит за пределы одного сегмента и имеет симметричное двустороннее расположение и сегментарное (segmental vitiligo - SV) - область поражения находится, как правило, в границах одного сегмента и имеет одностороннее расположение. В свою очередь, несегментарное витилиго подразделяется на несколько подтипов: фокальный, генерализованный (vitiligo vulgaris), акрофациальный, универсальный и витилиго слизистых. Выделяют также смешанный (при сочетании сегментарного и несегментарного витилиго) и неклассифицированные типы витилиго. Все больные различными формами витилиго были полностью обследованы, проведены клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, гормоны щитовидной железы T_3 , T_4 , тиреотропный гормон - ТТГ и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ - ТПО), по показаниям, консультация психоневролога, иммунологические исследования - уровень провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6). Содержание мелатонина в плазме крови определяли иммуноферментным методом ELISA (IBL - international - реагентом). Результаты выражали в единицах пг/мл.

Под наблюдением находился 41 больной витилиго (36 женщин и 15 мужчин), возраст больных колебался в пределах от 18 до 65 лет. Давность заболевания варьировала от 6 мес. до 20 лет. Среди вероятных причин развития витилиго все больные называли перенесенный стресс. У 19 пациентов витилиго возникло после оперативных вмешательств. По мнению 6 женщин, депигментированные пятна впервые появились у них после родов, причем одна пациентка отмечала, что после вторых и третьих родов увеличилась площадь поражения и появились свежие очаги. У 7 больных среди ближайших родственников имелись проявления витилиго различной длительности и степени распро-

Таблица 1. Клинические формы витилиго у наблюдаемых больных

Формы витилиго	Больные витилиго	Площадь поражения %
Сегментарное витилиго	16 (39%)	1-2%
Несегментарное витилиго (вульгарное витилиго, акрофациальное витилиго)	25 (61%)	3-70%

странения, у 2 из них, помимо поражений кожи, были обесцвечены участки волос.

Результаты и их обсуждение. При обследовании больных витилиго у 15 больных обнаружена дискинезия желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, жировой гепатоз. У 8 больных выявлен гастрит. В процессе обследования патология щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, кисты щитовидной железы) не выявлена. Только у 2 больных с патологией щитовидной железы были обнаружены АТ-ТПО, что подтверждает диагноз аутоиммунного тиреоидита. Гинекологические заболевания (дисфункциональные нарушения менструального цикла, миома) обнаружены у 5 женщин. У 10 больных подтверждена гипертоническая болезнь I-II степени, у 3 диагностирован сахарный диабет типа 2, у 3 обнаружено алиментарное ожирение II-III степени. Достоверных отклонений от нормальных значений в клинических анализах крови, а также тяжелых хронических заболеваний или декомпенсированных состояний у больных витилиго не выявлено.

Наблюдались больные различными формами витилиго (таблица 1). Среди них 16 (39%) больных имели сегментарную форму с площадью поражения 1-2%. Вульгарная и акрофациальная форма выявлена у 25 (61%) больных с поражением площади кожного покрова от 3 до 70%. У 15 (36%) больных акрофациальной формой депигментированные очаги были расположены на лице и конечностях. У 5 (12%) пациентов с сегментарной формой витилиго при клиническом обследовании обнаружены невусы Сеттона. Большинство обследованных имели депрессивные расстройства невротического уровня, характеризующиеся подавленностью настроения, нарушением сна, тревожными и астеническими проявлениями. Таким образом, в ходе обследования каких-либо тяжелых сопутствующих заболеваний не выявлено. Показатели содержания мелатонина в плазме крови больных витилиго представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, показатели содержания мелатонина у больных сегментарной формой витилиго значительно выше (среднее значение в пределах нормы) в сравнении с больными несегментарной формой витилиго. Концентрация плазменного мелатонина у пациентов с сегментарной формой, в основном, была в пределах нормы: в 8 случаях уровень гормона в плазме крови составил 20,1-32,1 пг/мл, в одном случае пока-

затель содержания мелатонина находился на границе нормы, составляя 20,2 пг/мл. В 5 случаях (номера пациентов указаны в таблице) этот показатель незначительно снижен и составил 15,7-17,8 пг/мл; в 2 случаях содержание гормона в плазме крови было резко понижено - 11,2 и 10,3 пг/мл, в одном случае - значительно понижено, составляя 8,2 пг/мл (номер пациента 16).

У 8 пациентов с несегментарной формой витилиго содержание мелатонина крови значительно снижено - 9,2-13,2 пг/мл; в одном случае - 14,2 пг/мл (таблица 2). У одного больного содержание мелатонина в крови очень низкое - 8,5 пг/мл. У 16 пациентов из 25 пациентов с несегментарной формой витилиго выявлено значительное понижение концентрации цитокинов (IL-2, IL-6); $5,4 \pm 1,4$ пг/мл и $4,3 \pm 1,2$ пг/мл, при норме $10,5 \pm 3,6$ и $9,4 \pm 3,5$, соответственно [3]. У 2 из них содержание мелатонина в плазме крови находилось в пределах нормы, составляя 21,1 пг/мл, в одном случае - на границе нормы - 19,2 пг/мл, в 3 случаях уровень мелатонина в плазме крови понижен незначительно, составляя 16,0-17,9 пг/мл.

Следует предположить, что выраженное повышение концентрации цитокинов в крови больных сегментарной формой витилиго способствует росту уровня мелатонина в плазме крови этой группы больных. Значительное понижение концентрации мелатонина в плазме крови до 8,5 пг/мл встречается не только при несегментарной форме, но и при сегментарной форме витилиго (8,2 пг/мл) (таблица 2).

Следует отметить, что у отдельных пациентов содержание мелатонина в пределах нормы отмечалось как при сегментарной, так и при несегментарной формах витилиго, однако только в 2 случаях из 25. Незначительное снижение уровня мелатонина в плазме крови больных витилиго выявлено при обеих типах заболевания; при сегментарной форме понижение этого параметра сочетается с незначительным понижением концентрации цитокинов (IL-2, IL-6), в то время как при несегментарной форме существенное понижение уровня мелатонина сочетается с значительным уменьшением уровня цитокинов [3].

Как показали результаты ранее проведенного исследования [3], изменение концентрации мелатонина и цитокинов находится в определенной зависимости от клинической формы и длительности дерматоза. Наи-

Таблица 2. Абсолютный показатель содержания мелатонина в плазме крови больных сегментарной и несегментарной формой витилиго

Больные сегментарной формой витилиго	Содержание мелатонина в плазме крови больных сегментарной формой витилиго (норма >20 пг/мл)	Больные несегментарной формой витилиго	Содержание мелатонина в плазме крови больных несегментарной формой витилиго (норма >20 пг/мл)
1	20,2	1	13,2
2	25,4	2	9,2
3	23,5	3	11,2
4	24,5	4	5,37
5	20,1	5	8,5
6	31,2	6	3,33
7	22,3	7	7,75
8	29,2	8	15,25
9	15,7	9	11,35
10	16,4	10	6,89
11	17,8	11	9,9
12	17,3	12	14,2
13	16,1	13	4,2.
14	11,2	14	7,34
15	10,3	15	15,22
16	8,2	16	19,2
		17	21,3
		18	12,4
		19	13,1
		20	12,6
		21	9,6
		22	16,0
		23	17,4
		24	17,9
		25	13,5

более четко это прослеживается у больных несегментарным витилиго. В этой группе больных понижение уровня мелатонина сочеталось с уменьшением уровня цитокинов (IL-2, IL-6).

Корреляционный анализ выявил, что между содержанием мелатонина и уровнем цитокинов существует положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,83).

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что: - при сегментарной форме витилиго снижение содержания мелатонина в плазме крови, по всей вероятности, плохой прогностический показатель, указывающий на возможность перехода сегментарной формы в несегментарную;

- нормальное содержание мелатонина в плазме крови при несегментарной форме витилиго с незначительным увеличением концентрации цитокинов является хорошим прогностическим показателем;

- умеренное снижение уровня мелатонина в плазме крови в пределах 15,7-17,8 пг/мл при значительном повышении уровня цитокинов при сегментарной форме указывает на возможность перехода в несегментарную форму, нормальные показатели мелатонина при низкой концентрации цитокинов, по всей вероятности, указывают на благоприятный прогноз.

Полученные результаты соответствуют литературным данным по влиянию мелатонина на иммунорегулирующую функцию организма [2,12]. Как известно, Т-хелперы имеют ядерные и мембранные рецепторы

мелатонина; при активации этих рецепторов Т-хелперы усиливают продукцию интерферонов и интерлейкинов. Мелатонин также усиливает продукцию моноцитами IL-6 - гормона, обладающего иммуномодуляторными свойствами, который требует дальнейшего исследования его фармакотерапевтического действия и участия в патологических процессах. Следует предположить, что в результате продолжительного воздействия стрессовых гормонов на организм существенно уменьшается биосинтез мелатонина, что, по всей вероятности, является одним из патогенетических звеньев патофизиологических сдвигов, протекающих на фоне стресс-реакций.

Исходя из вышеизложенного, авторы считают целесообразным разработку схемы лечения витилиго, в которой мелатонин будет представлен в качестве одного из основных препаратов.

Благодарность. Работа выполнена при поддержке VRF (Vitiligo Research Foundation).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике 2008.
2. Бабешко О.А., Ломоносов К.М., Гилядова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе витилиго. Российский журнал кожных и венерических болезней 2012; 3; 37-41.
3. Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.И., Читанова Л.А. Особенности цитокинового статуса у больных витилиго и стрессом в анамнезе. Медицинские новости Грузии 2014; 10(235): 45-48.
4. Arushanian E.B., Beier E.V. Immunotropic properties of pinear melatonin. *Exsp. Clin. Pharmacol.* 2002; 65(5):73-80.
5. Brent B.M. Melatonin side effects: what are the risks? *Mayo Clinic.* Retrieved 2011.
6. Bonnefont-Rousselot D., Collin F. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology* 2010; 278: 55-67.
7. Boutin J.A., Audinot V., Ferry G., Delagrang P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol. Sci* 2005; 26 (8): 412-9.
8. Fornaro M., Colicchio S., Perugi G. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr. Neuropharmacol.* 2010; 8(3): 287-304.
9. Mohammed G.F., Goma H.A., Al-Dhubaibi M.S. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases* 2015; 3(3): 221-230.
10. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005; 27:119-130.
11. Picardo M. Nonimmunological mechanisms in the pathogenesis of vitiligo: an overview. *J EADV* 2009; 42:32-41.
12. Pohanka M. Impact of melatonin on immunity: a review. *Central European Journal of Medicine* 2013; 8(4): 369 -376.

13. Singh S., Singh U., Pandey S.S. Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF- α and IFN- γ in vitiligo patients. *Indian Journal of Dermatology* 2012; 1:12-14.

14. Tan D.X., Manchester L.C., Terron M.P. et al. One molecule, many derivatives: a neverending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species. *J Pineal. Res.* 2007; 6(42): 28 -42.

15. Tan D.X., Zheng X., Kong J. et al. Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions. *International Journal of Molecular Sciences* 2014; 15(9): 15858 -158.

SUMMARY

MELATONIN CONCENTRATION IN THE BLOOD OF VITILIGO PATIENTS WITH STRESS IN ANAMNESIS

Tsiskarishvili N.I., Katsitadze A., Tsiskarishvili N.V., Tsiskarishvili Ts., Chitanava L.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venereology, "Georgian Association of Vitiligo", Tbilisi, Georgia

In recent years, despite some progress in the study of vitiligo many aspects of pathogenesis and treatment of this dermatosis remain unsolved or are highly controversial. It is believed that progression of disease is associated with a genetic predisposition, autoimmune processes and oxidative stress, but the concrete role of stress on the processes having place in the organism of vitiligo patients so far is not investigated.

As we know, epiphysis is the main regulator of adaptation of the individual to the environment. An important product of secretion of the pineal gland is the hormone melatonin - a universal regulator of vital functions and biorhythms of the body. Psychoses, neuroses, depression, immunopathology are aspects of disturbances in circadian, seasonal and annual rhythms of the synthesis of this hormone. Clinical and experimental studies indicate that the hormone melatonin, which is one of the links in a stress defense mechanism of the body, has antioxidant and immunomodulatory properties

The purpose of this study was to determine plasma level of melatonin in the blood of vitiligo patients (with stress in anamnesis), depending on the clinical form and duration of the disease.

41 patients with vitiligo (16 with segmental and 25 with non-segmental form) with stress in anamnesis and duration of disease from several months to 20 years were under observation. The level of melatonin in the blood plasma was determined by ELISA (IBL - international - reagent),

the results were expressed in units of pg/ml.

According to the results of our study, 8 patients with segmental vitiligo had the normal level of plasma melatonin concentration (in the range of 20.2-31.1 pg/ml), in 2 cases - the level was near the norm (19.2 pg/ml). In the group of patients with non-segmental vitiligo, the level of melatonin was below the norm (12.5 pg/ml) and in 2 cases, the content of melatonin was very low - 4.05 pg / ml.

Correlation analysis of melatonin levels with duration of disease have shown direct correlation just in the group of patients with non-segmental vitiligo. For a complete analysis of our results concerning of melatonin levels in the blood of patients with stress in anamnesis and for getting of some principal conclusions that will allow outline the ways to effectively treat patients with this pathology, further research is needed.

Keywords: segmental vitiligo, non-segmental vitiligo, plasma melatonin levels, stress in anamnesis

РЕЗЮМЕ

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕЛАТОНИНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО И СТРЕССОМ В АНАМНЕЗЕ

Цискаришвили Н.И., Кацитадзе А.Г.,
Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.,
Читанава Л.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии; «Ассоциация ВИТИЛИГО Грузии», Тбилиси, Грузия

Несмотря на определенный прогресс, достигнутый за последние годы в изучении витилиго, многие вопросы патогенеза и лечения этого дерматоза остаются нерешенными или весьма спорными. Определенная роль в патогенезе дерматоза отводится стрессу, однако конкретное влияние стресса на организм больных витилиго остается неизученным. Клинические и экспериментальные исследования указывают на то, что гормон мелатонин является одним из звеньев антистрессового защитного механизма организма. В плазме больных витилиго и стрессом в анамнезе изучено содержание мелатонина в зависимости от клинической формы и давности заболевания. Уровень мелатонина в плазме крови определяли иммуноферментным методом ELISA (IBL - international - реагентом), результаты выражали в пг/мл. Результаты исследования выявили, что у больных сегментарной формой витилиго и стрессом в анамнезе концентрация плазменного мелатонина находилась в пределах нормы. В группе больных несегментарным витилиго содержание мелатонина ниже нормы, а в отдельных случаях - очень низкое. При

проведении корреляционного анализа показателей содержания мелатонина с давностью заболевания только в группе больных несегментарной формой витилиго отмечалась прямая корреляционная зависимость. Исходя из вышеизложенного, следует предположить, что в результате продолжительного воздействия стрессовых гормонов на организм существенно уменьшается биосинтез мелатонина, что, по-видимому, является одним из патогенетических звеньев патофизиологических сдвигов, протекающих на фоне стресс реакций.

Исходя из вышеизложенного, авторы считают целесообразным разработку схемы лечения витилиго, в которой мелатонин будет представлен в качестве одного из основных препаратов.

რეზიუმე

მელატონინის კონცენტრაცია სისხლში ანამნეზში სტრესის მქონე ვიტელიგოთი დაავადებულ პაციენტებში

ნ.ი. ცისკარიშვილი, ა. კაციტაძე,
ნ.ვ. ცისკარიშვილი, ც. ცისკარიშვილი, ლ. ჭითანავა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი; «საქართველოს ვიტელიგოს ასოციაცია», თბილისი, საქართველო

დერმატოზის განვითარებაში სტრესს განსაკუთრებული ადგილი უკავია, მაგრამ მისი როლი ვიტელიგოთი დაავადებული პაციენტის ორგანიზმში შესწავლილი არ არის. კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევები ადასტურებენ, რომ ჰორმონი მელატონინი ორგანიზმის ანტისტრესული დაცვის მექანიზმის ერთ-ერთი რგოლია. ანამნეზში სტრესის მქონე პაციენტთა სისხლში შესწავლილია მელატონინის კონცენტრაცია. ჰორმონის კონცენტრაცია განისაზღვრა იმუნოფერმენტული ELISA (IBL - international რეაგენტით) მეთოდით. ჩატარებული კვლევის შედეგების მიხედვით, სისხლში მელატონინი ვიტელიგოს სეგმენტური ფორმით დაავადებულ პაციენტებში ახლოსაა ნორმასთან, ხოლო არასეგმენტური ვიტელიგოს მქონე პაციენტებში მელატონინის კონცენტრაცია მკვეთრად შემცირებულია. სისხლში მელატონინის შემცველობას და დაავადების ხანგრძლივობას შორის გამოვლინდა დამოკიდებულება, კერძოდ: პაციენტებში არასეგმენტური ვიტელიგოთი დაავადების ხანგრძლივობის მატებასთან ერთად აღინიშნება მელატონინის კონცენტრაციის შემცირება (პირდაპირი კორელაციური კავშირი). ამავდროულად, ჰორმონის კონცენტრაციის შემცირება არ წარმოადგენს დერმატოზის სიმძიმის მარკერს. სტრესული ჰორმონების ხანგრძლივი

მოქმედების შედეგად მნიშვნელოვნად მცირდება მელატონინის ბიოსინთეზი, რაც წარმოადგენს სტრეს-რეაქციების ფონზე მიმდინარე პათო-ფიზიოლოგიური ცვლილებების მნიშვნელოვან

რგოლს; შესაბამისად, ავტორებს პერსპექტიულად მიაჩნიათ ვიტელოგოს მკურნალობის ახალი სქემის შემუშავება, სადაც ძირითად პრეპარატად წარმოადგენილი იქნება მელატონინი.

ASSESEMENT OF THE SEVERITY OF IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS OF ASIAN ETHNICITY WITH HIV/HCV CO-INFECTION

Begaidarova R., Asenova L., Alshynbekova G., Devdariani Kh., Dyusembaeva A., Starikov Y., Zolotareva O.

*Karaganda State Medical University, Department of Pediatric Infectious Diseases;
Karaganda Regional Center for the Prevention and Control of AIDS, Kazakhstan*

The HCV/HIV co-infection is widespread throughout the world. This is first of all related with the common ways of transmission of both viruses. The most frequent way is the parenteral transmission in intravenous drug users. According to different studies 50 to 90% of IDUs are infected with HCV. The data on the impact of HCV infection on the course of HIV infection remains controversial. Before the era of Highly Active Antiretroviral Therapy, HCV infection associated end-stage liver diseases were rarely seen due to the early death of HIV-infected patients related with the severe immune deficiency [1,3,4,6,7]. The co-infection with hepatitis C is significantly associated with an abnormal ratio of CD4 and CD8 cells in HIV-infected patients [2,9].

To assess the severity and to predict the course of HIV infection, the level of CD4-lymphocytes and the concentration of the virus in the blood (viral load) should be measured. The CD4 cell count and its dynamics is essential to estimate the severity of immunodeficiency in HIV-infected patients and serves as a criterion to determine the probability of occurrence of opportunistic diseases and to define the need of both anti-HIV treatment and chemoprophylaxis of opportunistic diseases. The viral load is considered as one of the most important criteria of the disease. The high rate of viral load is the earliest sign of incipient disease progression and unfavorable prognostic symptom. This indicator is used to quickly evaluate the effectiveness of antiviral therapy [5,8,10,11].

The aim of the study was to determine the HIV RNA viral load and CD4+ cell count to assess the severity of immune deficiency in patients of Asian ethnicity with HIV co-infected with HCV of different genotypes.

Material and methods. 181 HIV-infected patients of Asian ethnicity were studied after obtaining informed consent. The blood samples were collected from several regions of Kazakhstan, predominantly from Karaganda region (n=133), including prisons. 41 blood samples of

children were from the Southern part of Kazakstan and the other 7 samples were from Almaty, Zhambyl region and Astana. Among HIV-infected patients 103 were men and 78 women. Among 42 HIV-infected children, 27 were boys and 15 were girls.

The diagnosis of HIV infection was confirmed by immunoblotting in the laboratory of the Republican AIDS Centre (Almaty) after a positive ELISA screening test performed by the Laboratory of Karaganda AIDS Center.

The data for analysis were extracted from the patients' medical charts. Analysis of peripheral blood and urine, blood biochemistry tests were performed for each patient.

The flow cytometry (FACSCount, BD) was used to determine the CD3, CD4 and CD8 lymphocytes in whole blood. Detection and quantification of HCV RNA in clinical samples of serum or plasma was performed by reverse transcription of viral RNA followed by amplification using DNA polymerase chain reaction (RT-PCR) with hybridization-fluorescence detection of PCR products in real-time. The diagnostic kits "RealBest HCV RNA quantitative" and "RealBest HCV RNA - genotype" (Vector-Best, Novosibirsk, Russia) were used for PCR tests.

Statistical analysis was performed using the software package STATISTICA. Student's t test was used to evaluate the differences between the means.

Results and their discussion. The age of adult patients with HIV/HCV co-infection ranged from 18 to 60 years, the majority (93.2%) was from 29 to 60 years.

HCV antibodies were detected in 73 patients out of 181. HCV genotyping showed presence of first genotype in 18 (24.7%), genotype 2 in 19 (26.0%) and genotype 3 in 36 (49.3%) patients. The third genotype was the most prevalent according to our study.

Table.1. Average VL and CD4+ count by clinical stage of HIV infection

Laboratory indices	Clinical stages of HIV infection			
	I	II	III	IV
Viral Load	165358,59±67478	64219,6±15942,8	99123,11±55524,61	524671,2±384275,62
CD4+ Cell Count	394,82±48,6	405,19±27,8	389,7±43,5	172,6±60,6

Table.2. Averages of CD4+ T lymphocytes count depending on the clinical stage of HIV infection and HCV genotypes

HCV Genotypes	CD4+ (≤ 350)				CD4+ (>350)			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
1	231,5±66,0	266,1±29,9	-	-	-	598,6±40,1	-	-
2	-	345±6,2	-	265±30,5	518,5±23,9	586,8±31,6	-	-
3	235,5±6,1	257,5±16,5	254,3±23,7	-	577,8±53,1	421,3±17,8	458±36,2	-

The analysis of viral load and CD4-cell count allowed characterizing the severity and course of HIV and HCV co-infection. 4 stages of HIV infection were identified in the studied patients: I stage was in 17 (23,3%), II stage in 42 (57,5%), III stage in 9 (12,3%) and IV stage in 5 (6,9%) patients.

According to the results of our study, the number of copies of HIV RNA in HIV/HCV co-infection patients is associated with the clinical stage of the disease (Table 1).

The averages of VL were not high and were equal to 165358,59±67478,1; 64219,6±15942,8 and 99123,11±55524,61 for I, II and III clinical stages of HIV infection with average CD4+ cell counts 394,82 ± 48,6; 405,19 ± 27,8 and 389,7±43,5 respectively.

The VL was almost 2 times higher (524671,2±384275,62) in patients with IV clinical stage of HIV infection with the reduced CD4+ count by 2 or more times (172,6 ± 60,6).

Our study showed that HIV VL sharply increases and the level of CD4 + cells declines respectively to the progression of disease stage, which leads to the loss of the body's ability to inhibit viral replication and eliminate the virus particles, leading to an increase in the concentration of HIV in body fluids, especially in the blood.

The comparative analysis of the average CD4 + cell counts was conducted not only in relationship with the clinical stage of HIV infection, but also with the HCV genotypes (Table 2).

The evaluation of the CD4 + cell count was carried out by grouping with the criteria: ≤ 350 and >350, which correspond to the grouping for decision making on prescription

of specific antiretroviral therapy. The obtained data were lower than the normal values. CD4 counts were 231,5±66,0 and 266,1±29,9 in patients with CD4+ count ≤ 350 and HCV genotype 1 at I and II stages respectively. Low counts of CD4+ (down to 265±30,5) were observed only at the IV stage of HIV infection in patients with HCV genotype 2. These parameter was lower in patients with HCV genotype 3 at all stages of HIV infection and was equal to 235,5±6,1 in the I stage, 257,5±16,5 in the II stage and 254,3±23,7 in the III stage correspondingly.

More severe immunosuppression was observed in patients with HCV genotypes 1 and 3 in comparison with those with HCV genotype 2.

Our results are in concordance with the data in the literature showing that HCV infection is a negative risk-factor in the course of HIV infection, accelerating the decrease of CD4+ cells. The greatest risk of progression of HIV infection to AIDS occurs in the presence of HCV genotype 1 and 3 which can be explained by more aggressive course of the disease and a poorer prognosis in comparison with the infection with genotype 2.

REFERENCES

1. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. 2006; 255-272.
2. Дмитриев П.Н., Кюрегян К.К. Ко-инфекция GBV-C и ВИЧ. Мир вирусных гепатитов 2007; 2-5.
3. Карпов И.А., Василенко Д.С., Падуто Д.С., Еремин С.В и др. Метод ведения пациентов с сочетанной инфекцией: гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция. Инструкция по применению. УО «Белорусский государственный университет»: 2012; 5-7.
4. Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г., Мак-

симов С.Л. и др. Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков и взрослых больных ВИЧ – инфекцией: методические рекомендации. 2007; 73-76.

5. Лиско А., Гривель Ж-Ш., Марголис Л. Гуморальный иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию и нарушение функций В-лимфоцитов. Медицинская иммунология 2012; 14(3): 35-37.

6. Михайлов М.И. Клинические аспекты гепатита с у ВИЧ-инфицированных. Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы 2002; 2(15): 38-41.

7. Селимова Л.М., Серебровская Л.В, Кравченко А.В, Буравцова Е.В и др. Показатели CD4-клеток и вирусной нагрузки у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1). Вопросы вирусологии 2015; 2: 31-34.

8. Юшук Н.Д., Балмасова И.П., Вышеславцева М.В., Шестакова И.В. и др. Иммунологические аспекты коинфицирования HCV/HIV. Терапевтический архив. 2011; 11: 9-14.

9. Brites-Alves, Netto, Brites. Coinfection by Hepatitis C Is Strongly Associated with Abnormal CD4/CD8 Ratio in HIV Patients. Journal of Immunology Research 2015; 169-173.

10. Ferri S. et al. Redistribution of regulatory T-cells across the evolving stages of chronic hepatitis C. Dig Liver Dis. 2011; 43: 807-813.

11. Hunt, Mondal, Konrad. Identifying factors associated with changes in CD4(+) count in HIV-infected adults in Saskatoon, Saskatchewan. The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology 2015; 4: 207-211.

SUMMARY

ASSESEMENT OF THE SEVERITY OF IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS OF ASIAN ETHNICITY WITH HIV/HCV CO-INFECTION

Begaidarova R., Asenova L., Alshynbekova G., Devdariani Kh., Dyusembaeva A., Starikov Y., Zolotareva O.

Karaganda State Medical University, Department of Pediatric Infectious Diseases; Karaganda Regional Center for the Prevention and Control of AIDS, Kazakhstan

The aim of the study was to determine the HIV RNA viral load and CD4+ cell count to assess the severity of immune deficiency in patients of Asian ethnicity with HIV/HCV co-infection by different HCV genotypes.

181 HIV-infected patients of Asian ethnicity were studied from several regions of Kazakhstan, predominantly from Karaganda region, including prisons. The diagnosis of HIV infection was confirmed by immunoblotting after a positive ELISA screening test. The patient data for analysis were extracted from the patients' medical charts. Analysis of peripheral blood and urine, blood biochemistry tests were performed for each patient. The flow cytometry was used

to determine the CD3, CD4 and CD8 lymphocytes in the whole blood. Detection and quantification of HCV RNA in clinical samples of serum or plasma was performed by reverse transcription of viral RNA followed by amplification using DNA real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR) with hybridization-fluorescence detection of PCR products in real-time. Statistical analysis was performed using STATISTICA software package. Student's t test was used to evaluate the differences between the means.

HCV antibodies were detected in 73 patients out of 181. HCV genotyping showed presence of first genotype in 18 (24.7%), genotype 2 in 19 (26.0%) and genotype 3 in 36 (49.3%) patients. The third genotype was the most prevalent according to our study. More severe immunosuppression was observed in patients with HCV genotypes 1 and 3 in comparison with those with HCV genotype 2. HCV infection is a negative risk-factor in the course of HIV infection, accelerating the decrease of CD4+ cells. The greatest risk of progression of HIV infection to AIDS occurs in the presence of HCV genotype 1 and 3 which can be explained by more aggressive course of the disease and a poorer prognosis in comparison with the infection with genotype 2.

Keywords: HIV/HCV co-infection, immunosuppression, HCV genotypes.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ИММУНОДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ АЗИАТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС

Бегайдарова Р.Х., Асенова Л.Х., Алшынбекова Г.К., Девдариани Х.Г., Дюсембаева А.Е., Стариков Ю.Г., Золотарева О.А.

Карагандинский государственный медицинский университет, департамент детских инфекционных заболеваний; Карагандинский региональный центр контроля и профилактики СПИД-а, Казахстан

Обследовано 181 ВИЧ-инфицированных пациентов азиатской национальности. Диагноз ВИЧ-инфекции у пациентов после положительного скринингового иммуноферментного анализа, проведенного на базе лаборатории СПИД-центра г. Караганды, подтвержден методом иммуноблоттинга в лаборатории Республиканского центра СПИД-а г. Алматы.

Анализ проведенного исследования показал, что по мере прогрессирования стадии заболевания резко повышается ВН на фоне снижения показателей CD4+, что приводит к утрате способности организма подавлять репликацию вируса и элиминировать вирусные частицы, приводя к повышению концентрации ВИЧ в биологических жидкостях, особенно в крови. Отмечена

зависимость между показателями CD4+ и генотипами. У пациентов с 1 генотипом даже в I стадии и с 3 генотипом, во всех стадиях ВИЧ-инфекции отмечались явления иммуносупрессии.

რეზიუმე

იმუნოდეფიციტის სიმძიმის შეფასება აივ და C ჰეპატიტის ვირუსით კონფირმირებულ აზიური ეთნოსის პაციენტებში

რ. ბეგაიძე, ლ. ასენოვა, გ. აღშინბეგოვა,
ხ. დევედარიანი, ა. დიუსემბაევა, ი. სტარიკოვი,
ო. ზოლოტარიოვა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ინფექციური პათოლოგიის დეპარტამენტი; ყარაგანდის შიდს-ის კონტროლის და პრევენციის რეგიონული ცენტრი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (აივ) რნმ-ის (HIV RNA) ვირუსული დატვირთვისა და CD4+ ლიმფოციტების რაოდენობის შეფასება აივ და C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) კონფირმირებულ აზიური ეთნოსის პაციენტებში HCV გენოტიპების მიხედვით.

აზიური ეთნოსის 181 აივ-ინფიცირებული პაციენტი შესწავლილი იქნა ყაზახეთის რამდენიმე რეგიონში, უპირატესად - ყარაგანდის რეგიონში, ციხეების ჩათვლით. აივ საწინააღმდეგო ანტისხეულების სკრინინგული მეთოდით (ELISA) გამოვლენის შემთხვევაში ინფექციის დამადასტურებელ მეთოდად გამოყენებული იყო იმუნო-ბლოტინგის მეთოდი. პაციენტის შესახებ ინფორმაცია გროვდებოდა

სამედიცინო ისტორიებიდან. თითოეულ პაციენტს უტარდებოდა სისხლის და შარდის საერთო ანალიზი, ასევე, სისხლის ბიოქიმიური ანალიზი. სისხლში CD3, CD4 და CD8 ლიმფოციტების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის გამოყენებული იყო გამდინარე ციტომეტრიის მეთოდი. კლინიკურ სინჯებში HCV RNA-ის დეტექცია და რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდებოდა რეალურ-დროითი რევერს-ტრანსკრიპტაზული პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით (RT-qPCR). მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი ხორციელდებოდა კომპიუტერული სტატისტიკური პაკეტით STATISTICA. სტიუდენტის t ტესტი გამოიყენებოდა საშუალოებს შორის განსხვავების სტატისტიკური სარწმუნობის განსაზღვრისათვის.

HCV საწინააღმდეგო ანტისხეულები განისაზღვრა 181-დან 73 პაციენტში. HCV-ის პირველი გენოტიპი ნანახი იყო 18 შემთხვევაში (24.7%), მეორე გენოტიპი -19 (26.0%), მესამე გენოტიპი - 36 (49.3%) პაციენტში. ამდენად, კვლევაში ყველაზე ხშირ გენოტიპს წარმოადგენდა მესამე გენოტიპი. უფრო მძიმე იმუნოსუპრესია აღინიშნა პირველი და მესამე გენოტიპებით ინფექციის შემთხვევაში, მეორე გენოტიპთან შედარებით. საერთო ჯამში, HCV ინფექცია წარმოადგენს ნეგატიურ რისკ-ფაქტორს აივ ინფექციის კლინიკური მიმდინარეობის თვალსაზრისით, რაც განპირობებულია CD4+ უჯრედების აჩქარებული განადგურებით. აივ ინფექციის შიდსის სტადიისაკენ პროგრესირების მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს HCV პირველი და მესამე გენოტიპებით კონფირმაცია, რაც განპირობებს აივ ინფექციის უფრო აგრესიულ მიმდინარეობას, C ჰეპატიტის ვირუსის მეორე გენოტიპით კონფირმაციასთან შედარებით.

DYNAMICS OF OPIOID SUBSTITUTION TREATMENT IN DIFFERENT INITIAL SUBSTANCE USER OPIOID DEPENDENT PATIENTS

^{1,2}Todadze Kh., ²Mosia S.

¹Tbilisi State Medical University; ²Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi, Georgia

Drug addiction is one of the most challenging public health problems that impacts Georgian society on multiple levels. Although recently some complex multi-agency anti-drug measures have been implemented, drug abuse still demonstrates growing trends. Injecting drug user size estimation studies conducted in 2009, 2012 and 2015 revealed increasing numbers of people who inject drugs (PWID) from 40000 to 45000 and then to 50000 accordingly[1].

Since Soviet period the most popular injective narcotics have been opioids: home-made opium, heroine, buprenorphine and home-made desomorphine (“krokodile”) replacing each other on the black market. In 2009 heroin use was reported in more than half of PWID that dropped in 2012 to 36% and increased to the same level in 2015. Buprenorphine is the second most frequently injected drug. Illegal use of this substance also dropped in 2012 and increased up to 26% in 2014.

Self-made desomorphine was first captured by BBS studies in 2012. The same time alarming trend was reported by addiction treatment clinics and researchers. This drug known under the name “krokodil” is a homemade opiate-based substance that ingredients were easily obtained in regular pharmacies at a low price. The major component for domestic synthesis of “krokodil” is any codeine-containing medicine.

According to the experts opinion in Georgia there was mass shift to “krokodil” due to restrictions of heroin trafficking from Afghanistan [1]. This drug is used as a cheaper alternative to Heroin and shows a high potential to cause dependence. “Krokodil” is now spread in Russia, Ukraine and presence of this drug is seen in European countries and USA [3,4,6,7]. However latest changes indicate dramatic decrease of desomorphine due to new pharmaceutical regulations and restriction of codeine access without medical prescription in Georgia [1].

Homemade desomorphine, or “krokodile” known as “flesh-eating” or “zombie” drug typically contains big amounts of different toxic substances – byproducts and leftovers from the process of unqualified synthesis. This mixture causes significant somatic disorders, especially skin, bone, blood infections, liver and kidney failure. The name “krokodile” comes for specific skin impairment which is typical for homemade desomorphine injectors. “Krokodile” is highly addictive and abuse of this drug is associated with frequent injections due to short-acting properties of desomorphine that enhances significantly injecting-related harm, including the risk of HIV transmission, in comparison with typical opioids.

There is a limited access to addiction treatment and rehabilitation services in Georgia. Opioid substitution Treatment (OST) - the prescribing of opioids (usually methadone and buprenorphine) as maintenance treatment, is one of the essential WHO-recommended measures to provide effective care for opioid users [8]. Driven by global increase in illegal opioid use and dependence, OST has expanded worldwide over the last two decades and is associated with substantial reductions in illicit opioid use, drug-related overdose and mortality, transmission of HIV, hepatitis C, B and other blood borne diseases as well as decrease of criminal activity. The first OST program was introduced in Georgia in 2005 by Research Institute on Addiction in the frame of HIV prevention project funded by Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis and Malaria [2]. Nowadays OST is the best developed and government-supported service for opioid dependent patients. At present more than 3000 opioid dependent patients are on treatment simultaneously in different sites throughout the country. Big majority of OST contingency receives methadone hydrochloride while others are treated with buprenorphine+naloxone. Additionally two GFATM sites are running in the penitentiary institutions providing long-term detoxification with methadone.

Home-made desomorphine is not a common drug of abuse worldwide and only sporadic increase of use of this substance has been observing in different countries. That is why there are limited evaluations conducted regarding to effectiveness of different treatment methods for disorders due to desomorphine use consequently. Particularly there are relatively few studies of OST effectiveness for “krokodile” user opioid dependent subjects.

OST strategy includes some important indicators of patients stability that are objectively quantifying factors like level of depression, anxiety and illegal use of narcotic/psychotropic substances during treatment. Influence of OST on dynamics of above mentioned factors in desomorphine and other opioid users have been the main subject of our interest.

The aim of the study was to examine the effectiveness of opioid substitution treatment (OST) on depression, anxiety and illegal use of narcotic/psychotropic substances in opioid dependent clients with history of different opioid substance use.

Material and methods. The medical data of 104 male opioid drug users of age over 18, undergoing OST program, have been studied retrospectively in the GFATM funded OST unit at the Centre for Mental Health and Prevention of Addiction. For the time of inclusion in OST all subjects had clinical diagnosis “mental and behavioral disorders due to opioid use, dependence syndrome - F11.2”. Mean age was 39 (range-22-62; standard deviation – 7,9). Subjects started treatment in 2009-2014 years and the first 21 month after inclusion was tracked by given study. Patients have been divided into 5 groups according to the principal opioid drug that was abused via injection during past 6 months before starting OST: heroine (25%), desomorphine (29%), illicit methadone (14%), illicit buprenorphine (12%), and multiple drug abusers whose primary drugs were opioids (20%).

All patients have been included in OST program according to existing ministerial regulations and standard procedures. Drug-related risky behavior, quality of life (WHO) and other data have been studied in addition to routine clinical examinations. Level of depression and anxiety of patients were measured before starting (BT) OST and after 3, 9, 15, 21 months of treatment. Depression has been assessed by Beck Depression Inventory and anxiety was investigated according to Spielberger Anxiety Inventory. The illegal use of psychotropic-narcotic substances was checked before inclusion in OST and then through random urine-testing 1-2 times per patient per month.

Statistical analysis was made using computer software SPSS 13.0.

Results and their discussion. Analysis of BDI scores show following results: Before inclusion in OST depression was highest in multiple (poly) drug users (19) while

buprenorphine users manifested the lowest rate (12). The starting point of BDI was similar (18) in groups of heroine, desomorphine and methadone users. The remarkable decrease of depression was observed in all studied groups in comparison with the starting data (Fig. 1). Improvement of mood was achieved in three month period that have been continuing during whole treatment process. Although all groups remain in the range of “no depression” after stabilization, BDI scores have been highest in Poly-drug users (10).

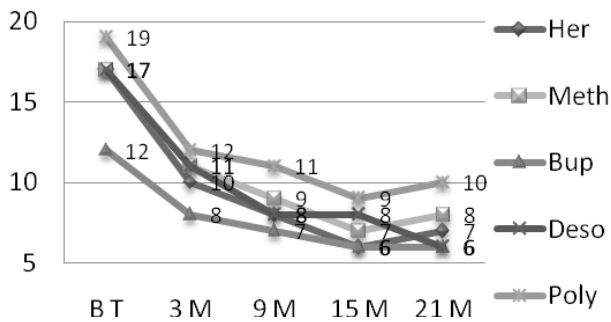


Fig. 1. Dynamics of BDI scores during OST in different opioid users

Before inclusion all 5 groups showed middle-high rate of anxiety and the highest scores were observed in the groups of desomorphine (48) and poly-drug users (46). The study shows significant improvement of subjects' indices for all 5 groups: normalization of scores for heroine, desomorphine, methadone and buprenorphine users have been occurred. However in former poly-drug users anxiety index still remained close to the clinical important threshold – a cut point after 21 month of treatment (38) (Fig. 2).

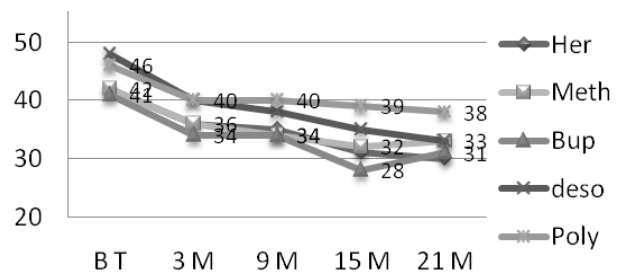


Fig. 2. Dynamics of STAI-state scores during OST in different opioid users

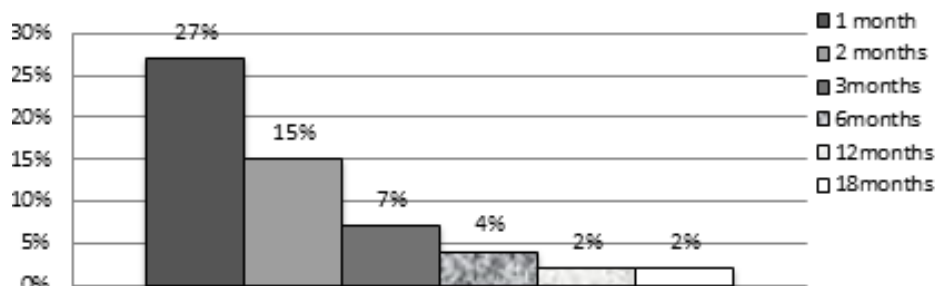


Fig. 3. % of patients with positive urine-tests per month

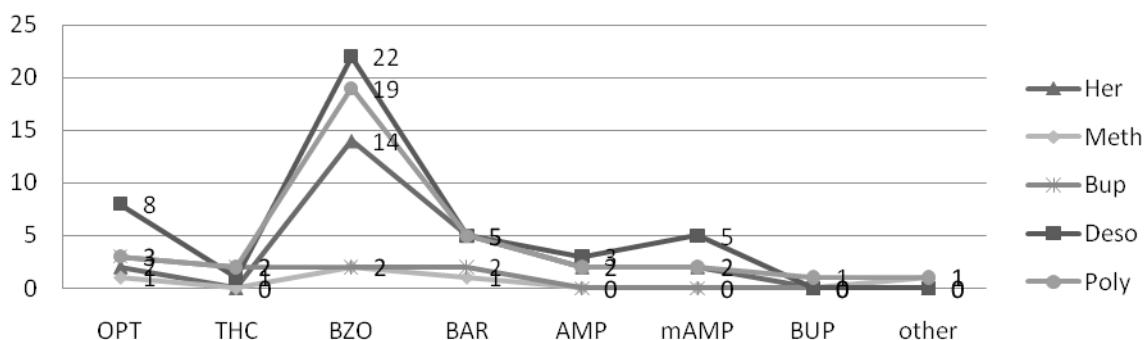


Fig. 4. Positive urine-testing results by drug being abused

Urine-testing on psychotropic-narcotic substances indicated remarkable decrease of illegal drug abuse in all studied groups in three month period. After 3 month treatment the positive answer on psychotropic-narcotics was less than 10% with non-injecting patterns in most cases while in first two month drug abuse was significant high (27% and 15%) (Fig. 3). In total the difference in groups of patients who

used before treatment heroine, heroine/buprenorphine and home-made desomorphine was not statistically significant.

As for classes of abused substances during OST there was remarkable increase of benzodiazepine drugs in former desomorphine and poly-drug users that correlates with high scores of anxiety in these subjects (Fig. 4).

Conclusions. The analyses of data revealed: OST significantly improves the physical and mental status of opioid dependent patients, improves life quality and adherence to treatment of co-morbidities, dramatically decreases use of illegal psychotropic-narcotic drugs and decreases the risk of spread of HIV and other blood-transmitted diseases among injecting population. Although some disparity have been observed there is no significant differences in dynamics of clients with different spectrum of initial opioid substance use and MMT is almost equally effective for heroine and home-made desomorphine users. However multiple drug users seems to be the most resistant to achieve stabilization and require more treatment time and targeted interventions.

REFERENCES

1. HIV risk and prevention behaviors among People Who Inject Drugs in seven cities of Georgia, 2015. Bio-Behavioral Surveillance Survey in seven cities of Georgia. Curatio International Foundation, Bemoni Public Union. Tbilisi, 2016. <http://curatiofoundation.org/bbs-7cities-2015/>
2. Todadze K., Lezhava G. Implementation of drug substitution therapy in Georgia. Central European Journal of Public Health, 2008; 16(3):121-3.

3. Gahr M., Freudenmann R.W., Hiemke C., Gunst I.M., Connemann B.J., Schönfeldt-Lecuona C. Desomorphine goes “krokodil”. J Addict Dis. 2012; 31(4): 407–12.
4. Kostnapfel T., Svab I., Rotar D.P. A qualitative exploration of travel-related risk behaviours of injection drug users from two Slovene regions. Harm Reduction Journal 2011; 8: 8.
5. Lawrinson P., Ali R., Buavirat A., Chiamwongpaet S., Dvoryak S., Habrat B., Jie S., Mardiaty R., Mokri A., Moskalewicz J., Newcombe D., Poznyak V., Subata E., Uchtenhagen A., Utami D.S., Vial R., Zhao C. Key findings from the WHO collaborative study on substitution therapy for opioid dependence and HIV/AIDS. Addiction. 2008; 103(9): 1484-92.
6. Schaub M., Chtenguelov V., Subata E., Weiler G., Uchtenhagen A. Feasibility of buprenorphine and methadone maintenance programmes among users of homemade opioids in Ukraine. 2010; 21(3): 229–233.
7. Thekkemuriyi D.V., John SG, Pillai U. Krokodil - a designer drug from across the Atlantic, with serious consequences. Am J Med. 2014; 127(3): e1–2.
8. World Health Organization. 2009. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence.

SUMMARY

DYNAMICS OF OPIOID SUBSTITUTION TREATMENT IN DIFFERENT INITIAL SUBSTANCE USER OPIOID DEPENDENT PATIENTS

^{1,2}Todadze Kh., ²Mosia S.

¹Tbilisi State Medical University; ²Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi, Georgia

Injecting drug user size estimation studies carried out in 2009, 2012 and 2015 revealed growing trends of drug abuse in Georgia: estimated number of people who inject drugs (PWID) have been increased from 40000 and 45000 to 50000. Since Soviet period the most popular injective narcotics have been opioids: home-made opium, heroine, buprenorphine and home-made desomorphine (“Krokodil”) replacing each other on the black market. Self-made desomorphine typically contains big amounts of different toxic substances and causes significant somatic disorders, especially skin, bone, blood infections, liver and kidney failure; is highly addictive, associates with frequent injections that enhance injecting-related harm, including the risk of HIV transmission, in comparison with typical opioids.

The aim of the study was to determine the effectiveness of opioid substitution treatment (OST) on depression and anxiety in opioid dependent clients with history of different opioid substance use.

104 opioid drug users undergoing OST with intensive psychological counseling have been divided in 5 groups according to the principal opioid drug that was abused during past 6 months before starting treatment: heroine, deso-

morphine, illicit methadone injectors, illicit buprenorphine injectors, and multiple drug abusers consuming opioids as primary drugs. Level of depression (Beck Depression Inventory), anxiety (Spielberger Anxiety Inventory) as well as clinical symptoms, risky behavior, quality of life (WHO), and other data were measured before starting and after 3, 9, 15, 21 months of treatment. The illegal use of psychotropic-narcotics was checked through random urine-testing 1-2 times per patient per month.

In all five groups remarkable decrease of depression and anxiety was observed in comparison with the starting data. Before inclusion desomorphine and poly-drug users had the highest scores of depression and anxiety while buprenorphine users manifested the lowest rate. Improvement of figures was observed in all groups in three month period that have been continuing during 21 month of treatment process. Study revealed normalization of scores for both states in groups of heroine, desomorphine, methadone and buprenorphine users. The highest scores of depression and anxiety were observed in the group of poly-drug abusers and while depression rate hesitated in the range of clear “no-depression”, anxiety index still remained close to the clinical important threshold after 21 month of treat-

ment. Urine-testing on psychotropic-narcotic substances indicated remarkable decrease of illegal drug abuse in all studied groups in three month and although abuse of benzodiazepine drugs was highest in desomorphine and poly-drug abusers, the difference between groups was not statistically significant.

Although some disparities have been observed in dynamics of subjects with different spectrum of initial opioid substance use, including homemade desomorphine, there is no significant difference between groups and OST effectively supports to improve depression and anxiety indices, and dramatically decreases use of illegal psychotropic-narcotic drugs during treatment. However poly-drug users seems to be the most resistant to achieve stabilization and require more treatment time and targeted interventions.

Keywords: opioid substitution, desomorphine, “krokodile”, poly-drug use.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ОПИОИДНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ОПИОИДНЫХ ВЕЩЕСТВ

^{1,2}Тодадзе Х.Г., ²Мосия С.Д.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси, Грузия

Проведенные в Грузии исследования потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) указывают на тенденцию роста их потребления. Вероятное количество ПИН в 2009, 2012 и 2015 гг. составляло 40000, 45000 и 50000, соответственно. Начиная с советских времен, самыми распространенными наркотиками являются опиоиды. На черном рынке друг-друга сменяли опиум, героин, бупренорфин, кустарный раствор дезоморфина, известный как “крокодил”. Последний, содержащий высокое количество токсичных веществ, значительно повреждает организм, обладает высоким аддиктивным потенциалом и в связи с высокой частотой потребления, обуславливает большие риски распространения ВИЧ и гепатитов.

Целью исследования явилось изучение влияния опиоидозаместительной терапии среди потребителей различных опиоидов на тревожно-депрессивные состояния и потребление наркотических/психотропных средств без назначения врача.

Исследовано 104 опиоидозависимых пациента, разделенных на 5 групп, по типу наркотика, употребляемого ими в течении последних 6 месяцев перед началом лечения – потребители героина, дезоморфина, неле-

гального метадона, бупренорфина и употребляющие одновременно несколько веществ (полинаркомания с ведущим потреблением опиоидов). Депрессия (опросник депрессии Бека), тревожность (опросник тревожности Спилбергера), клиническая симптоматика, рискованное поведение и качество жизни оценивались перед включением в программу опиоидозаместительной терапии (ОЗТ) и спустя 3, 9, 15, 21 месяцев после начала лечения. Мониторинг нелегального потребления наркотических и психотропных веществ осуществлялся ежемесячным уринотестированием.

В результате ОЗТ во всех пяти группах зафиксировано значительное улучшение (по сравнению с начальными очками) показателей депрессии и тревожности. До начала лечения самый высокий уровень депрессии и тревожности отмечался среди потребителей дезоморфина, самый низкий – у потребителей бупренорфина. Улучшение происходило за первые 3 месяца после начала лечения, тенденция не менялась на протяжении 21 месяца. Показатели депрессии и тревожности вернулись к норме у потребителей героина, бупренорфина, дезоморфина и метадона. В группе полинаркоманов, где на всех этапах исследования, клинические индикаторы были наивысшими, показатель тревожности был на клинически значительной черте и после 21 месяца. Уринотестирование показало резкое снижение потребления наркотических и психотропных веществ (без назначения врача) во всех группах.

Исследование показало, что ОЗТ эффективна по отношению ко всем опиоидозависимым пациентам, вне зависимости от вида наркотиков, употребляемых ими до начала лечения, включая кустарный дезоморфин («крокодил»). Процесс стабилизации наиболее затруднен среди потребителей одновременно нескольких веществ, что указывает на необходимость более эффективных интервенций в этом контингенте.

რეზიუმე

ჩანაცვლებითი თერაპიის მიმდინარეობა სხვადასხვა სახის ოპიოიდების მომხმარებლებში

^{1,2}ხ. თოდაძე, ²ხ. მოსია

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ფსიქიკური ჯანმრთელობისა და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

საქართველოში ჩატარებული ნარკოტიკების ინექციურ მომხმარებელთა (ნიმ) რაოდენობის შეფასების კვლევები ნარკოტიკების მოხმარების მზარდ ტენდენციას მიუთითებს. ნიმ-თა სავარაუდო რაოდენობა 2009, 2012 და 2015 წლების მონაცემების თანახმად, 40000-დან 45000-მდე და შემდგომ, 50000-მდე გაიზარდა. საქართველოში,

საბჭოთა პერიოდიდან მოყოლებული, ყველაზე პროპულარული საინიექციო ნარკოტიკები ოპიოიდებია: შავ ბაზარზე ერთმანეთს ენაცვლებოდა ოპიუმი, ჰერონი, ბუპრენორფინი, დეზომორფინის კუსტარულად დამზადებული ხსნარი. ეს უკანასკნელი, ცნობილი “ნიანგის” სახელწოდებით, შეიცავს რა დიდი რაოდენობით ტოქსიკურ ნივთიერებებს, მნიშვნელოვნად აზიანებს ორგანიზმს, გააჩნია მაღალი ადიქტიური პოტენციალი და ხშირი მოხმარების გამო, ტიპურ ოპიოიდებთან შედარებით, უფრო მაღალ სარისკო ქცევას განაპირობებს აივ-ისა და ჰეპატიტების გავრცელების თვალსაზრისით.

კვლევის მიზანი იყო სხვადასხვა სახის ოპიოიდების მომხმარებლებში ოპიოიდური ჩანაცვლებითი თერაპიის (ონთ) ზეგავლენის შესწავლა შფოთვა-დეპრესიის სიმპტომებსა და ექიმის დანიშნულების გარეშე ნარკოტიკული/ფსიქოტროპული ნივთიერებების მოხმარებაზე.

გამოკვლეულ იყო ოპიოიდებზე დამოკიდებული 104 პაციენტი, რომლებიც მკურნალობამდე 6 თვის განმავლობაში, უპირატესად მოხმარებული ნარკოტიკის რაობის მიხედვით, დაყოფილი იყვნენ 5 ჯგუფად: ჰერონის, დეზომორფინის, არალეგალური მეთადონის, ბუპრენორფინისა და რამდენიმე ნივთიერების ერთდროულად მომხმარებლები (რნემ). დეპრესია (ბეკის დეპრესიის საკვლევი კითხვარი), შფოთვა (სპილბერგერის შფოთვის საკვლევი კითხვარი), კლინიკური სიმპტომატიკა, სარისკო ქცევა, ცხოვრების ხარისხი, ფასდებოდა ონთ პროგრამაში ჩართვის წინ და მკურნალობის დაწყებიდან 3, 9, 15, 21 თვის შემდეგ. ნარკოტიკული და ფსიქოტროპული ნივთიერებების არალეგალუ-

რი მოხმარების ვერიფიკაცია ხორციელდებოდა ყოველთვიური ურინოტესტირებით.

ონთ-ს პროცესში ხუთივე საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა დეპრესიისა და შფოთვის მაჩვენებლების საგრძნობი გაუმჯობესება საწყის ქულებთან შედარებით. მკურნალობის დაწყებამდე დეპრესიისა და შფოთვის ყველაზე მაღალი ციფრები აღინიშნებოდა დეზომორფინის მომხმარებლებსა და რნემ ჯგუფებში, ხოლო ყველაზე დაბალი – ბუპრენორფინის მომხმარებლებში. მაჩვენებლების გაუმჯობესება ხდებოდა პირველი 3 თვის განმავლობაში და ტენდენცია უცვლელი იყო 21 თვის მანძილზე. როგორც დეპრესიის, ისე შფოთვის მაჩვენებლები სრულად ნორმალისდა ჰერონის, დეზომორფინის, ბუპრენორფინისა და მეთადონის მომხმარებელთა ჯგუფებში, ხოლო რნემ ჯგუფში, სადაც ყველა ეტაპზე საკვლევი ინდიკატორები ყველაზე მაღალი იყო, 21 თვის შემდეგაც შფოთვის მაჩვენებელი კლინიკურად მნიშვნელოვან ზღვარს აღწევდა. ურინოტესტირებამ გამოავლინა ნარკოტიკული და ფსიქოტროპული ნივთიერებების ექიმის დანიშნულების გარეშე მოხმარების მკვეთრი კლება ყველა ჯგუფში.

მიღებული შედეგები მიუთითებენ, რომ ონთ ეფექტურია ოპიოიდებზე დამოკიდებულ პირებში, მიუხედავად მკურნალობამდე უპირატესად მოხმარებული ნარკოტიკის რაობისა, მათ შორის - ეფექტურია კუსტარულად დამზადებული დეზომორფინის მომხმარებლებშიც. სტაბილიზაცია ყველაზე რთულად მიიღწევა რამდენიმე ნივთიერების ერთდროულ მომხმარებლებში, რაც მიუთითებს მათთვის უფრო მიზანმიმართული და ხანგრძლივი ინტერვენციების საჭიროებაზე.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мамырбаев А.А., Умарова Г.А.

*Западно-Казахстанский государственный медицинский университет
им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан*

Здоровье можно рассматривать как одну из универсальных категорий, различные аспекты которой представляют интерес для разных наук. Если рассматривать здоровье в качестве экономической категории, следует считать его выражением экономических отношений, которые связаны с охраной и укреплением физического, психического и социального благополучия человека. В экономическом аспекте - это результат труда как

услугопроизводящей деятельности в здравоохранении. На данный момент вопросами здоровья занимаются не только медики, социологи, но и ученые-экономисты. Рассматривая здоровье не только с точки зрения медицины или социологии, но и с точки зрения экономики можно судить о возникновении нового направления в науке – “экономика здоровья”, которая рассматривает общественное и индивидуальное здоровье как один из

предикторов экономического роста, а следовательно, и устойчивого развития государства, которой необходимо управлять [13,21].

Целью некоторых исследований являлось изучение экономических потерь, т.е.убытков для государства вследствие заболеваемости и инвалидности населения. В работах обоснована необходимость изменений в подходе к организации оказания медицинской помощи, реформирования некоторых вопросов, а также усиления профилактической направленности в здравоохранении и межсекторального взаимодействия [21,23].

Решение проблемных вопросов здоровья населения является наиболее значимым и первостепенными во всем мире. Здоровье каждого человека в отдельности составляет здоровье всего населения, являясь определяющим фактором полноценности его существования и потенциала его возможностей. Уровень состояния здоровья населения определяет меру социально-экономического, культурного и индустриального развития страны.

Европейским региональным комитетом ВОЗ в 2012 г. утверждена политика "Здоровье-2020", в которой декларировано об основных ценностях и принципах в этом направлении, приводятся ключевые стратегии в отношении действий в интересах здоровья и благополучия населения. Настоящая политика предусматривает две стратегические задачи, в основе которых лежат принципы обеспечения социальной справедливости, гендерного равенства, соблюдения прав человека и улучшения стратегического руководства в интересах здоровья. Политика призвана стать инструментом для укрепления здоровья и благополучия населения и повышения уровня справедливости в отношении здоровья с учетом конкретных условий каждой страны и сложившихся в них политических и организационных обстоятельств. Это гибкое, «живое» руководство по вопросам политики и стратегии. Выполнение подобных задач в равной мере требует усилий как в политической, так и научной сфере, поэтому в политике "Здоровье-2020" огромное значение придается и политической приверженности и опыту экспертов, и участию гражданского общества. Будучи ориентированной на нахождение «решений», настоящая рамочная основа предлагает одновременно достижимые и практичные, и в то же время гибкие варианты политики, которые могут успешно осуществляться в изменяющихся условиях любой страны. В данной политике определены такие приоритетные области как инвестирование в здоровье на всех этапах жизни человека и расширение прав и возможностей граждан, укрепление ориентированных на человека систем здравоохранения, потенциала охраны общественного здоровья, а также готовности к чрезвычайным ситуациям, эпиднадзора и реагирования [9].

Казахстан также придерживается ключевых позиций политики ВОЗ "Здоровье-2020". Так, реализация Государственной программы развития здравоохранения "Денсаулык" основана на принципах, способствующих динамическому развитию социально-ориентированной национальной системы здравоохранения [6].

В стратегическом плане развития Республики Казахстан (РК) особое внимание уделяется вопросам здоровья граждан, что отражено в ряде нормативно-правовых документов. Основной целью данной программы является укрепление здоровья населения для обеспечения устойчивого социально-экономического развития страны [16-18,22].

Несмотря на проводимые мероприятия, имеется ряд проблемных вопросов, негативно сказывающихся на здоровье населения РК. Так, по данным министерства здравоохранения и социального развития РК, ожидаемая продолжительность жизни казахстанцев почти на 10 лет меньше, чем в странах членах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), смертность мужчин трудоспособного возраста выше, чем у женщин. В структуре общей смертности первое место занимают болезни системы кровообращения (22,3%), на втором месте смертность от злокачественных новообразований (12,1%), из них 16,9% составляет рак легких [6].

По анализу текущей ситуации в стране в санитарно-эпидемиологическую службу внедрена система прогнозирования и система оценки рисков, однако не определена концепция дальнейшего развития и совершенствования системы оценки рисков, которая предполагает создание научно-обоснованной оценки негативного воздействия факторов окружающей среды на состояние здоровья населения, и связанных с этим потенциальных медико-биологических и экономических последствий [6].

Вопросы здоровья тесно связаны с экологической обстановкой в стране. Согласно данным декларации по окружающей среде и охране здоровья, принятой в 2010 году на пятой министерской конференции ВОЗ, с целью решения важнейших проблем в области окружающей среды и здоровья определены направления работы по решению ряда проблем, в частности, связанных с рисками для здоровья детей и других уязвимых групп, вызванных влиянием неблагоприятных условий окружающей среды, жизни, труда и присутствием стойких загрязнителей, биоаккумулируемых вредных веществ, эндокринных разрушителей в окружающей среде. Указывается на необходимость наращивания усилий по совершенствованию и внедрению законов в области охраны здоровья и окружающей среды, разработке стандартного и рационального подхода к использованию методов биомониторинга человека с

целью реализации научно обоснованных мер охраны здоровья населения и окружающей среды [19].

Согласно литературным данным [12,14,24,36], динамика основных экологических показателей указывает на увеличение негативного воздействия на окружающую среду. Ухудшение состояния окружающей среды отражается на качестве жизни: увеличилось количество экологически обусловленных заболеваний, наблюдается высокий уровень смертности, что, в свою очередь, диктует необходимость изыскания новых подходов к разработке и реализации политики на региональном уровне. В связи с этим, мониторинг в сфере состояния здоровья и демографической ситуации является актуальным, так как дает возможность на его основе регулировать социо-эколого-экономические процессы в регионе.

Во многих странах проводятся исследования по изучению показателей, характеризующих уровень качества жизни и состояние здоровья населения [4,20,32,38].

Изучая различные причины, оказывающие то или иное влияние на состояние здоровья, ученые ищут пути совершенствования системы здравоохранения. Так, в исследовании D. Feeny [28], сравнивая состояние здоровья населения США и Канады, в связи с наличием множества схожих моментов между странами, выявлены потенциально значимые различия в социальном и экономическом неравенстве, организации и доступности медицинской помощи. По результатам исследования установлено, что качественные показатели и средняя продолжительность жизни в Канаде выше, чем в США. К факторам, определяющим результаты, можно отнести разницу в доступности медицинского обслуживания по продолжительности жизни (всеобщее медицинское страхование) и более низкий уровень социального и экономического неравенства, особенно среди пожилых людей.

В зарубежной литературе имеются исследования, касающиеся изучения показателей глобального здоровья. В работе В. Sartorius и К. Sartorius [39] изучался коэффициент младенческой смертности 192 стран мира за период 1990-2011 гг. как наиболее значимый показатель здоровья населения. В результате были определены страны с высоким уровнем риска. Данные необходимо использовать для принятия надлежащих мер с целью эффективного снижения уровня материнской и младенческой смертности. В исследовании Newton J.N. и соавт. [37] проводилась оценка состояния здоровья населения за период 1990-2013 гг. в Великобритании и еще 18 странах мира, в частности, Австралии, Канаде, Норвегии. Изучались демографические показатели, заболеваемость и ее распространенность, инвалидизация населения, причины смертности и травматизма.

В настоящий момент серьезной проблемой в мире является заболеваемость злокачественными новообразованиями. Несмотря на значительные успехи в развитии технологий диагностирования и лечения, онкопатология является актуальной и сложной проблемой во многих странах. Многие исследования посвящены изучению вопросов онкозаболеваемости. В Западной Австралии изучалась частота и количество госпитализаций за двадцатилетний период времени. По результатам работы отмечается рост расходов системы здравоохранения на уровне стационарной медицинской помощи, что требует использования более высоких и эффективных ресурсов [31,33,35].

В Казахстане отмечается устойчивое повышение показателей онкозаболеваемости и смертности от них. В этой связи повышается и инвалидизация населения с развитием необратимой утраты трудоспособности, что, в свою очередь, приводит к экономическим потерям, связанным с дорогостоящим стационарным лечением, реабилитационными мероприятиями [15].

Немаловажными являются вопросы инвалидности населения. По данным вице-министра здравоохранения и социального развития РК, в стране отмечается тенденция роста количества инвалидов. Численность инвалидов в стране составляет порядка 626 тысяч. Первой причиной инвалидизации населения являются болезни системы кровообращения, второй - рождение детей с психоневрологическими патологиями, третьей - профессиональные заболевания. По тем же данным, численность инвалидов составляет 3,7% от общей численности населения. Сравнивая с данными Евростата по показателям в странах Европы, который составляет 10% от общей численности населения, показатель в Казахстане меньше, чем в Евросоюзе [7,8].

Согласно литературным данным [26,29], множество исследований посвящены изучению вопросов распространенности инвалидности среди населения. Целью исследования Marella M. [34] являлась оценка распространенности инвалидности и сопряженных с ней факторов риска среди взрослых в возрасте от 18 лет и старше в районе Богра (Бангладеш). Результаты исследования выявили, что самая высокая распространенность функциональных ограничений у людей с низким социально-экономическим статусом связана, в первую очередь, с психологическими заболеваниями, а затем с патологией со стороны органов зрения. Исследование выявило необходимость продвижения программ в области здравоохранения, благосостояния и реабилитации, а также политики, специально ориентированной на пожилых людей, женщин, безработных и социально необеспеченных лиц в Бангладеш. В США, изучая вопросы качества жизни инвалидов, включающие степень самостоятельности, мобильности, самообслу-

живания, находят новые возможности удовлетворения потребности людей с ограниченными возможностями [27]. Целью исследования работы Китаниной К.Ю. [11] является многофакторный анализ первичной инвалидности взрослого населения. По результатам ее исследования количество впервые признанных инвалидами взрослых жителей Тульской области за 2000-2011 гг. среди лиц трудоспособного возраста составило 42,8%, среди лиц пенсионного возраста - 57,2%, впервые установлена инвалидность у 53,2% женщин и 46,8% мужчин. Наиболее многочисленной группой инвалидности, устанавливаемой при первичном освидетельствовании, является вторая (53,4%). III группа инвалидности установлена у 33,9% освидетельствованных и I группа - 12,7%.

В исследовании А.Р. Hosseinpoor [30] изучается распространенность инвалидности среди пожилых людей в странах с низким и средним уровнем дохода.

Учеными проводились работы по исследованию патологии определенных органов и систем с последующей инвалидизацией. К примеру, в Бразилии изучалась распространенность острого нарушения мозгового кровообращения и развитие инвалидности. По данным результатов исследования инвалидность была установлена у 29,5% мужчин и 21,5% женщин, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Показатель напрямую зависел от возраста, уровня образования, места проживания [25].

В работе Smith A.K. и соавт. [40] описывается стойкая утрата трудоспособности после травматизма.

В работе Алиевой Л.М. [1] одной из задач ставится расчет экономического ущерба от первичного выхода на инвалидность взрослого населения в Республике Дагестан. Затраты на оказание медицинской помощи инвалидам за год складывались из расходов на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, на оказание скорой медицинской помощи, на стационарное и санаторно-курортное лечение. Помимо затрат на медицинское и социальное обеспечение граждан, также необходимо учитывать потери общества от произведенной продукции гражданами, прервавшими трудовую деятельность в связи с выходом на инвалидность. По представленным результатам общий экономический ущерб, связанный с преждевременным выходом на инвалидность по причине болезней системы кровообращения, занимающих первое место в структуре, за 1 год составили 223 935 308 рублей, в том числе расходы на медицинские мероприятия - 52 084 554 рублей (23,3%), затраты на социальное обеспечение инвалидов - 65 889 794 рублей (29,4%), стоимость произведенной продукции - 105 960 960 рублей (47,3%). Особое внимание следует обратить, на тот факт, что затраты общества на материальное содержание инвалидов и

потери государства за счет произведенной продукции в 3,3 раза больше, чем расходы на поддержание здоровья инвалидов.

Авторы множества исследований [2,3,5,10], рассматривая современную медико-демографическую ситуацию в России, указывают на необходимость переориентации политики государства на улучшение здоровья популяции в целом и обеспечение первичной профилактики болезней, которая дает не только медицинский, но и социально-экономический эффект, на который нельзя рассчитывать, вкладывая средства исключительно в совершенствование современных методов диагностики и лечения тяжелых заболеваний.

Таким образом, изучение вопросов заболеваемости и инвалидности диктует необходимость принятия своевременных управленческих решений. В связи с тем, что многие хронические заболевания взрослых начинаются в детском и подростковом возрасте, охрана здоровья подрастающего поколения является одной из приоритетных задач. Это требует создания долгосрочных профилактических программ, направленных на сохранение и укрепление здоровья подростков и взрослых. Так как, согласно литературным данным, в числе первых причин инвалидности стоят болезни системы кровообращения, вложение средств в развитие кардиологической службы, направленных на раннюю диагностику, качественную и эффективную диспансеризацию и лечение больных с сердечно-сосудистой патологией обеспечит не только продление трудоспособности больных, но и существенную экономию финансовых ресурсов общества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Л.М. Медико-социальные и экономические аспекты первичной инвалидности взрослого населения в республике Дагестан. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 2008; 25-26.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., Косова С.А., Бондарь В.И., Волков И.М. Заболеваемость детского населения России (итоги комплексного медико-статистического исследования). Здоровоохранение Российской Федерации 2012; 5: 21-23.
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Иванова А.А., Терлецкая Р.Н., Косова С.А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации. Российский педиатрический журнал 2012; 6: 4-6.
4. Бекмухамбетов Е.Ж., Мамырбаев А.А., Джаркенов Т.А. Актуальные проблемы сохранения репродуктивного здоровья населения Республики Казахстан. Астана медициналык журналы 2013; 4: 44-46.
5. Ветеркова З.А., Ветеркова З.А., Евстифеева Г.Ю. Основы профилактики заболеваний, связанных с

- экологическими, техногенными, социально-экономическими рисками (обзор международного опыта). Журнал. Интеллект. Инновации. Инвестиции 2011; 2: 241-243.
6. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы.
7. Жакеев М. В Казахстане растет количество инвалидов. <http://www.inform.kz/rus/article/2723502>. Дата обращения 06.04.2016г.
8. Жакеев М. Инвалидами чаще всего становятся из-за болезней системы кровообращения. Минздрав РК <http://www.inform.kz/rus/article/2739172>. Дата обращения 06.04.2016.
9. Здоровье-2020 – основы европейской политики и стратегия для XXI века (2013) http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf?ua=1.
10. Кабакова Т.А., Чернов П.Н., Букин А.В. Национальный приоритет «здоровье» и демографическая ситуация. Научный журнал Успехи современного естествознания 2007; 10: 6-7.
11. Китанина К.Ю. Многофакторный анализ первичной инвалидности взрослого населения Тульской области. Автореф. дис... канд. мед. наук. Тула: 2012; 21-22.
12. Магомета С.Д. Факторы окружающей среды и состояние здоровья населения. Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена 2011; 141: 104-112.
13. Окрепилов В.В. Развитие экономики здоровья для повышения качества жизни. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз 2012; 5(23): 33-34.
14. Онищенко Г.Г., Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Ярушин С.В. Актуальные проблемы управления состоянием окружающей среды и здоровьем населения. Уральский медицинский журнал 2008; 11(51): 4-6.
15. Оспаналиева М.С., Дубицкий А.А., Магзумова Р.З. Динамика развития злокачественных новообразований в Республике Казахстан в 2004- 2012 г. Астана медициналық журналы 2014; 1: 121-124.
16. Послание Президента Республики Казахстан Н. Назарбаева народу Казахстана от 14 декабря 2012 года «Стратегия «Казахстан-2050»: новый политический курс состоявшегося государства».
17. Послание Президента Республики Казахстан Н. Назарбаева народу Казахстана от 11 ноября 2014 года «Нұрлыжол – путь в будущее».
18. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РК от 29 декабря 2015 года №1072 «О внесении изменения в приказ Министерства здравоохранения и социального развития РК от 5 декабря 2014 года №299 О Стратегическом плане Министерства здравоохранения и социального развития РК на 2014-2018 годы».
19. Пятая министерская конференция по окружающей среде и охране здоровья, Парма, Италия, 10–12 марта 2010 г. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file
20. Ризванова М.А. Состояние здоровья населения как индикатор социально-демографической безопасности. Экономика региона 2008; 4: 92-94.
21. Самутин К.А. Здоровье населения как составной элемент экономической политики государства. Российское предпринимательство 2012;11(209): - С. 131-136.
22. Указ Президента Республики Казахстан от 1 февраля 2010 года №922 «О Стратегическом плане развития Республики Казахстан до 2020 года».
23. Ушаков А.А., Салдан И.П., Голева О.И., Карпова Т.Н. Оценка потерь, связанных с фактической заболеваемостью населения региона: экономический аспект (на примере Алтайского края). Анализ риска здоровью 2013;2-9: 73-76.
24. Юзбеков А.К. Мониторинг демографических процессов и состояния здоровья населения как основа повышения качества жизни в регионе. Вестник Московского государственного гуманитарно-экономического института 2014; 1(17): 19-20.
25. Bensenor I.M., Goulart A.C., Szwarcwald C.L., Vieira M.L., Malta D.C., Lotufo P.A. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey-2013. Arq Neuropsiquiatr. 2015 Sep; 73(9): 746-50.
26. Burstei R. Estimating distributions of health state severity for the global burden of disease study. Fleming T., Haagsma J., Salomon J.A., Vos T., Murray Ch.JL. Population Health Metrics 2015; 13(31): 1-19.
27. Courtney-Long E.A., Carroll D.D., Zhang Q.C., Stevens A.C., Griffin-Blake S., Armour B.S., Campbell V.A. Prevalence of Disability and Disability Type Among Adults-United States, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Jul 31; 64(29): 777-83.
28. Feeny D., Kaplan M.S., Hugué N., McFarland B.H. Comparing population health in the United States and Canada. Population Health Metrics 2010; 8(8): 1-11.
29. Haagsma J.A., Maertens de Noordhout Ch., Polinder S., Vos Th., Havelaar A.H. Assessing disability weights based on the responses of 30,660 people from four European countries. Population Health Metrics 2015; 13(10): 1-15.
30. Hosseinpour, A.R. Bergen N., Kostanjsek N. Socio-demographic patterns of disability among older adult populations of low-income and middle-income countries: results from World Health Survey. Public Health 2015; 13(31): 1-10.
31. Huynh S., Euler-Chelpin My von, Raaschou-Nielsen O., Hertel O., Tjønneland A., Lyng E., Vejborg I., Andersen Z.J. Long-term exposure to air pollution and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. Environmental Health 2015; 14(31): 1-7.
32. Gass K. Associations between ambient air pollutant mixtures and pediatric asthma emergency department visits in three cities: a classification and regression tree approach. Klein M., Sarnat S.E., Winquist A., Darrow L.A. Environmental Health 2015; 14(58): 2-14.

33. Josyula S., Lin J., Xue X., Rothman N., Lan Q., Rohan Th.E., Hosgood H.D. Household air pollution and cancers other than lung: a meta-analysis. *Environmental Health* 2015; 14(24): 1-11.
34. Marella M., Huq N.L., Devine A., Baker S.M., Quaiyum M.A., Keeffe J.E. Prevalence and correlates of disability in Bogra district of Bangladesh using the rapid assessment of disability survey. *BMC Public Health*. 2015;15: 867.
35. Maxwell S. The increase in cancer prevalence and hospital burden in Western Australia, 1992–2011. O’Leary P., Slevin T., Moorin R. *Population Health Metrics* 2014; 12(33): 1-10.
36. Mohammadfam I. Gebraeil Nasl Saraji, Ali Kianfar, Shahram. Developing the health, safety and environment excellence instrument. *Iranian Journal of Environmental Health Sciences & Engineering* 2013; 10(7): 1-4.
37. Newton J.N., Briggs A.D., Murray C.J. Changes in health in England, with analysis by English regions and areas of deprivation, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(10010):2257-74.
38. Remy L.L., Clay T. Longitudinal analysis of health outcomes after exposure to toxics, Willits California, 1991–2012: application of the cohort-period (cross-sequential) design. *Environmental Health* 2014; 13(88): 2-11.
39. Sartorius B.K.D., Sartorius K. Global infant mortality trends and attributable determinants – an ecological study using data from 192 countries for the period 1990–2011. *Population Health Metrics* 2014; 12(29): 1-15.
40. Smith AK, Cenzer IS, John Boscardin W, Ritchie CS, Wallhagen ML, Covinsky KE. Increase in Disability Prevalence Before Hip Fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(10):2029-35.

SUMMARY

MODERN ISSUES OF PUBLIC HEALTH:THE REVIEW

Mamyrbayev A., Umarova G.

West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan

The purpose of this review is the study of literature for the development of effective public health programs. The overall health of the population depends on complex of social and biological factors of the environment, which is measured by demographic indices, physical development, morbidity, disability and socioeconomic characteristics. Key health data, socioeconomic and demographic statistics of the region are presented. The complex tools necessary to answer the public health requirements of residents in a certain area are recommended. Monitoring of health and demographic situation is urgent, because it makes it

possible to adjust the basis of social, ecological and economic processes in the given area.

Keywords: public health programs, health, disability, mortality, demographic situation, monitoring, socioeconomic characteristics.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мамырбаев А.А., Умарова Г.А.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Целью обзора является изучение литературы для выработки эффективных программ управления общественным здоровьем. Обозначена актуальность тематики. Здоровье населения в целом зависит от комплекса социальных и биологических факторов окружающей среды, что оценивается медико-демографическими и социологическими показателями. Представлены данные о состоянии здоровья, физическом развитии, заболеваемости, инвалидности, а также социально-экономические и демографические показатели конкретного региона. Отмечено, что для мониторинга в сфере состояния здоровья и демографической ситуации на национальном уровне большое значение имеет сбор и распространение точных репрезентативных данных, так как это дает возможность регулировать социо-эколого-экономические процессы в данном регионе.

რეზიუმე

საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მდგომარეობის თანამედროვე ასპექტები (ლიტერატურის მიმოხილვა)

ა. მამირბაევი, გ. უმაროვი

მარატ ოსპანოვის სახ. დასავლეთ-ყაზახეთის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთი

სტატიაში მოცემულია თანამედროვე სამეცნიერო ლიტერატურული წყაროების მიმოხილვა საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ. მოყვანილია დაავადების, მისი გავრცელების და ინვალიდობის მონაცემები. მოსახლეობის ჯანმრთელობა განიხილება სხვადასხვა, მათ შორის სოციალური, ეკონომიკური და დემოგრაფიული პოზიციიდან.

თანამედროვე მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურული წყაროების გაანალიზების შედეგად ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა იმის შესახებ, რომ თანამედროვე პირობებში ჯანმრთელობა უნდა განიხილებოდეს, როგორც ერთ-ერთი უნივერსალური კატეგორია, რომლის ასპექტები

დიდ ინტერესს წარმოადგენს სხვადასხვა მეცნიერებებისათვის. ჯანმრთელობის მდგომარეობის სფეროში მონიტორინგის ჩატარება მეტად აქტუალურია, ვინაიდან საშუალებას იძლევა განხორციელდეს სოციალური, ეკოლოგიური და ეკონომიკური პროცესების რეალიზება.

TOWARDS LEARNER-CENTRED MEDICAL CURRICULUM: QUALITATIVE FOCUS GROUP STUDY OF INDIVIDUAL PREFERENCES DEPENDING ON VERBAL ENVIRONMENT

Bukeyeva A., Riklefs V., Riklefs I., Tashkenbayeva V., Kassatova A.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

The modern trend in medical education is the development of learner-centred curriculum to create sufficient learning opportunities for all the students. However, it is still not clear which factors of educational environment or learners' personality play the most important role for the efficiency of the educational programme. Dolmans et al. [3] suggest that insufficient opportunities for independent examination of patients, lack of supervision and feedback, and poor organisation of clinical training can adversely affect student clinical learning. Nevertheless, the exact extent of their influence on academic performance of students is remaining unexplained. Artino et al. [2] revealed the lack of self-regulation strategies in low-performing students. However, they did not connect their findings to the factors of educational environment, and the indicator of academic performance was the result of examination in a single course. Stegers-Jager et al. [9] developed a model of academic performance of medical students, according to which deep learning strategies were only effective in combination with participation in different learning activities and efficient resource management. However, they took into account only academic performance of Year 1 students. Another qualitative study [10] revealed that high-achieving students demonstrate better reflective and metacognitive skills than re-sitting students. However, as stated by the authors further research is required to identify the curricular interventions that would stimulate reflective thinking of students in the most efficient way.

Generally, the authors agree that the efficient educational program should stimulate metacognitive skills of students and motivate them to use deep learning strategies. However, it is only possible if all the students can enjoy equal learning opportunities. Huhn et al. [7] found that international medical students in Germany have generally lower examination scores than German students, and students from European countries were more successful compared to students from

non-EU countries. Analysing the reasons for such findings the same authors come to conclusions that the majority of medical schools do not provide enough support to its international students other than helping with language skills [6]. At the same time, the international students themselves would like their medical schools to help them also with acculturation, a deeper mutual understanding and social integration [5]. International medical graduates in the UK [11], the learning needs of which significantly differed from national graduates, expressed the similar concerns. The study of medical school admission criteria in Netherlands [8] also revealed ethnic and social disparities favouring Dutch applicants before ethnic minorities, especially by academic criteria.

The literature sources are rather scarce on the problem of teaching the same content in multiple languages and to students coming from different social backgrounds, especially in the countries with multiple national languages. The medical schools just assume that language of instruction and social backgrounds of learners should be of no difference, since the admission criteria is the same for everybody. However, our own previous research [1,4] confirmed the preference of medical students to divergent (feel and watch) instead of convergent (think and do) learning, especially for the cohorts of students coming from rural areas and studying in Kazakh, the national language of Kazakhstan, but not widely used elsewhere in the world. The divergent learning in medical education is known to be less efficient compared to convergent learning, and is not associated with the use of deep-learning strategies and metacognitive skills.

Summarising the literature data, we may say that there is a strong evidence for the efficiency of learner-centred curriculum favouring the use of metacognition and self-learning. There is also a strong indication that ethnocultural and verbal environment may play a role in learners' ability

to utilise the most effective learning strategies. However, it is still not clear from literature what personal characteristics of learners in multilingual environment relate to academic success and how medical schools can help their students in difficulty to stimulate creative thinking.

The present study aims to analyse the individual learning preferences of medical students depending on the verbal environment of their studies and develop some recommendations on how to make the curriculum more student-centred and efficient. The study uses qualitative focus group methodology to understand students' opinion on how educational environment influences the efficiency of medical school curriculum.

Material and methods. We organized 15 focus groups (7 Kazakh- and 8 Russian-speaking groups) in Karaganda State Medical University in 2012 and 2014. Each group consisted of eight first- to fifth-year students studying General Medicine selected through random sampling. The student groups instructed in Kazakh included predominantly ethnic Kazakhs. The groups instructed in Russian included different ethnic groups: Kazakh (20 students), Russian (22 students), Uzbek (6 students), Tartars (5 students), Ukrainians (6 students), German (5 students). Kazakh students are generally fluent in both Kazakh and Russian. Students of other ethnic groups instructed in Russian are fluent only in Russian, although many of them understand Kazakh as well. We ran focus groups in the language of instruction. University staff members, who were not involved directly into the educational process and were not acquainted with the participants, moderated the focus groups. All focus-group discussions were transcribed and transcripts in one language were merged together.

The focus-group transcripts were analysed using semi-automatic thematic analysis. In its first stage, the transcripts were subject to SEO (search engine optimization) using free online service "Advego" (<http://advego.ru/text/seo/>) to identify the main keywords used by participants in focus-group discussions. For transcripts in Russian, the service could also group different semantic forms of the same keyword into one category, while for Kazakh transcripts that was done manually using the frequency table of keywords. The free online service "Wordle" (<http://www.wordle.net/>) was used to create the word clouds. The context of keywords was analysed using the free online service "WordTree" (<http://www.jasondavies.com/wordtree/>) allowing to present transcripts in the form of word trees.

In our research, we analysed approximately 150 most frequently used words from Kazakh and Russian transcripts, mentioned by participants at least 7 times each. As a result, we had 144 unique words from Russian and 151 words from Kazakh transcripts.

Results and their discussion. Before analysing the content of focus-groups transcripts, we checked whether any differences existed in the use of words between students instructed in Russian and Kazakh to confirm our initial hypothesis of dissimilar educational preferences of students in different verbal environments (Fig. 1). Roughly, only half of words is common for both Russian-speaking and Kazakh-speaking students. At this, in absolute numbers, Kazakh students use more frequently their original words than Russian students and this difference is statistically significant ($\chi^2=21.101$; $p<0.0001$).

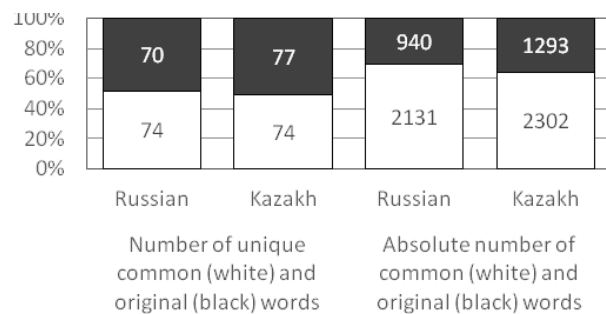


Fig. 1. Differences in word use during focus groups in students instructed in Kazakh and in Russian

Comparing the word clouds of transcripts in two languages (Fig. 2), we see which topics differ the most. Kazakh students addressed greater variety of topics which is seen in more equal distribution of word frequencies compared to Russian students. One of the prominent difference is much greater frequency of word "language" and presence of such words as "Kazakh", "Russian" and "English" in Kazakh transcripts. Initial visual comparison of word clouds without detailed analysis of transcript contents revealed the following: the most prominent word in Russian transcripts is "year" using which students share their educational experiences throughout various years of study; Kazakh transcripts do not have a single prominent word; the next most prominent word cluster is "teacher-student-need" in Russian transcripts and "discipline-need- student-year-speak" in Kazakh transcripts. The Russian transcripts display the prominence of such words as "lecture", "practice", "theory", "session", "person", "patient", while Kazakh transcripts favour such words as "well", "study", "university", "practice", "book", "know".

Common words with the other language are in black. Original words for the language are in grey. The word size corresponds to its frequency.

Given the high frequency of the use of the word "teacher" for the Russian-speaking respondents, this subject is an important issue. The students said that it was vital for the teachers to explain the subject and/or demonstrate skills, attend history-taking sessions and guide students in choosing the appropriate learning method: "The teacher explained the main issue and gave the directions". The success of

a lesson, the students believe, depends on the teacher's ability to establish a contact with the audience. More often than not, the word "teacher" is used within the positive context of evaluation of students' knowledge, abilities and skills. However, some students give negative feedback as well, like, for example: "The teacher queried us and gave us grades using his own unknown criteria", "The teacher just clones the grades". Some teachers, who are supposed to use the methods of active learning, use "the same old" traditional methods instead.

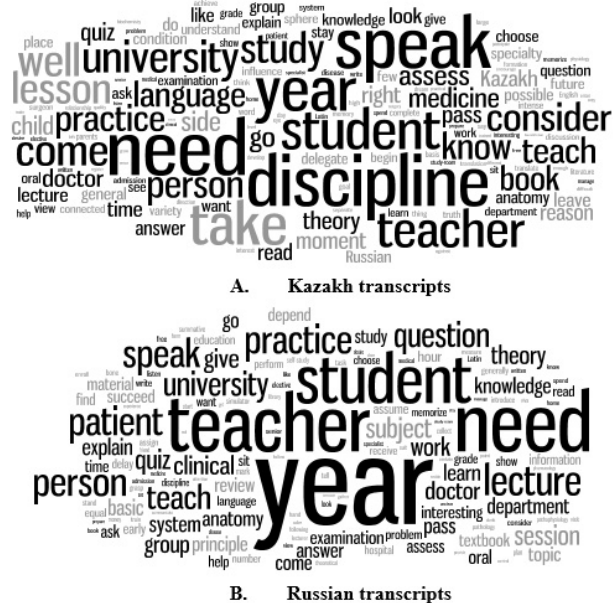


Fig. 2. Word cloud from transcripts

In the Kazakh-speaking groups, the word "teacher" occurred less frequently, though the students indicated similar issues. However, these groups tend to be more personality-oriented and more dependent on teacher-student personal relations rather than educational planning and design: "There should be some personal affinity between the student and the teacher – they will be future colleagues, anyway".

The word "student" occurred equally frequently in both language groups. While the Russian-speaking students believe that success in learning is largely shaped by students' own attitude ("The main problem is the student by himself"), the Kazakh student groups demonstrate nearly zero mention of students' involvement into the educational process or the role of their personal attitude towards the importance of learning. They tend to blame either educational programme or the teacher for the insufficient learning experiences.

As the respondents evaluated the desired learning activities, they used the words such as "lecture", "lesson", "session". The students unanimously said that the lectures had to be problem-based rather than just informative, and that in-lecture feedback was necessary ("interactive lec-

tures presenting different clinical situations"). Attending lectures should not be mandatory and the teachers should motivate students to attend them by increasing the usefulness of lectures. The efficiency of learning, by the opinion of majority of students instructed in Russian, depend on the students' own commitments to study. Some students argue that active learning methods could also be beneficial, since "the lessons in form of TBL, PBL and CBL are more interesting". Students from Kazakh groups believe that educational programme should include some new technology of learning instead of "old methods", but they do not recognise the importance of internal motivation of students themselves. When asked to give an example of some new educational technology, the Kazakh students mentioned "case-based studies".

Both language groups rather frequently use the word "speak", even though Kazakh groups use it more extensively. Most often, it is used to refer to either students speaking ("I can speak on what I know, if I don't know something, other students will speak about that") or the teacher speaking ("The teacher spoke personally to each student on his/her progress"). Kazakh students also use this word regarding their relatives or parents telling about external motivation for their studies: "My mother spoke to me on her desire for me to be a doctor". In some less frequent cases, the students of both groups refer to importance of developing communication skills using the word "speak": "If you don't learn how to speak to the patient, how will you be able to diagnose?"

The word "practice" occurred equally regularly in both groups regardless of language, in which they were taught, so the students were intensely interested in learning practical skills. They believed that clinical education helps them to "see their own problems" and raise responsibility towards patients: "It gives us more opportunities to remember and practice what you learned in theory". However, the students also confessed that they were not trained well enough to carry out clinical duties properly. The last-year student told, she "needs a lot more time for clinical practice to be able to work independently as the doctor". Generally, the students shared an opinion that they should be given more time to practice and to start clinical activities from their first year in medical school.

The students' clinical activity and their relationships with patients are reflected in the word "patient". The Russian-speaking respondents associated this word also with simulated patients. The problem of bedside teaching was never discussed actively and usually was confined to the descriptions of history-taking processes and timid interaction with patients due to the lack of experience: "I kind of know what to do with the patient, since I learned it all in theory, but actually I can't do it". The Kazakh-speaking respondents hardly mentioned this subject at all.

As the students assess their level of knowledge and other issues related to cognitive processes they use the words

“know”, “learn”, “study”. The students understand that the knowledge is vital for a good doctor: “If you have knowledge, you will know what happened to the patient and what kind of disease he/she has”. For Russian students, obtaining the knowledge is more about their own individual characteristics and motivation, than about teachers’ professionalism. Lack of knowledge is explained by different pretexts like unwillingness to learn, bad memory and inability to comprehend information without the teacher’s explanation. Retrospectively, the respondents realise that the material they have learned in their early years of study could be now applied to practice, and they wished to appreciate it earlier. The Kazakh-speaking groups said that the main causes of poor knowledge were the difficulties of studying at the university and “bulky” training materials.

As for the respondents’ view on assessment practices, they definitely preferred a broader use of oral examinations, since they have such advantages as “helping students to build communication skills for further interaction with patients”, “developing the logical thinking”, “developing the speaking abilities of a person”. At the same time, the students intuitively realise the high degree of subjectivity of such an assessment and tell that multiple-choice questions are more objective. However, some students express strong opinion that “MCQs could be learned to pass the examination, but there still be nothing to be remembered”.

Kazakh respondents also complain about the poor quality of some textbooks, and lack of information in Kazakh that impedes their learning. However, they do say that usually the good material could be found in either Russian or English, even though they are not always using this possibility.

The Kazakh-speaking focus group respondents used a more global approach in discussing factors of educational environment. A study of phrases featuring transcripts, in which the terms “profession”, “health care”, “university” occurred frequently, demonstrated that it was not only learning issues that mattered to students, but also the choice of medical profession and the University. The respondents admit that healthcare is an extremely complex subject, which require great responsibility, but they have gone for it out of desire to help other people, realise their childhood dreams, follow their parents’ recommendations, tread in the steps of a loved one, etc. The choice of the University depends on its reputation, ranking and quality of tuition.

During the focus-group study, the students were asked to describe what the phrase “ideal medical school” meant to them. Both language groups gave similar definitions. Students would draw parallels with the renowned foreign medical schools and refer to their optimal organization, though they believe that any medical school has to retain its own national characteristics, which would make it recognisable.

At the end of the study, respondents assessed the focus-group method of discussing for potential to make decisions

to optimise the educational process. They concluded that holding this type of research was necessary, and working in focus groups could teach them to relax and reflect on the educational process in which they were directly involved.

Conclusion. There is a strong evidence in medical education literature that the learner-centred curriculum favouring the use of metacognition and self-learning is very proficient. However, ethnocultural and verbal environment may undermine learners’ ability to utilise the learning strategies, leading to inefficient learning. This study aimed to investigate the personal preferences of learners in multilingual educational environment prompting the most efficient learning. The study uses qualitative focus group methodology to understand students’ opinion on how educational environment influences the efficiency of medical school curriculum.

The results of the focus group study demonstrated that the medical students actively lobby educational reforms; favour the implementation of new ways of organizing teaching and learning; advocate the active learning which stimulates self-learning and metacognition; want the assessment methods to drive learning.

Nevertheless, the educational preferences of students differ depending on the verbal environment. The word clouds of focus-group transcripts in Kazakh and Russian share only half the words. The other half differs. We also see that Kazakh students address greater variety of topics, and tend to discuss more the topics, which are of unique interest to them, while Russian students prefer to discuss the common topics. Some of those ‘unique’ topics for Kazakh students are language issues – not all the information is accessible in Kazakh, and they have to refer to Russian or English sources. At the same time, they prefer not to do so, unless the instructors explicitly tell them. This could lead to insufficiencies in learning. The other ‘unique’ topic is the prevalence of external motivation in choosing medical profession among Kazakh students (“My parents would like me to be a doctor”), which could also potentially lead to undermined learning, if this issue is not addressed well.

Interestingly enough, Russian students are more interested in the process of education and rather often use the terms such as “teacher”, “theory”, “practice”, “lecture”, etc. discussing the ways of improving educational interventions and their communication with the teacher. Kazakh students are worrying more about adequate results of their studies using such words as “study”, “well”, “know”, “discipline”, “doctor” and do not give a lot of positive input on how to improve their learning. They also tend to link their individual failures in learning to the poor educational programme, the lack of professionalism in teachers and insufficient information in textbooks. The Russian students, however, associate their learning problems with the lack of self-motivation and poor background knowledge. In their view, the teachers face a responsibility to not only provide

the learning materials, but also to encourage students to seek knowledge individually.

Steps must be taken to improve assessment methods and ensure their adequacy based on the students' opinion, as well as to improve clinical practice in real health care setting. Curriculum should focus on successful acquisition of a broad spectrum of practical skills and clinical training should be optimised for all years of study. The appropriate linguistic training of teachers and students is also needed to satisfy their need in getting the latest information in such internationally recognised languages as English and Russian.

In our opinion, the results of the study are transferrable to other educational settings with either multilingual teaching or large intake of international students. The language of instruction itself does not influence the curriculum outcomes for students, but rather their ability to fulfil educational requirements. In our setting, Kazakh students study in their own country and in their native language, but face the problems that usually are common for international students in a foreign country. Studying in medical school for them is like entering the foreign world of Medicine, the spoken and written language of which is very different from their native language. They have to function in the environment of scarce resources and survive the learning process, rather than feel themselves home. Implementing student-centred medical curriculum with high requirements for self-learning and use of metacognitive skills will not work for such students until special measures are taken to insure their compliance to the educational program.

The limitations of the study are seen in the fact that only students gave their opinions on the efficiency of educational programme. It could be beneficial to listen to the opinions of teachers and administration of medical school, especially if those people teach or observe the teaching of students in both languages. The study also did not focus on possible interventions to overcome some of the barriers in implementing student-centred curriculum mentioned by the students.

REFERENCES

1. Досмагамбетова Р.С., Риклефс В.П., Риклефс И.М., Муратова А.З., Букеева А.С., Касатова А.М., Калиева Ш.С. Индивидуальный стиль обучения в повышении эффективности освоения образовательной программы в высшей медицинской школе. Вестник СурГУ. Медицина. 2014; 2 (20): 5-9.
2. Artino A. R., Hemmer P. A., Durning S. J. Using self-regulated learning theory to understand the beliefs, emotions, and behaviors of struggling medical students. [Comparative Study]. *Academic Medicine* 2011; 86(10 Suppl): 35-38.
3. Dolmans D., Wolphagen I., Heineman E., Scherpbier A. Factors adversely affecting student learning in the clinical

learning environment: a student perspective. *Educational Health*. 2008; 21(3): 32.

4. Dosmagambetova R., Muratova A., Riklefs V., Riklefs I., Kassatova A., Bukeyeva A. Does it really matter which language you are educated in? Spillover conclusions of research on efficiency of medical educational programme. Annual Conference of Association for Medical Education in Europe (AMEE), Prague. AMEE Abstract Book. 2013: 690-691.
5. Huhn, D., Huber, J., Ippen, F. M., Eckart, W., Junne, F., Zipfel, S., Nikendei, C. International medical students' expectations and worries at the beginning of their medical education: a qualitative focus group study. *BMC Medical Education*. 2016; 16: 33.
6. Huhn, D., Junne, F., Zipfel, S., Duelli, R., Resch, F., Herzog, W., Nikendei, C. International medical students – a survey of perceived challenges and established support services at medical faculties. *GMS Zeitschrift Für Medizinische Ausbildung*. 2015; 32(1): Doc9.
7. Huhn, D., Resch, F., Duelli, R., Möltner, A., Huber, J., Karimian Jazi, K., Nikendei, C. Examination performances of German and international medical students in the preclinical studying-term – A descriptive study. *GMS Zeitschrift Für Medizinische Ausbildung*. 2014; 31(3): Doc29.
8. Stegers-Jager KM, Steyerberg EW, Lucieer SM, Themmen AP. Ethnic and social disparities in performance on medical school selection criteria. *Med Educ*. 2015; 49(1): 124-33.
9. Stegers-Jager, K. M., Cohen-Schotanus, J., Themmen, A. P. Motivation, learning strategies, participation and medical school performance. *Medical Education*. 2012; 46(7): 678-688.
10. Todres, M., Tsimtsiou, Z., Sidhu, K., Stephenson, A., Jones, R. Medical students' perceptions of the factors influencing their academic performance: an exploratory interview study with high-achieving and re-sitting medical students. *Medical Teacher*. 2012; 34(5): 325-331.
11. Warwick C. How international medical graduates view their learning needs for UK GP training. *Educ Prim Care*. 2014; 25(2): 84-90.

SUMMARY

TOWARDS LEARNER-CENTRED MEDICAL CURRICULUM: QUALITATIVE FOCUS GROUP STUDY OF INDIVIDUAL PREFERENCES DEPENDING ON VERBAL ENVIRONMENT

Bukeyeva A., Riklefs V., Riklefs I., Tashkenbayeva V.B., Kassatova A.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

There is a strong evidence in medical education literature that the learner-centred curriculum favouring the use of metacognition and self-learning is very proficient. However, ethnocultural and verbal environment may undermine

learners' ability to utilise the learning strategies, leading to inefficient learning. This study aimed to investigate the personal preferences of learners in multilingual educational environment prompting the most efficient learning. The study uses qualitative focus group methodology to under-

stand students' opinion on how educational environment influences the efficiency of medical school curriculum.

Keywords: focus-group study, medical education, verbal environment, word-clouds, curriculum efficiency, learner-centred education.

РЕЗЮМЕ

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ, ОРИЕНТИРОВАННОЕ НА ОБУЧАЮЩЕГОСЯ: КАЧЕСТВЕННОЕ ФОКУС-ГРУППОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДПОЧТЕНИЙ СТУДЕНТОВ В РАЗЛИЧНОЙ ЯЗЫКОВОЙ СРЕДЕ

Букеева А.С., Риклефс В.П., Риклефс И.М.,
Ташкенбаева В.Б., Касатова А.М.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

В литературе, касающейся медицинского образования, имеются убедительные доказательства того, что студент-ориентированная образовательная программа, основанная на развитии мета-когнитивных навыков и самообучения, является наиболее эффективной. Однако, этнокультурные особенности обучающихся и языковая среда, в которой происходит обучение, по всей вероятности, влияют на способности студентов к применению обозначенных выше стратегий обу-

чения, что негативно отражается на эффективности обучения. Целью данного исследования явился анализ мнения студентов о факторах, способствующих наиболее эффективному обучению в полиязычной образовательной среде. В исследовании использована качественная методология (фокус-группы) для выявления мнения студентов о том, как среда обучения влияет на эффективность медицинской образовательной программы.

რეზიუმე

მოსწავლეზე ორიენტირებული სამედიცინო განათლება: ხარისხიანი ფოკუს-ჯგუფური კვლევა სტუდენტების უპირატესობების მინიჭების შესახებ სხვადასხვა ენობრივ გარემოში

ა. ბუკეევა, ვ. რიკლეფსი, ი. რიკლეფსი, ვ. ტაშკენბაევა, ა. კასატოვა

ყარაღანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

ლიტერატურაში სამედიცინო განათლების შესახებ არსებობს მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ სტუდენტ-ორიენტირებული საგანმანათლებლო პროგრამა, დაფუძნებული მეტა-კოგნიტიური მეთოდების უნარებისა და თვითსწავლების განვითარებაზე მეტად ეფექტურია. მაგრამ მოსწავლეთა ეთნოკულტურულმა თავისებურებებმა და ენობრივმა გარემომ, რომელშიც ხდება სწავლება, შეიძლება გააღებინა მოახდინოს სტუდენტების შესაძლებლობებზე სწავლების ზემომითითებულ სტრატეგიებზე, რაც შემდგომში ნეგატიურად

აისახება სწავლების ეფექტურობაზე. გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტუდენტების შეხედულების შესწავლა და ანალიზი პოლიენობრივ საგანმანათლებლო სფეროში იმ ფაქტორების შესახებ, რომლებიც ხელს უწყობენ უფრო ეფექტურ განათლებას. კვლევაში გამოიყენებულია ხარისხიანი მეთოდოლოგია (ფოკუს-ჯგუფები) სტუდენტების აზრის გასაგებად თუ როგორ მოქმედებს განათლების სფერო სამედიცინო საგანმანათლებლო პროგრამის ეფექტურობაზე.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕРНИОПЛАСТИКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹Тоголадзе М.Б., ⁴Киладзе М.А., ²Чхиквадзе Т.Ф., ³Цивцивадзе Л.Б., ⁴Джикия Д.Т.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент хирургии, факультет медицины; ²Клиника им. А. Аладашвили; ³Клиника New Vision University Hospital; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургической пропедевтики, Грузия

Несмотря на существенный прогресс в лечении грыж живота за последние десятилетия, многие проблемные вопросы этой патологии остаются нерешенными. Грыжа - одна из самых распространенных хирургических патологий. Частота ее распространения составляет 4-5% от общего числа населения, а доля среди хирургических патологий достигает 18-30%. Ежегодно в мире делается около 20-21 млн. герниопластик [2,7].

Безопасное и надежное закрытие дефектов передней стенки живота по сей день остается актуальной и нерешенной проблемой хирургии. Существование около 200 методов герниопластики и разнообразие синтетических материалов, осложнений, ассоциированных с имплантатами, свидетельствуют о неполноценности периоперативной тактики грыжесечения [1,5].

Внедрение новейших технологий и научных достижений, применение современных пластических и шовных материалов значительно улучшило результаты герниопластики, сократило число рецидивов и госпитальных осложнений. На сегодняшний день показатель летальности после плановых операций составляет 0,2-0,5%. Число постоперационных осложнений (серома, гематома, инфильтрат, нагноение, хроническая постоперационная боль, дискомфорт, миграция сетки) не превышает 3-5% [3,9].

По сей день весьма актуальной и до конца нерешенной является проблема развития инфекционных осложнений после установки сетчатых эндопротезов при герниопластике. Частота инфекционных осложнений, ассоциированных с имплантатами, достигает 1-8%, а в ближайшем послеоперационном периоде (1-30 дней после операции) - 5%. Сроки инфицирования имплантатов колеблются в пределах от 1 месяца до двух лет [8,6].

На сегодняшний день передовые позиции в хирургическом лечении грыж занимает «ненатяжная герниопластика». Двадцатилетний опыт лечения паховых грыж по методу Лихтенштейна однозначно подтверждает его надежность (средний показатель рецидива 0,1-1%) [5]. Универсальность, сравнительно низкая себестоимость и простота хирургической техники, обуславливают популярность этого метода, который в последнее время стал «золотым стандартом» как в плановой, так и ургентной хирургии. Слияние использования синтетических имплантатов и концепции «герниопластика

без натяжения» резко снизило число противопоказаний грыжесечения и пластики. Проведение успешных операций стало возможным и у контингента пациентов, где использование метода тканевой пластики было связано с высоким риском осложнений вплоть до летального исхода [4,11].

Широкое внедрение атензивной пластики повлекло учащение ассоциированных проблем (отслоение, укорочение, миграция сетки), что само собой является причиной развития рецидива. После двухсторонних паховых герниопластик одним из осложнений являются бесплодие, атрофия яичек, хронический болевой синдром, синдром мышечной скованности. По мнению исследователей, их причиной является хроническое воспаление в зоне имплантации [10,12]. Следует отметить и то, что хронический болевой синдром при открытой и лапароскопической герниопластике редко развивается после имплантации сетки.

Исходя из вышеизложенного, наиболее значимым вопросом является ответная реакция организма после герниопластики на операционную травму, что выражается репаративно-регенерационным восстановительным процессом поврежденных тканей. Следовательно, процессы воспаления и заживления, как и качество развития соединительнотканной стромы непосредственно зависят от характеристики эндопротезов. Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразным экспериментально изучить не только ответную реакцию тканей на различные синтетические, макропорные и легкие эндопротезы, но и особенности развития репаративно-регенерационных процессов.

Целью исследования явилась оценка результатов лечения грыж передней стенки живота новыми антисептическими полимерными, покрытыми биокompозитной пленкой колодерм и хлоргексидин, эндопротезами.

Материал и методы. Эксперимент проведен с 15.11.2014 по 15.05.2015 (6 месяцев) на 21 кролике породы шиншила, весом 2-3,5 кг в возрасте 2-3,5 года.

Впервые в эксперименте использованы новые антисептические полимерные, биокompозитные, покрытые защитной пленкой (коладерм), а также антисептиком (хлоргексидин) эндопротезы фирмы "GRENA" LTD (SURGICAL MESH). Использовались легкие эндопро-

тезы, толщина 0,12 мм, объем пор 85%, поверхностная плотность 62 г/м².

Животные содержались при температуре 20-24°C, режим освещения - от 8 до 20 часов и получали стандартную, полноценную пищу и воду обычным способом. Во время постоперационного периода каждая группа находилась в отдельном вольере, в одинаковых условиях.

Техническое описание экспериментальных операций: имплантат фиксировали в трех вариантах. Поверхность живота подопытного животного условно делилась на две вертикальные (правая и левая) и на три горизонтальные части.

I вариант - в обеих областях паха кролика помещали легкую стандартную полипропиленовую сетку размером 20x10 мм.

II вариант - в середине стенки живота кролика с обеих сторон помещали легкую полипропиленовую сетку размером 20x10 мм, покрытую коладермом.

III вариант - в верхней третьей части стенки живота кролика с обеих сторон помещали легкую полипропиленовую сетку размером 20x10 мм, покрытую коладерм+хлоргексидином.

Операции проводились в чистых, стерильных комнатах вивария с надлежащим освещением на фиксационных столах для животных. Обезболивание - внутривенное – sol. ketamini 0,3мл/100 г. После операции кролики помещались в клетки с одинаковыми условиями питания, освещения, ухода и заботы. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. В период наблюдения осложнений в области ран не выявлено.

Извлечение сеточных имплантатов происходило по заранее установленному графику, в 5 этапов (таблица 1).

Таблица 1. График извлечения сеточных имплантатов

Этап	Сутки после операции	Дата
I	14	30.11.2014
II	30	15.11.2014
III	45	30.12.2014
IV	90	15.02.2015
V	180	15.05.2015

Таблица 2. Качество процессов заживления

Степень заживления	Описание
I	локальный спаечный процесс, ограниченный областью рубца
II	локальный спаечный процесс в сочетании с одиночными спайками в других областях
III	спаечный процесс занимает этаж апоневроза
IV	спаечный процесс занимает 2/3 и апоневроза и более

Визуально оценивалось состояние имплантатов и качество процесса воспалительных изменений. Извлеченные из передней стенки живота имплантаты или участки тканей изучали морфологически: препараты нумеровались, фиксация производилась в 10% растворе формалина, готовили срез, срезы окрашивались по Ван-Гизону гематоксилином и эозином.

Качество процессов заживления оценивалось согласно распространенности спаечного процесса по классификации Блинникова О.И. [13] (таблица 2).

Степень фиксации имплантата с апоневрозом определялась следующими критериями:

- плотное сращение – исчезает граница между соединительнотканым футляром, сформированным вокруг имплантата и апоневрозом. При этом формируется хорошо васкуляризированный слой без признаков воспаления, с ориентированными коллагеновыми волокнами.
- слабое сращение – истончение соединительнотканной прослойки, с возможным включением в него жировой ткани. Слабое развитие коллагеновых волокон или сохранение реактивной воспалительной реакции на сетки.
- частичное сращение – контакт между имплантатом и апоневрозом отмечается не по всей площади прилегания.

Микроскопически оценивалось формирование соединительнотканной стромы вокруг имплантов, качество ее развития, признаки воспалительных процессов, а также качество заживления имплантов с апоневрозом.

Результаты и их обсуждение. I вариант: стандартная полипропиленовая сетка:

- 30 день. В 25 случаях зафиксировано слабое заживление имплантата с апоневрозом. Контакт с имплан-

тами вызвал легко разрушаемое соединение между имплантатом и стенкой живота. Явно был выражен процесс заживления первой степени. Гистологически выявилось легкое заживление между имплантатом и передней стенкой живота, в области контакта очень слабо выражена соединительная ткань, воспаленная и инфильтрированная висцеральная поверхность имплантов (рис. 1).

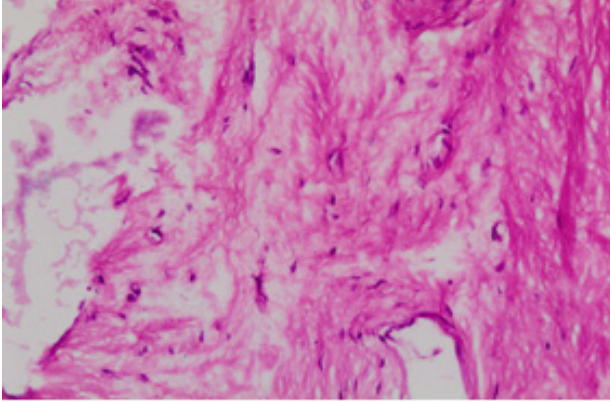


Рис. 1. 30 сутки, стандартная полипропиленовая сетка. Микрофотография, окр. гематоксилином и эозином

- 90-ый день. Во всех случаях заметно умеренное выделение, выраженное местной влажностью. В одной трети, из всех случаев, имплантат заживлен по всей площади. Попытка механического отделения имплантата была затруднена. Во всех случаях сетку не смогли отделить. При гистологическом исследовании оказалось, что контакт между имплантатом и сеткой не нарушался и на висцеральной поверхности имплантата отмечался фиксированный жировой слой. Процесс заживления был третьей степени. Отмечалось частичное сращение имплантата с апоневрозом, изменение структуры соединительнотканной стромы. Филаменты вырисовывались в сетке в виде тонких полос. Вокруг соединительной ткани воспалительные изменения выражены частично и в зоне контакта (рис. 2).

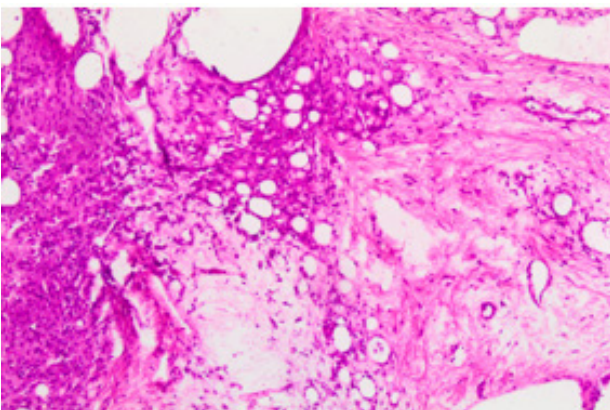


Рис. 2. 90 сутки. Стандартная полипропиленовая сетка. Микрофотография, окр. гематоксилином и эозином

- 180-ый день. В одной пятой случаев отмечалось полное заживление имплантата. В остальных случаях

периметр распространялся в пределах 3-8 мм. Во всех случаях проявилась жировая фиксация имплантата на висцеральной поверхности. Гистологически выявилась соединительная и жировая ткань (без воспалительных изменений), которая сопровождалась соединительной тканью с выраженной макрофагальной реакцией. В зоне контакта выявлялась мелкоклеточная соединительная ткань, с тонкой кучей новообразованных коллагенных волокон, представленных фибробластами. Воспалительные изменения в зоне контакта не выявлены (рис. 3).

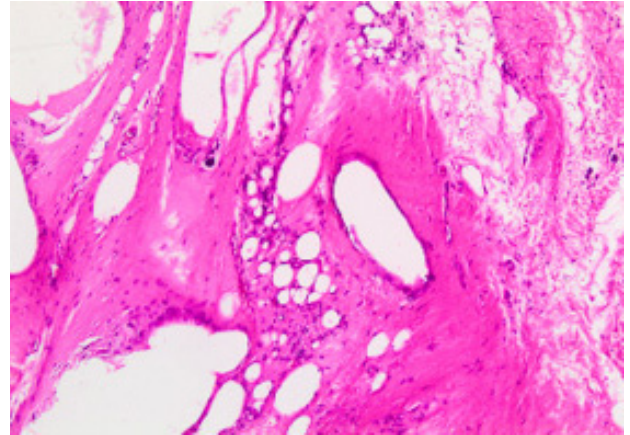


Рис. 3. 180 сутки. Стандартная полипропиленовая сетка. Микрофотография, окр. гематоксилином и эозином

Морфологическое заключение: в данном эксперименте полипропиленовая сетка срастается с поверхностью апоневроза и развивается соединительная ткань в виде тонких коллагенных слоев, которые не обеспечивают достаточную прочность во время герниопластики, что выражается воспалительными изменениями.

II вариант: легкая полипропиленовая сетка, покрытая коладермом.

- 30-ый день. Отмечено рыхлое заживление между имплантатом и апоневрозом. Для гистологического исследования во время выделения материала контакт легко нарушался. Из пяти случаев только в одном имплантат был заживлен на всей поверхности. В двух случаях 4 мм латеральной части имплантата не было прижвено к апоневрозу. Процесс заживления ни у одного животного не зафиксирован. С помощью гистологического исследования установлен слабый контакт, который очень легко разрушался при изъятии сетки. На висцеральной поверхности имплантата замечена коллагеновая пластинка без реактивного воспаления. В пространстве между порами стенки найдена многоклеточная соединительная ткань с активными фибробластами, макрофагами и множеством новообразованных капилляров. В зоне контакта при окрашивании взятого среза по методу Ван-Гизона отмечались нежные коллагенные волокна без воспалительных изменений (рис. 4).

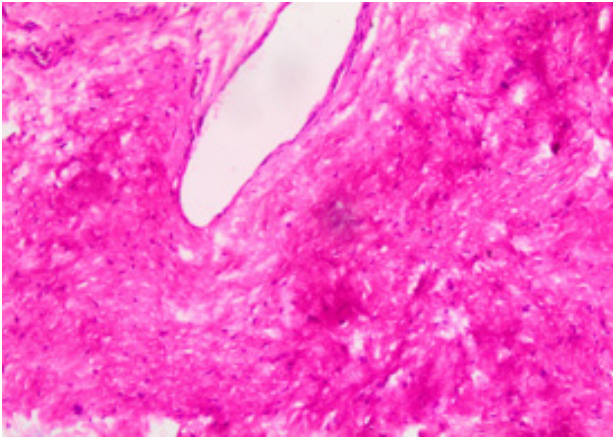


Рис. 4. 30 сутки. Полипропиленовая сетка, покрытая коладермом. Микрофотография, окр. гематоксилином и эозином

- 90-ый день. У всех животных были одинаковые результаты. Место контакта было чистым, без выделений. По всей поверхности имплантат был плотно приживлен к апоневрозу, его было сложно отделить. Посредством гистологического исследования выявлено, что контакт был прочным ввиду того, что мелкоклеточная соединительная ткань прижилась к новообразованным коллагенным волокнам. В порах стенки отмечены соединительнотканнные капсулы. Поверхность соединительнотканной капсулы ровная, без заживлений, кое-где представлена мезотелиумом. Изменений при заживлении соединительнотканной стромы имплантата не обнаружено (рис. 5).

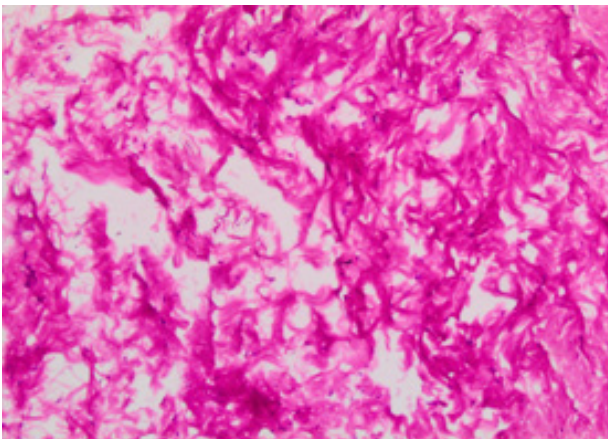


Рис. 5. 90 сутки. Полипропиленовая сетка, покрытая коладермом. Микрофотография, окр. гематоксилином и эозином

- 180-ый день. Область контакта чистая и ровная, без заживлений. Морфологическое исследование выявило, что на месте заживления пространство между порами сетки заполнено мелкоклеточной соединительной тканью без признаков воспаления. На висцеральной поверхности имплантов отмечен мезотелиум, в области фиксации воспалительные реакции не выявлены (рис. 6).

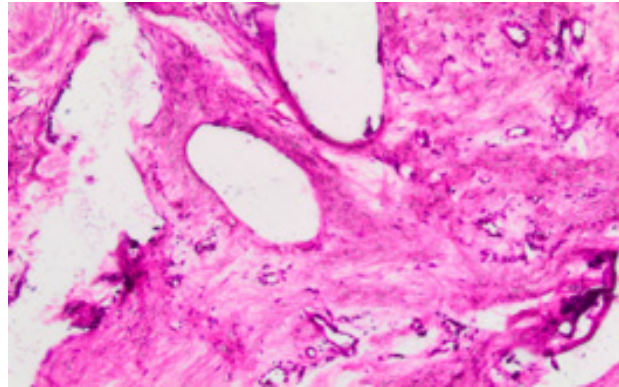


Рис. 6. 180 сутки. Полипропиленовая сетка, покрытая коладермом. Микрофотография, окр. гематоксилином и эозином

Морфологическое заключение: На висцеральной поверхности имплантов, покрытых коладермом, отмечены фибробластные изменения, которые распространялись на близлежащие мышечный слой и жировую ткань. Отмечено существование мезотелиума, что затрудняет полноценное формирование фиброзносоединительной ткани.

III вариант: легкая полипропиленовая сетка, покрытая коладерм+хлоргексидином.

- 30-ый день. Отмечена имплантация сетки в апоневроз низкого качества, которая легко разрушалась во время контакта. В двух случаях зафиксирована картина неполного заживления, в двух случаях в стенке живота появилась жировая ткань, выделение которой облегчалось с помощью механического воздействия. Гистологическое исследование выявило неравномерное вживление имплантата в апоневроз. На висцеральной поверхности имплантата в нескольких случаях видна жировая ткань. В межузловых пространствах визуализируются признаки воспаления, которые проявлялись диффузно-лимфоидно-лейкоцитарными макрофагальными гистоцидальными инфильтрациями, в большинстве случаев локализацией лейкоцитов в зоне контакта на сетке без воспалительных изменений (рис. 7).

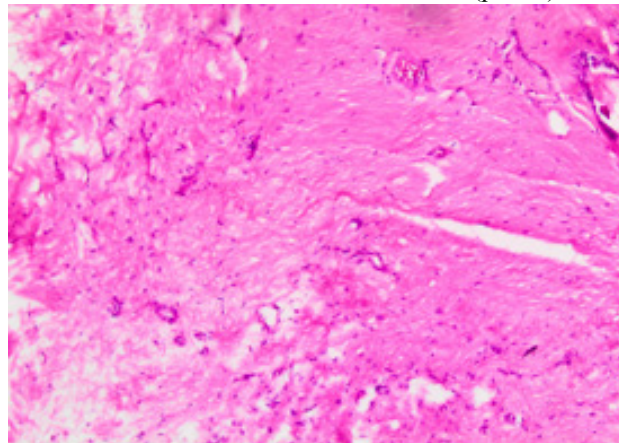


Рис. 7. 30 сутки. Полипропиленовая сетка, покрытая коладерм+хлоргексидином. Микрофотография, окр. гематоксилином и эозином

- 90-ый день. Во всех случаях отмечалось заживление имплантата по всему периметру. Отделение представляло большую трудность. При морфологическом исследовании выявлено возникновение соединительной ткани на апоневрозе и на сетке (рис. 8).

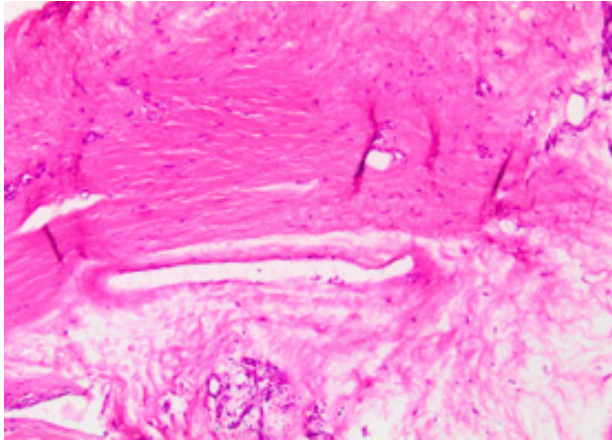


Рис. 8. 90 сутки. Полипропиленовая сетка, покрытая коладерм+хлоргексидином. Микрофотография, окр. гематоксилином и эозином

- 180-ый день. У всех животных выявлено полноценное заживление. Висцеральная поверхность имплантата гладкая, ровная и свободная. Выявлено прочное формирование соединительной ткани. Воспалительные изменения ни на стенке живота, ни на сетке не выявлены. Образовался каркас из соединительной ткани (рис. 9).

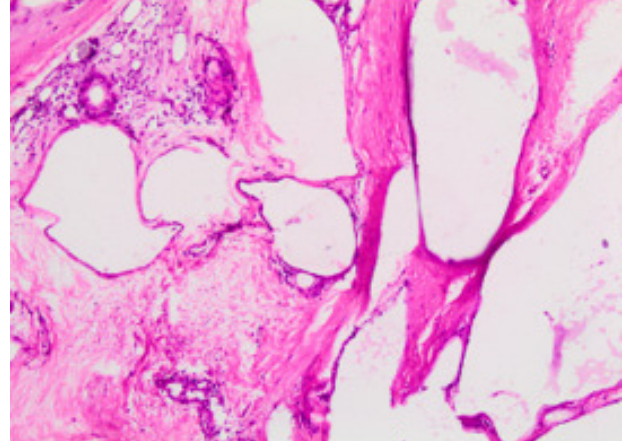


Рис. 9. 180 сутки. Полипропиленовая сетка, покрытая коладерм+хлоргексидином. Микрофотография, окр. гематоксилином и эозином

Таблица 3. Коэффициент степени заживления имплантата на разных сроках эксперимента

Имплантат \ Коэффициент степени заживления	Сроки (сутки)	Нет	Частичное	Легкое	Прочное	средний показатель
		0	1	2	3	
Полипропиленовая сетка	14	17	28	0	0	0.62
	30	2	18	25	0	1.51
	45	1	23	21	0	1.44
	90	0	16	22	7	1.80
	180	0	10	26	9	1.98
Полипропиленовая сетка, покрытая колодермом	14	2	23	20	0	1.40
	30	3	22	20	0	1.38
	45	1	16	28	0	1.60
	90	0	5	18	22	2.38
	180	0	3	11	31	2.62
Полипропиленовая сетка, покрытая коладерм+хлоргексидином	14	1	3	41	0	1.89
	30	0	1	34	10	2.20
	45	0	0	3	42	2.93
	90	0	0	2	43	2.96
	180	0	0	0	45	3.00

Таблица 4. Относительная динамика заживления в зависимости от вида имплантата

Имплантат	Сроки (сутки)	Процесс заживления		Количество кроликов, у которых выявлено заживление	Воспалительный процесс	средний показатель заживления
		полное	%			
Полипропиленовая сетка	14	0	0%	0	++	
	30	5	11%	5	++	
	45	15	33%	10	++	95
	90	20	44%	5	-	
	180	30	67%	10	-	
Полипропиленовая сетка, покрытая "колодермом"	14	12	27%	12	++	
	45	27	60%	15	-	
	90	36	80%	9	-	89,9
	180	42	93%	6	-	
Полипропиленовая сетка, покрытая "колодермом + хлоргексидин"	14	36	80%	36	-	
	30	45	100%	9	-	
	45	45	100%	0	-	17,2
	90	45	100%	0	-	
	180	45	100%	0	-	

Морфологическое исследование: Окончание репаративных процессов отмечено формированием превосходной соединительной ткани. Отсутствуют инфильтрационно-воспалительные изменения, что исключает развитие патологических реакций. Полноценный соединительнотканый каркас обеспечивает полную и прочную фиксацию имплантов.

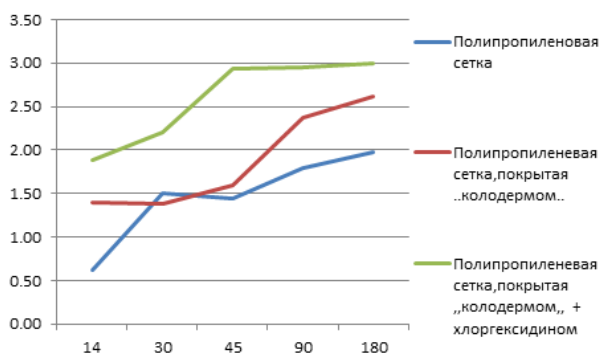


Диаграмма 1. Коэффициент степени заживления имплантата на разных сроках эксперимента

По результатам проведенных экспериментальных исследований выявлено, что из 3 контрольных групп наилучший результат получен при покрытии имплантов колодерм+хлоргексидином.

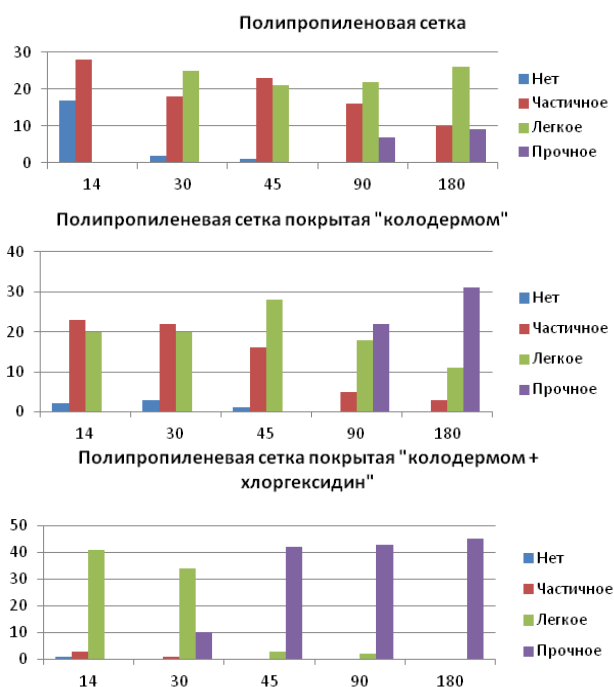


Диаграмма 2. Динамика заживления при использовании разных типов сетки

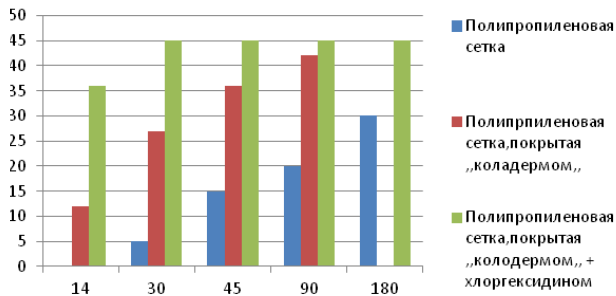


Диаграмма 3. Относительная динамика заживления по разным методам

На 90-ый день наблюдения отмечалось окончание репаративных процессов, васкуляризация в норме, воспалительно-инфильтративные процессы не отмечались, завершилось образование твердолокнистой соединительнотканной «капсулы» с явным признаком прогресса фибробластических изменений, что также указывает на положительную сторону регенерации. Выражена картина формирования прочной соединительнотканной стромы, что является основной задачей современной пластики грыжи и дает возможность избежать и уменьшить количество рецидивов.

Репарационные процессы протекали с закономерным формированием полноценных волоконсоединительных процессов, без патологических изменений. Таким образом, проведенные исследования с применением вшивания различных видов сетки в область передней стенки живота подтвердили преимущество и надежность использования в качестве эндопротеза имплантата, покрытого полимером с антисептиком коладерм+хлоргексидин, что дает возможность рекомендовать его для широкого использования в клинической практике при хирургическом лечении грыж.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ashcroft G.S, Herrick S.E, Tarnuzzer R.W et al. Human ageing impairs injury-induced in vivo expressions of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP) 1 and 2 proteins and mRNA. *J. Patol.* 1997.
2. Yorke Y., McDevitt K., Martin A., Lincourt A.E., Vertegel A., Heniford B.T. Antibacterial Mesh A. Nevel Technique involving Naturally occurring Cellular proteins. *Carolina's Medical Center. Charlotte. NC. USA: Surg Innov.* 2011;7.
3. Nyhus L.M., Condon R.E. *Hernia 5 end J.B. Lippicott Philadelrhia:* 2002.
4. Read R.C. Attenuation of the rectus sheath in inguinal herniation *Am J.Surg.*
5. Guillaume O., Lavigne J.P., Lefrane O., Nottelet B., Caudane J., Garric X. New antibiotic eluting mesh used for tissue reinforcement *University Montpellier France* 2011; 5.
6. Lawrence P.F. *Essentials of Surgery.* 2006.
7. Markov G. Some contemporary aspect in the preventions of the surgical site infections. *OK Hirurgia (Sofia):* 2007; (1-2): 54-9.

8. Owens C.D., Stoessel K. Surgical site infection epidemiology, microbiology and prevention *Kimberli, Clark Health care. Atlanta GA, USA Hosp infect* 2008; Supp 2: 3-10.

9. Falagas M.E., Kasiakou S.K., Mesh-related infections after repair surgery. *Alfa Health Care. Athens, Greece. Clin Microbiol Infect.* 2005; 11; 3-8.

10. Егиев В.Н., Лядов К.В., Воскресенский Л.К., Рудакова М.К., Чижев Д.В., Шурыгин С.Н. *Атлас оперативной хирургии гриж. М.: Медпрактика; 2003: 228.*

11. Жебровский В.В. *Хирургия гриж живота М.: МИА; 2005.*

12. Li J.F., Lai D.D., Zhang X.D., Zhang A.M., Sun K.X., Luo H.G., Yu Z. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic antibiotics in the prevention of postoperative complications after tension-free hernioplasty. *Can J Surg.* 2012; 55(1):27-32.

13. Блинников О.И. *Классификация распространенности спаечного процесса. 1993; 13.*

SUMMARY

HERNIOPLASTIC MORFOLOGICAL FEATURES (EXPERIMENTAL STADY)

Gogoladze M., Kiladze M., Chkhikvadze T., Tsivtsivadze L., Jiqia D.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State Universiti, Medical Department, Faculty of Medicine; ²A. Aladashvili Klinik", LTD; ³New Vision University Hospital; ⁴Tbilisi State Medical University, Department of Surgical Propedevtic; Georgia

Despite many years of experience in the field of hernia surgical treatment there still exist many unsolved problems such as a safe and non infected closure of defects of abdominal cavity wall.

The aim of the study was to improve the result of treatment of abdominal wall hernias with the use of new antiseptic polymer, bio-composite protective mesh membrane covered with coladerm+chlorhexidine.

Experimental study involved 21 rabbits. Meshes were fixed on anterior abdominal wall according to the following scheme:

Option I: mesh size 10-20mm was put into both the groin area of the rabbits.

Option II: A light standart mesh grid size 10-20mm covered with coladerm was placed on both sides of abdominal wall of the rabbits.

Option III: A light mesh, covered with coladerm+Chlorhexidine was placed in to the abdominal wall of the rabbits.

Removal dates of taking the animals from experiments were 14th, 30th, 45th, 90th and 180th days for further histomorphological and bacteriological research.

The best result from these options was when implants were covered with coladerm+Chlorhexidine, which was shown on follow up period.

In third control group expressed strong connective tissue formatting stromis picture, wich is the main task of modern hernia plastic.

It is expected that new bio-composite meshes, covered with coladerm+Chlorhexidine, may be succesfully used in clinical practice, which will reduce infectious complications of meshes and problems associated with them.

Keywords: hernioplastics, bio-composite meshes covered with coladerm+chlorhexidine.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕРНИОПЛАСТИКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹Тоголадзе М.Б., ²Киладзе М.А., ³Чхиквадзе Т.Ф., ⁴Цивцивадзе Л.Б., ⁴Джикия Д.Т.

¹Тбилисский государственный университет им. И.Джавახишвили, департамент хирургии, факультет медицины; ²Клиника им. А. Аладашвили; ³Клиника New Vision University Hospital; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургической пропедевтики, Грузия

Грыжа одна из самых распространенных хирургических патологий. Ежегодно в мире выполняется около 20-21 млн. герниопластик. На сегодняшний день передовые позиции в хирургическом лечении грыж занимает «ненатяжная герниопластика». Широкое внедрение атензивной пластики повлекло рост ассоциированных проблем (отслоение, укорочение, миграция сетки), что является причиной развития рецидива. Значимым вопросом является ответная реакция организма после герниопластики на операционную травму, что выражается репарационно-регенерационным восстановительным процессом поврежденных тканей. Следовательно, процессы воспаления и заживления, как и качество развития соединительнотканной стромы, непосредственно зависят от эндопротезов. Исходя из вышеизложенного, поставлена задача изучения ответной реакции тканей на различные синтетические, макропорные, легкие эндопротезы, а также особенности развития репарационно-регенерационных процессов в эксперименте.

Целью исследования явилась оценка результатов лечения грыж передней стенки живота новыми антисептическими полимерными, покрытыми биокompозитной пленкой колодерм и хлоргексидин, эндопротезами.

Эксперимент проведен на кроликах. Впервые во время эксперимента были использованы новые антисептические, полимерные, биокompозитные, покрытые защитной пленкой колодерм эндопротезы.

В процессе работы поставлены и решены следующие задачи:

1. Разработан полипропиленовый имплантат, покрытый различными биологическими веществами (коладерм и хлоргексидин).
2. В разные сроки изучены репарационно-регенерационные процессы различных имплантатов в области передней стенки живота.
3. Изучены реакции тканевого воспаления, вызванные различными имплантатами и процесс образования соединительной ткани в случае использования разных имплантатов.
4. Выбран новый оптимальный биокompозитный имплантат, покрытый антисептическим веществом колодермом и хлоргексидином с последующим успешным применением в хирургической практике.

რეზიუმე

ჰერნიოპლასტიკის მორფოლოგიური თავისებურებანი (ექსპერიმენტული კვლევა)

¹მ. გოგოლაძე, ²მ. კილაძე ²თ. ჩხიკვაძე, ³ლ. წივცივაძე, ⁴დ. ჯიქია

¹ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ქირურგიის დეპარტამენტი; ²ა. ალადაშვილის სახ. კლინიკა; ³ნიუვიუენის საუნივერსიტეტო კოსპიტალი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიულ დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი, საქართველო

თიაქარი ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ქირურგიული პათოლოგიაა. მსოფლიოში ყოველწლიურად ტარდება 20-21 მლნ. ჰერნიოპლასტიკა. თიაქარპლასტიკის ორასამდე მეთოდი და იმპლანტაციის სინთეტიკური მასალის სახეობათა სიმრავლე ნათლად მეტყველებს იდეალური ოპერაციული ტექტიკის არარსებობაზე.

კვლავ აქტუალური პრობლემაა თიაქარპლასტიკის შემდგომი, ბადესთან ასოცირებული პრობლემები: მიგრაცია, აშრეება და დამოკლება, რაც თიაქრების მკურნალობის შემდგომი გართულებებია. მათი სისშირე 1-8% წარმოადგენს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მუცლის წინა კედლის თიაქრების მკურნალობის შედეგების შეფასება ახალი ანტისეპტიკური პოლიმერული ბიოკომპოზიტიური დამცავი აპკით „კოლადერმით“ და „ქლორჰექსიდინით“ დაფარული ენდოპროტეზის გამოყენების პირობებში.

ექსპერიმენტულ კვლევა ჩატარდა 21 ბოცვერზე. მუცლის წინა კედელზე ბადეები ფიქსირდებოდა შემდეგგვარად:

- I ჯგუფი – მსუბუქი სტანდარტული ბადე,
II ჯგუფი - “კოლადერმით” დაფარული მსუბუქი ბადე,
III ჯგუფი – “კოლადერმით” და “ქლორჰექსიდინით” დაფარული მსუბუქი ბადე.

ცხოველთა შემდგომი ჰისტომორფოლოგიური და ბაქტერიოლოგიური კვლევისათვის ექსპერიმენტულად ამოღების ვადები იყო მე-14, 30-ე, 45-ე, 90-ე და 180-ე დღეები.

საუკეთესო შედეგი აჩვენა იმპლანტების „კოლადერმი+ქლორჰექსიდინით“ დაფარვის შემთხვევებმა. რაც გამოიხატებოდა რეპარაციული

პროცესების დასრულებით 90-ე დღეს, ანთებით-ინფილტრაციული ან ვასკულარიზაციის რაიმე პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე. ამავე ჯგუფში გამოიხატა მყარი შემაერთებელქსოვილოვანი სტრომის ფორმირება, რაც თანამედროვე თიაქარპლასტიკის ძირითადი ამოცანაა და რეციდივის შემცირების საშუალებას იძლევა.

მიზანშეწონილია, რომ ახალი ბიოკომპოზიტური ბადეები „კოლადერმი + ქლორჰექსიდინი“ წარმატებით იყოს გამოყენებული კლინიკურ პრაქტიკაში, რაც შეამცირებს ბადეებთან დაკავშირებულ ინფექციურ გართულებათა რიცხვს და მათთან ასოცირებულ სხვა პრობლემებს.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ТЕТРАБОРАТОМ НАТРИЯ В ПОСТИНТОКСИКАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

¹Умбетов Т.Ж., ¹Бердалинова А.К., ¹Койшыбаев А.К., ²Умбетова К.Т., ¹Султанова Г.Д.

¹Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан; ²Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

В последние годы состояние здоровья населения характеризуется снижением иммунной реактивности организма, что вызвано ухудшением экологической обстановки и возрастающим влиянием неблагоприятных антропогенных факторов, существенным ростом иммунозависимых патологических состояний и аллергий [2]. В механизме развития многих заболеваний ведущее место занимают нарушения иммунной системы [9]. Исследование структурно-функциональных особенностей селезенки является актуальной проблемой, так как селезенка, как самый крупный периферический орган иммуногенеза, ответственна за эффективность клеточного и гуморального иммунного ответа, как врожденного, так и приобретенного иммунитета [3]. Иммунный аппарат селезенки, по мнению исследователей, имеет более сложное строение, чем другие периферические органы иммунной системы. В селезенке к этому аппарату следует отнести участки белой пульпы, а именно периартериальные лимфатические влагиалища (ПАЛВ), которые окутывают все пульпарные артерии, лимфатические фолликулы и венозные синусы [2]. Согласно традиционной китайской медицине, имеется связь между физиологическими функциями селезенки и энергетическим обменом, что свидетельствует о значимости селезенки [15]. При болезни селезенки у животных появляются

расстройства энергетического обмена, в том числе, аномальные формы глюкозы, белки, липиды, нуклеиновые кислоты, что отражается в появлении аномального гликогена, нарушении синтеза белка, увеличении перекисного окисления липидов, а также в снижении антиоксидантной активности ферментов, аномальных изменениях митохондрий; отмечается снижение синтеза ДНК и РНК, в экспрессии белка и функциональных нарушениях водных каналов. Селезенка отвечает на антигены, которые попадают в нее с кровью, не только выработкой антител, но и участием в формировании клеточного иммунитета и в посттравматической регенерации печени за счет антимикробной активности крови [8].

Согласно В.В. Добровольскому [6], в северо-западном регионе Казахстана, куда входит и Актюбинская область, содержание бора в поверхностных и грунтовых водах варьирует от 1,8 до 15,7 мг/л.

Kabu M. и соавт. [11] считают, что высокие дозы тетрабората натрия (буры) могут привести к внезапной смерти, а также воспалительным заболеваниям кишечника. При добавлении борной кислоты к стандартному корму грызунов (крысы) одной группе и буры (в дозе 100 мг/кг) - другой группы животных в

течение 28 дней выявлено понижение массы тела в обеих группах животных [12]. По Turkez Н. и соавт. [14], тетраборат натрия оказывает не только токсическое действие на структуры организма, но осуществляет также защитную функцию против генотоксичности, в частности, вызванную алюминием.

Учитывая, немногочисленность исследований воздействия бора на селезенку человека и животных [8], а также значимость результатов для экологии и демографии Казахстана, поставлена задача изучения воздействия соединений бора на структуру селезенки.

Целью исследования явилось изучение влияния хронической экспозиции тетрабората натрия на паренхиму и строму селезенки крыс, а также определение характерных компенсаторно-восстановительных процессов функциональных зон лимфатических фолликулов белой пульпы спустя 7, 14, 30, 60 суток после прекращения хронической интоксикации тетраборатом натрия.

Материал и методы. Исследование проводилось на 110 беспородных белых крысах – самцах (10 интактные, 50 контрольные, 50 экспериментальные). Материалом исследования служили образцы селезенки. Экспериментальным животным в течение 2 месяцев внутрибрюшинно вводили тетраборат натрия в дозе 150 мг/кг (1/30 LD50), в объеме 1-2 мл физиологического раствора. Контрольным животным в те же сроки вводили внутрибрюшинно 1-2 мл физиологического раствора. Выведение животных из эксперимента осуществляли методом декапитации на 60 сутки после хронической интоксикации и в постинтоксикационный период – 7, 14, 30 и 60 суток. Все манипуляции с животными проводили на основании разрешения комитета по этике Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. Марата Оспанова (протокол №1 от 25 декабря 2009 года). Для гистологического исследования парафиновые срезы толщиной 7-8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и азур II – эозином. В 20 полях зрения изучали площади различных функциональных зон лимфатических фолликулов белой пульпы (периартериальная Т-зависимая зона, центр размножения, мантийная зона и маргинальная зона), а также индекс красной/белой пульпы и площадь капсулярно-трабекулярного аппарата. Подсчет структурных образований селезенки проводили наложением морфометрической сетки (40 мкм x 40 мкм).

Статистическую обработку полученных данных проводили посредством программы «Statistica 10» с использованием средней арифметической, ошибки

средней, критерия Стьюдента. Значимыми считали различия между средними показателями при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Капсула селезенки контрольных животных характеризуется относительно равномерной толщиной. Отслоения волокон не отмечается. В глубь органа отходят соединительнотканые тяжи-трабекулы, являющиеся элементом соединительнотканного каркаса органа. Трабекула сращена с волокнами капсулы и является ее продолжением. Направление трабекул в большинстве случаев перпендикулярно поверхности органа, однако, протяженность соединительнотканых тяжей в строме прослеживается неодинаково.

Белая пульпа селезенки представлена совокупностью периартериальной лимфоидной ткани вокруг пульпарных артерий и лимфатическими фолликулами округлой, грушевидной, удлинённой или овальной формы. В лимфатических фолликулах можно различить 4 нечетко разграниченные зоны: периартериальную, центр размножения, мантийную и краевую или маргинальную. Эти лимфатические фолликулы в центре содержат герминативные центры, окруженные кольцом малых лимфоцитов (мантийная зона). Мантийная зона окружает и периартериальную зону вместе с центром размножения (герминативный центр) и граничит с краевой, образованной крупными лимфоцитами. Мантийная и краевые зоны лимфатических фолликулов разделены краевым венозным синусом. Краевая зона отделяет фолликул от красной пульпы. Величина лимфатических фолликулов у контрольных животных, в среднем, составляла 500 мкм (от 630 до 430 мкм), относительная площадь белой пульпы в контроле - $22,27 \pm 2,14\%$, а красной пульпы - $71,71 \pm 6,92\%$. Красная пульпа включала 3 вида сосудистых структур: артериолы (артериальные капилляры), синусоиды и пульпарные вены. Площадь, занимаемая капсулярно-трабекулярным комплексом, составляла $6,02 \pm 0,59\%$.

60-дневная интоксикация организма крыс тетраборатом натрия приводила к изменениям в паренхиме селезенки. В частности, происходило достоверное возрастание относительной площади белой пульпы до $27,12 \pm 2,27\%$ и уменьшение относительной площади красной пульпы до $65,7 \pm 5,45\%$, при возрастании площади капсулярно-трабекулярного аппарата до $7,18 \pm 0,67\%$. Наблюдались изменения относительной площади различных функциональных зон лимфатических фолликулов белой пульпы. Происходило выраженное увеличение численности лимфатических фолликулов с центрами размножения (рис. 1). Площадь герминативного центра возросла до $2,7 \pm 0,14\%$ (в контроле $1,1 \pm 0,17\%$) (рис. 2). В результате уплотне-

ния и расширения периартериальной зоны ее площадь увеличилась до $2,3 \pm 0,12\%$ (в контроле $0,8 \pm 0,07\%$); площадь мантийной зоны возросла до $6,2 \pm 0,53\%$ ($4,52 \pm 0,47\%$ в контроле) (рис. 3). Наблюдалось увеличение площади маргинальной (краевой) зоны до $3,4 \pm 0,22\%$ (в контроле $1,72 \pm 0,12\%$) (рис. 3). В целом, в эксперименте происходило достоверное увеличение

площади лимфатических фолликулов до $14,6 \pm 1,28\%$ (в контроле $8,14 \pm 0,83\%$). Величина лимфатических фолликулов селезенки, как в контроле, так и в эксперименте неодинакова. В некоторых участках белой пульпы наблюдалась диффузная концентрация лимфоцитов. Происходило образование новых лимфатических фолликулов.

Таблица 1. Соотношение структур селезенки крыс в % ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Красная пульпа	Белая пульпа	Капсула и трабекулы
контрольная	$71,71 \pm 6,92$	$22,27 \pm 2,14$	$6,02 \pm 0,59$
после 60-дневной интоксикации	$65,7 \pm 5,45$	$27,12 \pm 2,27^*$	$7,18 \pm 0,67^*$
на 7 сутки после прекращения интоксикации	$67,2 \pm 5,83$	$25,63 \pm 2,49$	$7,17 \pm 0,73$
на 14 сутки после прекращения интоксикации	$68,7 \pm 6,15$	$23,12 \pm 2,31^*$	$8,18 \pm 0,87^*$
на 30 сутки после прекращения интоксикации	$70,1 \pm 7,13$	$20,73 \pm 2,12^*$	$9,17 \pm 0,89^*$
на 60 сутки после прекращения интоксикации	$71,1 \pm 0,67$	$17,72 \pm 1,87^*$	$11,18 \pm 1,09^*$

примечание: * - $p \leq 0,05$ в сравнении с предыдущим сроком

Таблица 2. Соотношение функциональных зон лимфатических фолликулов белой пульпы в % ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Общая площадь	Герминативный центр	Периартериальная зона	Мантийная зона	Маргинальная зона
контрольная	$8,14 \pm 0,83$	$1,1 \pm 0,17$	$0,8 \pm 0,07$	$4,52 \pm 0,47$	$1,72 \pm 0,12$
после 60-дневной интоксикации	$14,6 \pm 1,28^*$	$2,7 \pm 0,14^*$	$2,3 \pm 0,12^*$	$6,2 \pm 0,53^*$	$3,4 \pm 0,22^*$
на 7 сутки после прекращения интоксикации	$12,2 \pm 1,07^*$	$2,1 \pm 0,21^*$	$1,9 \pm 0,17^*$	$5,3 \pm 0,59^*$	$2,9 \pm 0,31^*$
на 14 сутки после прекращения интоксикации	$10,8 \pm 0,95^*$	$1,7 \pm 0,15^*$	$1,7 \pm 0,21^*$	$4,9 \pm 0,53$	$2,5 \pm 0,29^*$
на 30 сутки после прекращения интоксикации	$8,9 \pm 0,83^*$	$1,3 \pm 0,12^*$	$1,2 \pm 0,12^*$	$4,5 \pm 0,47$	$1,9 \pm 0,21^*$
на 60 сутки после прекращения интоксикации	$7,8 \pm 0,81^*$	$0,8 \pm 0,08^*$	$0,8 \pm 0,09^*$	$4,5 \pm 0,49$	$1,7 \pm 0,19$

примечание: * - $p \leq 0,05$ в сравнении с предыдущим сроком

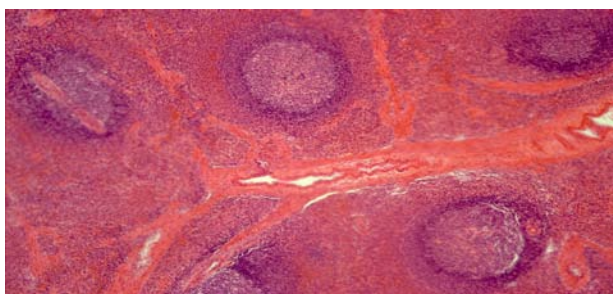


Рис. 1. Возрастание количества лимфатических фолликулов с центрами размножения спустя 60 суток после интоксикации. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.100X

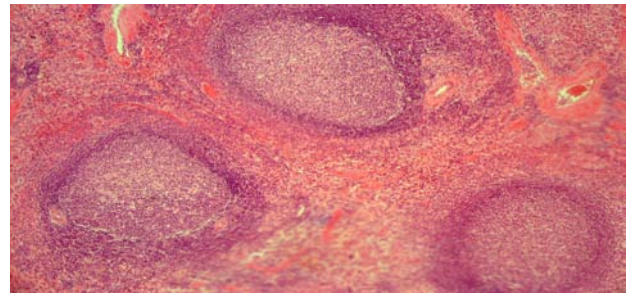


Рис. 2. Увеличение относительной площади центра размножения спустя 60 суток после интоксикации. Окр. гематоксилином и эозином Ув.100X

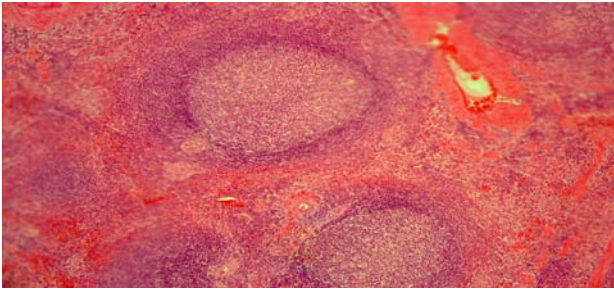


Рис. 3. Возрастание площади мантийной (1) и маргинальной (2) зон спустя 60 суток после интоксикации. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.100X

Следует отметить, что при хронической интоксикации организма тетраборатом натрия на гистологических срезах отчетливых деструктивных изменений не обнаружено. Как в контрольной группе, так и в эксперименте нередко отмечалось слияние герминативных центров лимфатических фолликулов с периаартериальной зоной.

В результате хронической интоксикации организма соединениями бора происходило увеличение относительного веса селезенки по сравнению с массой тела, что приводило к увеличению весового коэффициента селезенки до $4,32 \pm 0,39$ (в контроле $3,95 \pm 0,34$). Достоверно уменьшался индекс красная/белая пульпа до $2,42 \pm 0,22$ (в контроле $3,22 \pm 0,34$). Наряду с этим, на многих препаратах установлена гиперплазия лимфоцитов с формированием новых первичных лимфатических фолликулов.

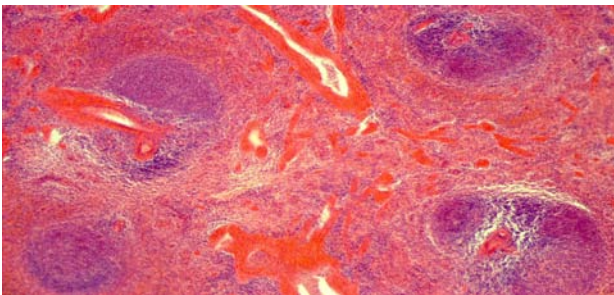


Рис. 4. Уменьшение количества и площади лимфатических фолликулов с центрами размножения, при увеличении количества таковых без центров размножения спустя 7 суток после прекращения интоксикации. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.100

После прекращения интоксикации на 7 сутки происходит недостоверное возрастание площади красной пульпы ($67,2 \pm 5,83\%$) при незначительном уменьшении площади белой пульпы ($25,62 \pm 2,49\%$); площадь капсулярно-трабекулярного аппарата оставалась без изменений ($7,8 \pm 0,73\%$). На 7 сутки постинтоксикационного периода отмечается тенденция к уменьшению количества и площади лимфатических фолликулов с центрами размножения ($2,1 \pm 0,21\%$) и возрастание количества таковых без центров размножения (рис.

4). В эти сроки достоверно уменьшались площади периаартериальной (до $1,9 \pm 0,17\%$), мантийной (до $5,3 \pm 0,59\%$) и маргинальной (до $2,9 \pm 0,31\%$) зон. Если после токсического действия в поле зрения были лимфатические фолликулы с центрами размножения, то на 7 сутки остались только единицы, незначительно снижался весовой коэффициент $-4,21 \pm 0,41$.

На 14 сутки постинтоксикационного периода, наряду со снижением количества лимфатических фолликулов с центрами размножения, наблюдается уменьшение площади герминативного центра до $1,7 \pm 0,15\%$ (рис. 5), площади периаартериальной (до $1,7 \pm 0,21\%$) и маргинальной (до $2,5 \pm 0,29\%$) зон, а также недостоверное снижение площади мантийной зоны (до $4,9 \pm 0,53\%$). В этот период имеет место дальнейшее возрастание площади красной пульпы - до $68,7 \pm 6,15\%$, соответственно, уменьшается площадь белой пульпы ($23,12 \pm 2,31\%$). Площадь капсулярно-трабекулярного аппарата незначительно возросла, составляя $8,18 \pm 0,87\%$. В эти сроки весовой коэффициент селезенки еще больше снизился и составил $4,12 \pm 0,43$.

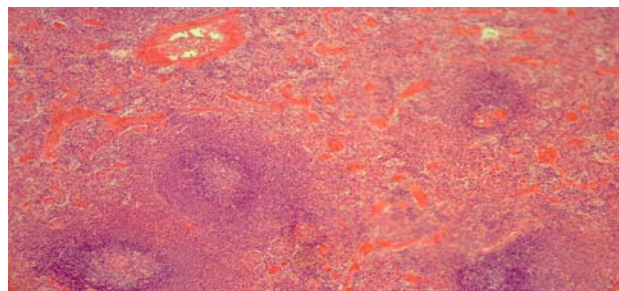


Рис. 5. Уменьшение площади герминативного центра в лимфатическом фолликуле с центрами размножения спустя 14 суток после эксперимента. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.100X

На 30 сутки после прекращения интоксикации, как и спустя 14 суток, все параметры белой пульпы достоверно уменьшались (таблица 2). На 30 сутки после эксперимента происходило дальнейшее увеличение площади красной пульпы почти до контрольных значений ($70,1 \pm 7,13\%$) (рис. 6), при уменьшении площади белой пульпы ($20,72 \pm 2,12\%$). На гистологических препаратах наблюдалось возрастание площади капсулы и трабекулы до $9,18 \pm 0,89\%$, реже выявлялись лимфатические фолликулы с центрами размножения. Поле зрения составляли лимфатические фолликулы без центров размножения. На 30 сутки после прекращения интоксикации боратом весовой коэффициент органа снижался до $4,01 \pm 0,39$.

На 60 сутки после прекращения интоксикации имело место дальнейшее уменьшение площади герминативных центров, составляя $0,8 \pm 0,08\%$. Площадь периаартериальной Т-зависимой зоны уменьшилась до $0,8 \pm 0,09\%$. Площадь мантийной зоны оставалась

на уровне 30 суток после завершения интоксикации ($4,5 \pm 0,49\%$), площадь маргинальной зоны достоверно уменьшилась до $1,7 \pm 0,19\%$. Следует отметить значительное возрастание площади капсулярно-трабекулярного аппарата до $11,18 \pm 1,09\%$ (рис. 7), одновременное уменьшение площади белой пульпы до $17,72 \pm 1,87\%$. На 60 сутки постинтоксикационного периода на фоне указанных сдвигов весовой коэффициент селезенки снизился до $3,98 \pm 0,37$, сравниваясь с показателями животных контрольной группы.

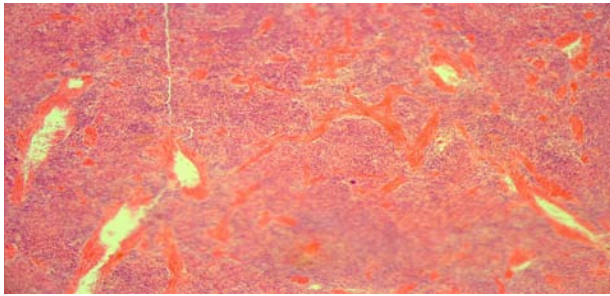


Рис. 6. Увеличение площади красной пульпы на 30 суток постинтоксикационного периода. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 100X

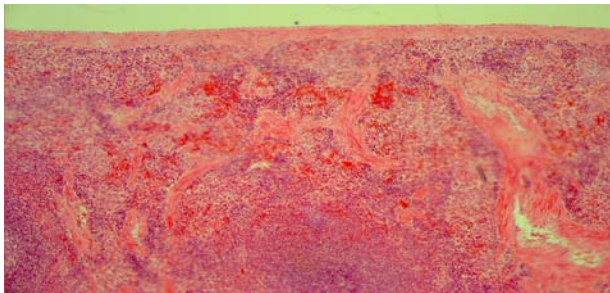


Рис. 7. Увеличение площади капсулярно-трабекулярного аппарата на 60 сутки после интоксикации. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 100X

Таким образом, в проведенных исследованиях воздействие тетрабората натрия в концентрации 150 мг/кг приводило к увеличению веса и индекса селезенки, что соответствует данным Ну Q.Q. с соавт. [10] о дозозависимом эффекте действия бора. Исходя из полученных результатов и данных литературы, а также учитывая системный характер реакции лимфоидных (иммунных) органов, следует предположить вероятность развития функциональной недостаточности всех органов иммуногенеза с возможным снижением иммунного статуса у животных после хронического воздействия тетрабората натрия [4]. Установленное образование новых лимфатических фолликулов свидетельствует об усилении митотической активности лимфоцитов, увеличении бластных форм в Т- и В-зависимых зонах лимфатических фолликулов, что приводит к возрастанию общей площади белой пульпы. Указанные результаты исследования согласуются с данными Гуляевой Н.И. [5]. Увеличение площади зародышевых (герминативных) центров, по Maslovacic

I.C. с соавт. [13], указывает на антигенное воздействие продуктов клеток, индуцированное тетраборатом натрия (в контрольной группе обнаружены лимфатические фолликулы без герминативных центров).

В целом, на всех этапах постинтоксикационного периода происходило постепенное достоверное уменьшение как общей площади, так и функциональных зон совокупной лимфоидной ткани белой пульпы. Эти изменения свидетельствуют о снижении иммунного воздействия на организм животных. Возрастание площади капсулярно-трабекулярного аппарата связано, с одной стороны, с проявлением воспалительного процесса в ответ на интоксикацию, с другой стороны - значительным увеличением возраста животных в ходе опытов.

Уменьшение площади белой пульпы, в том числе, лимфатических фолликулов, а также возрастание индекса красная/белая пульпа подтверждают данные Л.В. Савельевой [7] о том, что они соответствуют увеличению возраста и снижению иммунного напряжения на организм.

Выводы:

1. Хроническая интоксикация тетраборатом натрия приводит:
 - а) к возрастанию весового коэффициента селезенки и увеличению площади белой пульпы.
 - б) увеличению площади функциональных зон лимфатических фолликулов.
2. В постинтоксикационный период происходит:
 - а) понижение весового коэффициента селезенки и уменьшение площади белой пульпы.
 - б) уменьшение площади функциональных зон лимфатических фолликулов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахмет А.А. Морфологическая характеристика селезенки, паховых лимфатических узлов и лимфоидных бляшек тонкой кишки крыс при эмоциональном стрессе, а также в условиях воздействия некоторых олигопептидов (экспериментально-морфологическое исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.03.01-анатомия человека. М.: 2010; 28.
2. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Микроокружение и иммунореабилитация при различной патологии. International Journal on Immunorehabilitation 2009; 11(1): 5-9.
3. Бобрышева И.В. Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуностимуляции. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень 2013; 1(3): 315- 321.
4. Григоренко Д.Е., Сапин М.Р., Ерофеева Л.М. Особенности реакции лимфоидных структур селезенки мышей в наземном эксперименте и после длительного

- космического полета. Морфология 2015; 3: 22-26.
5. Гуляева, Н.И., Мелехин, С.В., Реактивные изменения структуры селезенки у беременных животных и их потомства в ответ на антигенное воздействие. Морфология 2013; 144(5): 73.
 6. Добровольский В.В. География микроэлементов. Глобальное рассеяние. М.:Мысль 1983; 272.
 7. Савельева Л.В., Столяров В.В., Усынин А.Ф., Структурная организация селезенки, брыжеечных лимфатических узлов крыс на ранних этапах постнатального онтогенеза. Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии (X Международная конференция). Новосибирск: 2011; 261-262.
 8. Савилов П.Н. Азотистый метаболизм селезенки при резекции печени и гипербарической оксигенации. Биолог. журн. Армении 2014; 2(66):6-11.
 9. Хайтов Р.М., Алексеев Л.П., Иммуногенетика и биомедицина. Российский аллергологический журнал: науч.-практ. журнал Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов 2013; 1: 5-14.
 10. Hu Q.Q., Li. Sh, Qiao. EM, et al., Effects of Boron on Structure and Antioxidative Activities of Spleen in Rats. Biological trace element research 2014; 158(1): 73-80.
 11. Kabu M., Tosun M., Elitok B., Akosman M.S. Histological evaluation of the effects of borax obtained from various sources in different rat organs. J. Morphologia. 2015; 33 (1): 255-261.
 12. Kukukkurt I., Akbel E., Karabag F., Ince S. The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. Toxocology and industrial health. 2015; 31(3): 255-260.
 13. Maslovaric I., Vukov N., Stojkovic A. et al., Morphological changes in lymph nodes and spleen upon eae induction in C57BL/6 MIC. Archives of Biological Sciences 2013; 65(4): 1317-1322.
 14. Turkez H., Geyikoglu F., Tatar A. Borax counteracts genotoxicity of aluminum in rat liver. Toxocology and industrial health. 2013;29(9): 775-779.
 15. Zhan L.B. Spleen deficiency syndrome and substance and energy metabolism. Journal of Dalian Medical University 2014; 36(1): 1-6.

SUMMARY

STRUCTURE OF THE SPLEEN AT CHRONIC INTOXICATION OF THE ORGANISM BY SODIUM TETRABORATE AND AFTER INTOXICATION

¹Umbetov T., ¹Berdalinova A., ¹Koishybayev A., ²Umbetova K., ¹Sultanova G.

¹West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The structure of a spleen of 110 white not purebred rats – males (10 intact, 50 control, 50 experimental) at chronic

intoxication by sodium tetraborate and the after intoxication period – the 7, 14, 30 and 60 days were studied. Chronic impact of sodium tetraborate on an organism resulted into increase in the relative weight of a spleen in comparison with body weight that led to increase in weight coefficient of a spleen. Increase in the relative area of all functional zones (periarterial zone, the germinal center, mantle and marginal zones) of lymphoid slug of a white pulp is established. Decrease of an index a red/white pulp, as a result of increase of the area of a white pulp in response to chronic intoxication of an organism is revealed. During the after intoxication period as a result of decrease in immune tension there occurred decrease of body weight and decrease in the area of a white pulp. During this period there was a reliable decrease of the area of lymphoid slug and decrease in the area of its functional zones (a periarterial zone, the center of manifolding, mantle and marginal zones).

Keywords: sodium tetraborate, spleen, intoxication, pulpa lienis alba, pulpa lienis rubra, lymphoid slug, germinal zone, periarterial zone, mantle zone, marginal zone, capsular-trabecular complex, after intoxication period.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ТЕТРАБОРАТОМ НАТРИЯ В ПОСТИНТОКСИКАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

¹Умбетов Т.Ж., ¹Бердалинова А.К.,
¹Койшыбаев А.К., ²Умбетова К.Т., ¹Султанова Г.Д.

¹Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан; ²И.М. Сеченова, Москва, Россия

На 110 белых беспородных крысах-самцах (10 интактные, 50 контрольные, 50 экспериментальные) проводилось изучение структуры селезенки при хронической интоксикации тетраборатом натрия в постинтоксикационный период (7, 14, 30 и 60 суток). В результате хронического воздействия на организм тетрабората натрия происходило увеличение относительного веса селезенки по сравнению с массой тела, что приводило к увеличению весового коэффициента селезенки. Установлено увеличение относительной площади всех функциональных зон (periarterial zone, mantle and marginal zones) лимфатических фолликулов белой пульпы. Выявлено уменьшение индекса красная/белая пульпа в результате возрастания площади белой пульпы в ответ на хроническую интоксикацию организма. В постинтоксикационный период в результате снижения иммунного напряже-

ნია происходило уменьшение веса органа и снижение площади белой пульпы. В этот период происходило достоверное уменьшение площади лимфатических фолликулов и снижение площади ее функциональных зон (периартериальная зона, центр размножения, мантейная и маргинальная зоны).

რეზიუმე

ელენთის სტრუქტურის შესწავლა ნატრიუმის ტეტრაბორატით ორგანიზმის ინტოქსიკაციის პირობებში და ინტოქსიკაციის შემდგომ პერიოდში

¹ტ. უმბეტოვი, ¹ა. ბერდალინოვა, ¹ა. კოიშიბაევი,
²კ. უმბეტოვა, ¹გ. სულტანოვა

დასავლეთ-ყაზახეთის მ. ოსპანოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთი; მოსკოვის ი. სენენოვის სახ. I სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

110 თეთრ უჯიშო მამრ ვირთავვაზე (10 ინტაქტური, 50 საკონტროლო, 50 ექსპერიმენტული) შესწავლილია ელენთის სტრუქტურა ნატრიუმ-

ის ტეტრაბორატით ქრონიკული ინტოქსიკაციის პირობებში და ინტოქსიკაციის შემდგომ პერიოდში (7, 14, 30 და 60 დღე-ღამის შემდეგ). ნატრიუმის ტეტრაბორატით ქრონიკული ინტოქსიკაცია იწვევს ელენთის წონითი კოეფიციენტის ზრდას და თეთრი პულპის ლიმფური ფოლიკულების ფუნქციური ზონების (პერიარტერიული T-დამოკიდებული ზონა, გერმინატული ცენტრი, მანტიური და მარგინალური ზონები) ფართობის მატებას. ორგანიზმის ქრონიკული ინტოქსიკაციის საპასუხოდ თეთრი პულპის ფართობის ზრდამ განაპირობა წითელი/თეთრი პულპის ინდექსის შემცირება.

ამგვარად, ნატრიუმის ტეტრაბორატით ქრონიკული ინტოქსიკაცია იწვევს ელენთის წონითი კოეფიციენტის, თეთრი პულპის ფართობის და ლიმფური ფოლიკულების ფუნქციური ზონების ფართობის ზრდას.

ინტოქსიკაციის შემდგომ პერიოდში ვითარდება ელენთის წონითი კოეფიციენტის დაქვეითება და თეთრი პულპის ლიმფური ფოლიკულების ფუნქციური ზონების ფართობის შემცირება.

СТРОЕНИЕ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА В ПОСМЕРТНОМ СОСТОЯНИИ В СРАВНЕНИИ С ЕГО МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЕМ

Боягина О.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

При магнитно-резонансной томографии, которая в настоящее время является ведущим методом прижизненного изучения головного мозга, мозолистое тело рассматривается обычно только в одном ракурсе, соответствующем сагиттальному сечению, при котором оно визуализируется в виде известного бокового профиля, ограниченного верхним и нижним, локально сопрягающимися, контурами. В данном контурном пределе вмещается несметное количество (принято считать около 10^6) нервных волокон. Их топографию проводят, в основном, по его соответствующим отделам: 1 – переднему, включающему клюв и колено; 2 – стволу и 3 – заднему утолщению, валику [9,13-18,23,29,30]. При этом подразумевается, что это огромное их количество распределяется в мозолистом теле в виде сплошной массы без какого-либо разграничения на отдельные совокупности.

Однако, предварительные результаты, полученные в ходе проведенных ранее исследований [6], наглядно свидетельствуют, что мозолистое тело состоит из определенного количества визуализируемых на макро- и микроскопическом уровнях тяжистых формирований, которые обозначены как комиссуральные канатики, рассматриваемые в качестве субкаллезных единиц первого порядка.

Целью данного исследования явилось определить, в какой степени и форме отображаются указанные выше образования мозолистого тела на его боковом контурном профиле, который обычно изучается по МРТ-изображениям.

Материал и методы. Материалом, полученным в Харьковском областном бюро судебно-медицинской

экспертизы, служил головной мозг мужчин и женщин зрелого возраста (по 10 препаратов), которые умерли по причинам, несвязанным с патологией центральной нервной системы.

Извлеченный из черепа головной мозг после промывки и двухнедельной фиксации в 10% растворе формалина подвергался препарированию как путем произвольного отлома верхней массы больших полушарий, в результате чего достигалось обнажение верхней поверхности стволового отдела мозолистого тела, так и путем рассечения головного мозга по продольной щели с помощью слайсера. Фотодокументация медиальной поверхности полушарий и верхней поверхности стволового отдела мозолистого тела осуществлена посредством цифровой фотокамеры.

Использованы также тотальные препараты мозолистого тела мужчин и женщин (по 10 препаратов) для получения из них эпоксидных шлифов. Изучение их и фотодокументация осуществлены с помощью микроскопа МБС-9 (бинокулярная лупа), оснащенного цифровой фотопроставкой.

Материалом для МРТ-исследований служили две выборки из серий МР-томограмм головы психически здоровых мужчин и женщин зрелого возраста, которые были сделаны на базе Европейского радиологического центра ООО «Гемо Медика Харьков».

Морфометрический анализ МРТ-изображений осуществлен при помощи ПО RadiAnt Dicom Viewer на серии МР-томограмм, выполненных в сагиттальной плоскости в режимах T1 и T2 взвешенных изображений, толщиной среза 5 мм.

Результаты и их обсуждение. В процессе изготовления препаратов и их изучения выявлено, что характер очертания бокового профильного контура мозолистого тела зависит от выбранной позиционной плоскости сечения. В случае, если плоскость сечения совпадает со срединной плоскостью (медианой), верхний и нижний контуры мозолистого тела оказываются без каких-либо заметных неровностей и, в целом, его боковой профиль является вполне сопоставимым с таковым при МРТ-изображении (рис. 1). Это объясняется размещением данного среза на медиальных продольных полосках (по верхнему контуру) и месте прикрепления прозрачной перегородки (по нижнему контуру), которые сглаживают соответствующие поверхностные неровности.

Иная картина обнаруживается при небольшом боковом сдвиге плоскости среза (вправо или влево от срединной плоскости). Особенно четко это выражено, когда нож касательно срезает медиальную поверхность полушария, что приводит к обнажению серого и белого

вещества соответствующих извилин мозга (рис. 2). При таких сагиттальных позициях на верхней и нижней поверхностях мозолистого тела четко различаются невысокие бугристые возвышенности, которые являются поперечными сечениями указанных выше коммиссуральных канатиков (в литературе известны под названием поперечных полосок). При этом, мозолистое тело по всему протяжению (от рострального отдела до сплениального) выглядит состоящим из множества столбиковых по форме сегментов, высота которых соотносится с толщиной его соответствующего отдела, то есть самыми короткими они являются в стволовом отделе, а самыми высокими – в колене и валике (рис. 2). В данном случае речь идет опять-таки о коммиссуральных канатиках.

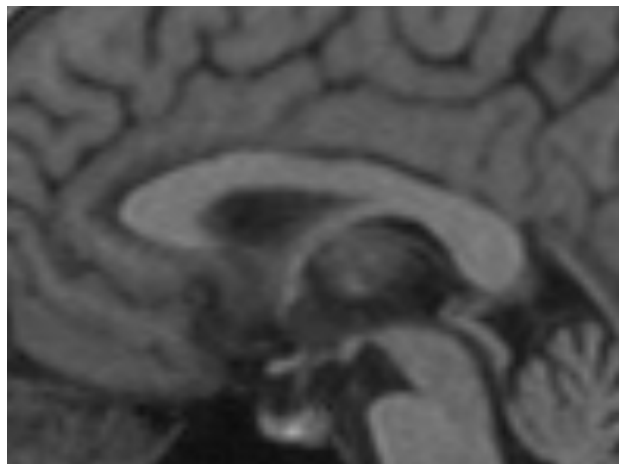


Рис. 1. МРТ-изображение мозолистого тела мужчины 54 лет

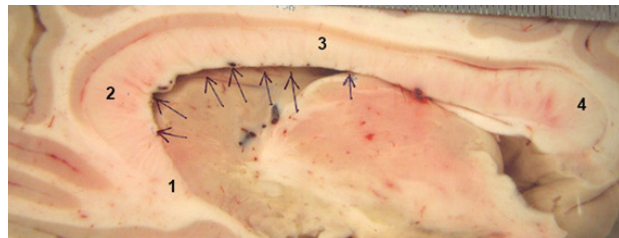


Рис. 2. Полный боковой профиль мозолистого тела мужчины. Анатомический препарат.

1 – ростральный отдел; 2 – колено; 3 – стволовой отдел; 4 – валик. Стрелками обозначены некоторые разграничительные пункты между проводниковыми «сегментами» мозолистого тела

Следовательно, в таком ракурсе рассмотрения, то есть в полном боковом профиле, мозолистое тело можно представить как образование, имеющее сегментарный принцип строения. Иными словами, оно как бы состоит из повторяющихся по протяжению (от ростральной до сплениальной части) подобных (но не равных по размеру) члеников. Естественно, такой взгляд не согласуется с тем, что известно о строении мозолистого тела как об определенной сумме однообразных по своему внутреннему строению канатиков, которые, проходя

через него в поперечном направлении, осуществляют комиссуральную связь между контрлатеральными корковыми центрами больших полушарий головного мозга [6]. Однако морфологические термины не всегда соответствуют истинной форме того или иного образования, ибо они имеют только номинальное значение. Поэтому с формальной точки зрения, если рассматривать мозолистое тело в том узком смысле, как это принято при изучении его по МРТ-изображениям, вполне допустимо считать, что оно имеет сегментарный (или метамерный) принцип строения.

Приведенные выше данные качественно повышают наши знания о строении мозолистого тела, как самой большой спайки большого мозга, посредством которой осуществляется ассоциативное взаимодействие между противоположными центрами новой коры двух функционально асимметричных полушарий [4,21,24,26-28]. Эти данные, на наш взгляд, полезно учитывать в практике магнитно-резонансной томографии, особенно в тех случаях, когда исследование направлено на изучение топического разграничения комиссуральных волокон мозолистого тела, которые, как свидетельствуют результаты наших исследований, порционно распределены по отдельным проводниковым канатикам, разграниченными (что нами установлено ранее [6]) в его толще тонкими соединительнотканными прослойками, и выпяченными на его верхней поверхности в виде поперечных валикообразных возвышений, известных в литературе под названием поперечных полосок (рис. 3).

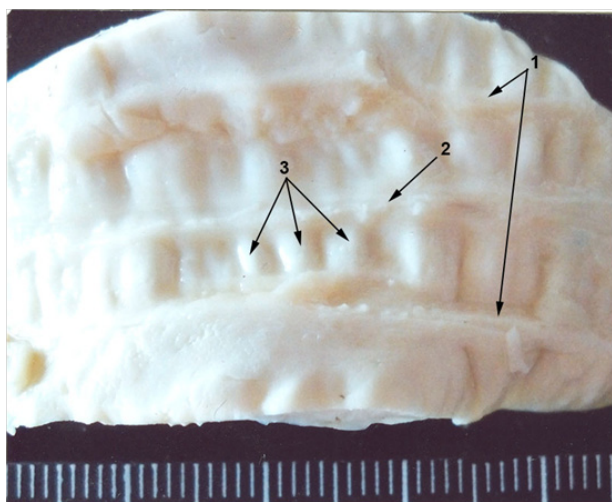


Рис. 3. Верхняя поверхность стволового отдела мозолистого тела женщины 56 лет.

1 – латеральные продольные полоски; 2 – медиальная продольная полоска; 3 – поперечные валикообразные возвышения

Однако, следует указать, что, судя по многочисленным изученным нами [2,3] МРТ-изображениям мозолистого тела, современные технические средства магнитно-резонансной томографии, к сожалению, не обладают

достаточной разрешающей способностью, чтобы различать в толще мозолистого тела данные комиссуральные канатики, размер которых в поперечнике равен примерно 3 мм (рис. 4). Тем не менее, предполагаем, что имеется возможность их визуализировать косвенно по неровности рельефа верхней поверхности мозолистого тела, которую создают в сагиттальной проекции поперечные валикообразные возвышения. Для этого требуется некоторое смещение среза вправо или влево от строго срединной плоскости. В таком случае исследователь получит возможность более четко конкретизировать (в топографическом отношении) задачи при функциональном картировании нервных проводников в мозолистом теле.

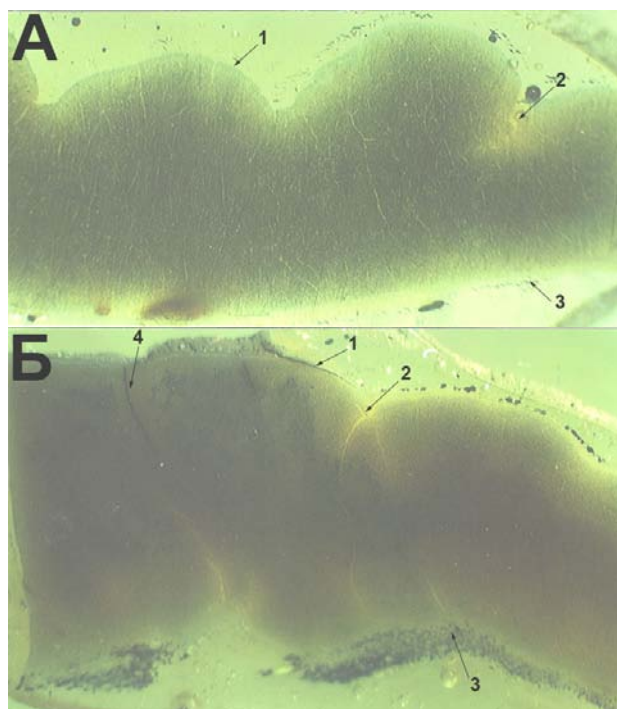


Рис. 4. Стволовой отдел мозолистого тела в сагиттальной плоскости сечения (А – мужчины, Б – женщины). Эпоксидный илф, окраска метиленовым синим. Бинокулярная лупа (микроскоп МБС-9), объектив 2: 1 – комиссуральные канатики и их возвышения над верхней поверхностью мозолистого тела; 2 – разделительные щели между комиссуральными канатиками; 3 – нижняя поверхность мозолистого тела; 4 – кровеносный сосуд

Возможность двухстороннего получения информации (вправо и влево от срединной плоскости) позволяет определить, присуща ли мозолисту телу функциональная асимметрия, свойственная большим полушариям. Подобная постановка вопроса имеет место во многих литературных источниках [1,5,7,8,10-12,19,20,22,25]. Согласно данным проведенного исследования, стволовой отдел мозолистого тела имеет отчетливые черты билатеральной морфологической асимметрии (имеются в виду правая и левая половины

его верхней поверхности от медиальных продольных полосок).

ЛИТЕРАТУРА

1. Боброва Е.В. Современные представления о корковых механизмах и межполушарной асимметрии контроля позы (обзор литературы по проблеме). Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 2008; 58 (1): 12–27.
2. Боягина О.Д. Индивидуальная вариативность формы мозолистого тела мужчин и женщин в зрелом возрасте по данным МРТ-изображений. Вісник проблем біології і медицини 2015; 4/2 (125): 291–294.
3. Боягина О.Д., Костиленко Ю.П. Планиметрический анализ индивидуальной вариативности и полового диморфизма мозолистого тела людей в зрелом возрасте по данным МРТ-изображений. Морфологія 2015; 4/9 (5): 21–25.
4. Буклина С.Б. Мозолистое тело, межполушарное взаимодействие и функции правого полушария мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 104 (5): 8–14.
5. Екушева Е.В., Дамулин И.В. К вопросу о межполушарной асимметрии в условиях нормы и патологии. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова 2014; 114 (3): 92–97.
6. Костиленко Ю.П., Боягина О.Д. Форма внутренней организации мозолистого тела мужчин и женщин в зрелом возрасте. Scientific Journal «ScienceRise» 2015; 4/3(21): 4–8.
7. Павлова И.В., Рысакова М.П., Зяблицева Е.А. Межполушарная асимметрия гиппокампа и неокортекса как коррелят активной и пассивной стратегии поведения в эмоционально-негативных ситуациях. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2010; 96 (12): 1156–1169.
8. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Косицын Н.С. Нейробиологические аспекты функциональной асимметрии полушарий при депрессии. Успехи физиологических наук 2005; 2: 84–93.
9. Способ прижизненного определения размеров мозолистого тела: пат. 2396907 Рос. Федерация: МПК8 А 61 В 6/03. Бирюков А.Н. Заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU). №2008106151/14; заявл. 18.02.2008; опублик. 20.08.2010: 9.
10. Тарасов Л. Этот удивительно симметричный мир. М.: Просвещение: 1982: 5–21.
11. Шулунова А.Н., Мещеряков Ф.А. Взаимосвязь межполушарной асимметрии головного мозга и различных факторов. Известия Оренбургского государственного аграрного университета 2014; 1: 163–164.
12. Veraha E., Eggers J., Hindi Attar C. Hemispheric asymmetry for affective stimulus processing in healthy subjects—a fmri study [Electronic resource]. PLoS One 2012; 7 (10): e46931.
13. Blanchet B., Roland J., Braun M. The anatomy and the MRI anatomy of the interhemispheric cerebral commissures. J. Neuroradiol. 1995; 22 (4): 237–251.
14. Bruner E., de la Cuetara J.M., R. Colom, Martin-Loeches M. Gender-based differences in the shape of the human corpus callosum are associated with allometric variations. J. Anat. 2012; 220 (4): 417–421.
15. Fabri M., Pierpaoli Ch., Barbaresi P., Polonara G. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. World J. Radiol. 2014; 6 (12): 895–906.
16. Fabri M., Polonara G. Functional topography of human corpus callosum: an FMRI mapping study [Electronic resource]. Neural. Plast. 2013; Article ID 251308. DOI: 10.1155/2013/251308.
17. Fabri M., Polonara G., Mascioli G. Topographical organization of human corpus callosum: an fMRI mapping study. Brain Res. 2011; 1370: 99–111.
18. Farag A., Elhabian S., Abdelrahman M. Shape modeling of the corpus callosum [Electronic resource]. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2010; 4288–4291.
19. Floris D.L., Chura L.R., Holt R.J. Psychological correlates of handedness and corpus callosum asymmetry in autism: the left hemispheredysfunction theory revisited. J. Autism. Dev. Disord. 2013; 43 (8): 1758–1772.
20. Hill J., Dierker D., Neil J. A surface-based analysis of hemispheric asymmetries and folding of cerebral cortex in term-born human infants. J. Neurosci. 2010; 30 (6): 2268–2276.
21. Jarbo K., Verstynen T., Schneider W. In vivo quantification of global connectivity in the human corpus callosum. Neuroimage 2012; 59(3): 1988–1996.
22. Josse G., Seghier M.L., Kherif F., Price C.J. Explaining function with anatomy: language lateralization and corpus callosum size. J. Neurosci. 2008; 28 (52): 14132–14139.
23. Li Y., Mandal M., Ahmed S.N. Fully automated segmentation of corpus callosum in midsagittal brain MRIs [Electronic resource]. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2013; 5111–5114.
24. Luders E, Thompson P.M., Toga A.W. The development of the corpus callosum in the healthy human brain. J. Neurosci. 2010; 30 (33): 10985–10990.
25. Medvedev A.V. Does the resting state connectivity have hemispheric asymmetry? A near-infrared spectroscopy study. Neuroimage 2014; 85 (1): 400–407.
26. Peters B.D., Ikuta T., De Rosse P. Age-related differences in white matter tract microstructure are associated with cognitive performance from childhood to adulthood. Biol. Psychiatry 2014; 75 (3): 248–256.
27. Prakash K.N., Nowinski W.L. Morphologic relationship among the corpus callosum, fornix, anterior commissure, and posterior commissure MRI-based variability study. Acad. Radiol. 2006; 13 (1): 24–35.
28. Raybaud C. The corpus callosum, the other great fore-brain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation. Neuroradiology 2010; 52(6): 447–477.

29. Roy E., Hague C., Forster B. The corpus callosum: imaging the middle of the road. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2014; 65 (2): 141–147.
30. Tomaiuolo F., Campana S., Collins D. Morphometric changes of the corpus callosum in congenital blindness [Electronic resource]. *PLoS One* 2014; 9 (9): e107871.

SUMMARY

STRUCTURE OF HUMAN CORPUS CALLOSUM IN AFTER-DEATH STATE COMPARED TO INTRAVITAM MRI IMAGES

Boiagina O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Our preliminary results suggest that the corpus callosum is composed of a certain number of stringy formations visualized on macroscopic and microscopic level that we proposed to call commissural funiculi. They are treated as subcallous units of the first order.

The purpose of this research is to find out the form of the above-mentioned corpus callosum formations as being displayed on its sagittal profile as well as the extent to which they are displayed.

The material used was male and female cerebrum of mature age people, who died for reasons not related to the pathology of the central nervous system. Cerebrum extracted from the skull after being washed was exposed to a two week fixation in 10% formalin solution. The sagittal plane slicer was used for brain dissection. Photo fixation of the medial surface of hemispheres was implemented with a digital camera. It was found out that the sagittal cut of the corpus callosum can be represented as a formation having segmental structure principle. Also, according to our observations, the trunk of the corpus callosum has distinct morphological features of bilateral asymmetry.

Keywords: corpus callosum, commissural funiculi, MRI.

РЕЗЮМЕ

СТРОЕНИЕ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА В ПОСМЕРТНОМ СОСТОЯНИИ В СРАВНЕНИИ С ЕГО МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЕМ

Боягина О.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Предварительные результаты, полученные в ходе проведенных ранее исследований, наглядно свидетельствуют, что мозолистое тело состоит из определенного

количества визуализируемых на макро- и микроскопическом уровне тяжистых формирований, которые авторами обозначены как комиссуральные канатики, рассматриваемые в качестве субкаллезных единиц первого порядка.

Целью исследования явилось установить в какой степени и форме будут отображаться указанные выше образования мозолистого тела на его сагиттальном профиле.

Материалом служил головной мозг мужчин и женщин зрелого возраста, которые умерли по причинам, не связанным с патологией центральной нервной системы.

Извлеченный из черепа головной мозг после промывки подвергался двухнедельной фиксации в 10% растворе формалина. Для рассечения головного мозга в сагиттальной плоскости применялся слайсер. Фото-документация медиальной поверхности полушарий осуществлена с помощью цифровой фотокамеры.

Установлено, что на сагиттальном срезе мозолистое тело можно представить как образование, имеющее сегментарный принцип строения. Согласно результатам проведенного исследования, стволовой отдел мозолистого тела имеет отчетливые черты билатеральной морфологической асимметрии.

რეზიუმე

ადამიანის კორძიანი სხეულის აგებულება (სიკვდილის შემდგომ) მის მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფიულ გამოსახულებასთან მიმართებით

ო. ბოიაგინა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ავტორების მიერ მიღებული წინასწარი მონაცემები მიუთითებს, რომ კორძიანი სხეული შედგება მაკრო- და მიკროსკოპულ დონეზე ვიზუალიზებული წარმონაქმნების გარკვეული რაოდენობისაგან, რომელთაც ავტორებმა უწოდეს კომისურული ბაგირაკები და განიხილავენ პირველი რიგის სუბკალეზურ ერთეულებად.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დადგენა, თუ რა ხარისხით და რა ფორმით აისახება კორძიანი სხეულის ზემოაღნიშნული წარმონაქმნები მის საგიტალურ პროფილზე.

კვლევის მასალას შეადგენდა ზრდასრული ასაკის მამაკაცების და ქალების თავის ტვინი, რომელთა სიკვდილის მიზეზს არ წარმოადგენდა ცენტრალური ნერვული სისტემის პათოლოგია.

თავის ქალაქიდან ამოღებული თავის ტვინი, გარეცხვის შემდეგ, ექვემდებარებოდა ორკვირიან ფიქსაციას ფორმალინის 10%-იან ხსნარში. თავის ტვინის საგიტალურ სიბრტყეში გაკვეთისათვის გამოყენებული იყო სლასიერი, თავის ტვინის მედიკალური ზედაპირის ფოტოდოკუმენტირებისათვის - ციფრული ფოტოკამერა.

დადგენილია, რომ კორდიანი სხეული საგიტალურ განაკვეთზე შეიძლება წარმოდგენილ იქნას, როგორც აგებული სეგმენტური პრინციპის მქონე წარმონაქმნი; ასევე, კვლევის შედეგების მიხედვით, კორდიანი სხეულის ღეროვან განყოფილებას აქვს ბილატერალური მორფოლოგიური ასიმეტრიის მკაფიო ნიშნები.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗЫСКАНИЯ ОРГАНОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СРЕДИ ДОНОРОВ С НЕБЬЮЩИМСЯ СЕРДЦЕМ ПРИ БЕЗУСПЕШНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ РЕАНИМАЦИИ (Обзор литературы)

¹Ходели Н.Г., ¹Чхаидзе З.А., ²Парцахашвили Д.Д., ²Пилишвили О.Д., ¹Кордзая Д.Д.

¹Тбилисский государственный университет им. И.Джავახишвили, Институт морфологии;

²Грузино-израильская медицинская исследовательская клиника “Хельсикор”, Тбилиси, Грузия

Общепризнанным методом лечения пациентов с терминальной стадией патологии ряда жизненно важных органов является их аллотрансплантация от живых или умерших доноров. С начала этого столетия, ежегодно в мире выполняется, в среднем, 100 тысяч трансплантаций органов и более 200 тысяч – тканей и клеток человека. Из них до 26 тысяч приходится на трансплантации почек, 8-10 тысяч – печени, до 4,5 тысяч – сердца, 1,5 тысячи – легких, 1 тысяча – поджелудочной железы [2,4,14,21]. Следовательно, общество все более глубоко осознает всю важность трансплантации органов, как метода безальтернативной медицинской процедуры, способной спасти человеческую жизнь и переходит от иррациональной критики к ее взвешиванию и серьезному философско-правовому анализу. В широком спектре довольно острых, дискуссионных проблем трансплантологии на сегодняшний день можно особо выделить проблему донорства. Она спектрально включает правовые, этические, религиозные, медико-биологические вопросы, такие, как: определение момента смерти человека; регулирование процедуры получения согласия на забор органов у живого донора; так называемое донорство “postmortem”, сложнейшие вопросы сохранения органа до пересадки и многое другое [3,4,9,14,19].

Необходимо отметить, что на глобальном уровне до настоящего времени международным сообществом не было принято единого конвенционального, либо иного императивного акта, регулирующего вопросы, связанные с трансплантацией органов и тканей. ВОЗ неоднократно принимала резолюции, касающиеся данных вопросов, а наиболее значимой из них считается Резолюция WHA44.25, закрепившая «Руководящие принципы, регламентирующие трансплантацию органов

человека». В них четко выделены такие пункты, как:

- необходимость добровольности донорства;
- генетической связи доноров с реципиентами;
- недопущение коммерциализации;
- предпочтительное использование трупных органов.

Однако в последующем и до настоящего времени соответствующей резолюции Всемирной Ассамблеей здравоохранения по данному вопросу не принято. Тем не менее «Глобальная обсерватория по донорству и трансплантации - UNOS», которая создана для реализации последующей этапной резолюции WHA57.18 Всемирной Ассамблеи здравоохранения, с 2007 года осуществляет постоянное ведение соответствующей документации по статистике трансплантаций во всем мире [17].

Следует учитывать, что количество больных, находящихся в «листе ожидания» на трансплантацию с каждым годом возрастает. Значительный дефицит донорских органов приводит к тому, что часть пациентов умирает так и не дождавшись операции [1, 15]. Поэтому, в ряде стран, специалисты, работающие в данной области медицины руководствуются внутренними, национальными правовыми и этическими регуляциями. В этом смысле лидирующее положение в трансплантационной хирургии из стран евросоюза сегодня занимает Испания. В течение последних десятилетий прошлого века, по настоятельному требованию населения страны, подкрепленного декретами и указами короля, а также законодательными актами правительства, были узаконены специальные регуляции, уточняющие детали процедуры и стимулирующие альтруистический подход в донорстве. Это дало мощный импульс развитию в стране медицины в целом и трансплантологии в част-

ности [10]. Сегодня во многих церквях Испании можно увидеть табличку с надписью: «Не забирай органы на небеса, они нужны здесь, на земле!». Таким образом прославившаяся яростной инквизицией испанская церковь, сегодня проявляет прогрессивный подход в довольно сложном этико-религиозном вопросе. Некоторые страны евросоюза также пытаются повысить эффективность медицинского обслуживания в этом направлении, перенимая и распространяя испанский опыт [13].

Асистолические доноры – доноры с неьющимся сердцем (ДНС)

Определение критериев мозговой смерти, опубликованных в Гарварде в 1968 году, как эквивалента смерти человека, сделало возможным получение органов от доноров, с бьющимся сердцем (ДБС), находящихся на искусственной вентилляции. После этого использование органов для трансплантации, полученных от ДБС стало настолько широко распространенным, что значительно сократило количество трансплантатов, полученных от доноров с неьющимся сердцем (ДНС). Однако, вскоре (с 90-х годов прошлого века) использование органов, полученных от ДНС вновь стало актуальным, когда ввиду увеличения общего количества трансплантаций стал нарастать дефицит донорских органов [14,19]. Совершенствование протокола ДНС (Питсбург, 1993), данные, представленные на международном симпозиуме в Маастрихте (1995), а также рекомендации Американского Института Медицины (1997), посвященные трупному донорству, дали дальнейший стимул использованию ДНС во всем мире.

Согласно Маастрихтской классификации, в основном, выделено четыре категории асистолических доноров и введено понятие в общем определяющее время остановки кровообращения у пациента (неконтролируемые и контролируемые доноры) [7].

Первая категория неконтролируемых доноров включает жертв аварии и самоубийства, которые найдены мертвыми на месте происшествия и реанимация считается бессмысленной. Это худшая группа потенциальных доноров из-за неизвестности времени наступления остановки кровообращения и начала тепловой ишемии органов.

Вторая категория неконтролируемых доноров включает, в основном, жертв внезапной сердечной (их большинство) или мозговой «катастрофы», которые доставляются в отделения неотложной медпомощи и которым персонал скорой помощи проводил реанимационные мероприятия, несмотря на которые у пациента наступила остановка кровообращения либо в пути, либо в отделении скорой помощи или приемной госпиталя. В эту категорию, также включены пациенты, страдающие изолированной черепно-мозговой травмой, аноксией и

инсультом, жертвы серьезной травмы, которые умерли вскоре после госпитализации. Именно эта группа пациентов может представлять интерес, как категория потенциальных доноров, так как они находятся в поле зрения медицинских работников. И именно в этой группе пациентов наиболее остро встают морально-этические и правовые проблемы, так как расставание с жизнью в этих случаях, как правило, происходит внезапно, неожиданно для родственников и близких пострадавшего [4, 6]. В такие сложные моменты абсолютно понятно требование родственников по соблюдению определенных норм уважения и ритуалов, также требующих определенного времени.

Экстракорпоральное жизнеобеспечение (ЭКЖО)

В указанной группе неконтролируемых доноров можно выделить пациентов, которым реанимационные мероприятия проводились тотчас после остановки сердца. Время остановки кровообращения у определенного количества из этих пациентов исчисляется 5-10 минутами. По данным литературы в 60 % случаев именно в пределах указанного интервала времени начинаются био-медицински оправданные реанимационные мероприятия (зачастую, вначале проводимые немедицинским персоналом, затем медперсоналом неотложной медпомощи и наконец, при определенных показаниях и при наличии соответствующего оснащения и компетенции - специальной бригадой экстракорпоральной циркуляторной поддержки). Причем статистический анализ ближайших и отдаленных результатов реанимации указывает на значительное преимущество применения метода экстракорпорального жизнеобеспечения - ЭКЖО (40-50% случаев положительных результатов) перед традиционной методикой реанимации (5-7% случаев положительных результатов). Следовательно можно предположить, что будущее за этим, хотя и более агрессивным, но бесспорно, этио-патогенетически более оправданным методом реанимации [8, 12]. Метод основан на неотложной канюляции магистральных сосудов пациента, подключении их к портативной искусственной перфузионной системе «сердце-легкие» и осуществлении искусственного системного кровообращения оксигенированной кровью. Метод показан как при тяжелой легочной недостаточности так и при остановке сердца и кардиогенном шоке. В последние годы, несмотря на значительную дороговизну, наблюдается тенденция активного внедрения метода ЭКЖО в клиническую практику. Так, во всем мире в 2008 году из 36 000 зарегистрированных больных, которым требовалось проведение ЭКЖО, выжило более 26 000 (72%). Среди них, число взрослых пациентов было немногим больше, чем 2 500 (8%) и 1 065 (42%) из них выжили. Среди 269 пациентов, нуждающихся в ЭКЖО в полевых, внегоспитальных условиях по поводу остановки сердца выжили 70 (26%). В 2012 году около 51 000 пациентов получили ЭКЖО. Из них 13 000 пациентам метод был применен с целью циркуляторной

поддержки во время остановки сердца и кардиогенном шоке. Соответственно наблюдалась 40% выживаемость у новорожденных, 49% - у детей и 39% - у взрослых пациентов [17].

Но даже метод экстракорпоральной циркуляторной поддержки организма не может гарантировать 100%-ного положительного результата со стойким восстановлением сердечной деятельности. Различные авторы приводят довольно отличающиеся цифры при анализе неудачных результатов перфузионной реанимации. Следует учесть, что метод экстракорпоральной поддержки гемодинамики в практике внегоспитальной реанимации насчитывает не более 10-15 лет. Как перспективный, но относительно дорогостоящий метод, он постепенно внедряется в практику неотложной медпомощи экономически развитых стран и на данном этапе находится в стадии технологического, методологического совершенствования и накопления клинического опыта.

Потенциальные доноры среди ДНС после безуспешного ЭКЖО

Концептуально новый методологический подход в менеджменте пациентов, перенесших остановку сердца, которым экстренно проводилось ЭКЖО разрабатывается группой специалистов в институте морфологии ТГУ. В экспериментальных моделях на животных испытываются различной конструкции технические устройства и аппараты для ЭКЖО собственной разработки. Перфузионные устройства для ЭКЖО пульсирующего потока предназначены для повышения эффективности реанимации, путем более оптимальной разгрузки миокарда ослабленного «катастрофой» сердца. Эксперименты предусматривают моделирование и таких ситуаций, когда восстановления спонтанной деятельности сердца не происходит. В данном случае целью эксперимента является продление адекватной перфузии «in situ» различной продолжительности для длительного сохранения органов потенциального ДНС без тепловой ишемии [9,18].

Таким образом, согласно описанной концепции пациенты, которые после внезапной остановки кровообращения подверглись реанимации, с попыткой восстановления сердечной деятельности методом экстракорпоральной перфузии и которым не удалось восстановить стойкую сердечную функцию, должны доставляться в клинику с подключенной системой ЭКЖО и адекватной искусственной гемодинамикой. При доставке в клинику таким пациентам следует оказывать квалифицированную, специализированную медицинскую помощь на основании достоверных лабораторных данных и клинических обследований, проводиться окончательная оценка состояния пациента и постановка диагноза, которые должен осуществлять консилиум врачей. В подобных случаях возникает

ситуация, когда у пациента с небеющим сердцем функции организма во внегоспитальных условиях в течение длительного времени поддерживаются искусственным сердечно-легочным кровообращением, посредством специальной аппаратуры. При стойком отсутствии самостоятельной сердечной активности прекращение искусственного кровообращения неминуемо приведет к смерти пациента. Исходом такого состояния может быть:

- аппаратозависимый пациент с небеющим сердцем, с достоверно сохраненной мозговой активностью;
- аппаратозависимый пациент с небеющим сердцем, с отсутствием мозговой активности.

В первом варианте показана трансплантация сердца или его искусственного аналога. При отсутствии (по различным причинам) указанной возможности пациент может рассматриваться как идеальный донор с органами, которые почти не находились в состоянии тепловой ишемии и органная перфузия на данный момент продолжается в целостном организме. Такие органы можно оценивать функционально, биохимически и морфологически на протяжении всего периода перфузии «in situ» и пересаживать практически с «нулевым временем» тепловой ишемии [11,14].

Во втором варианте возможность лечения бессмысленна и изначально может решаться вопрос донорства. Иными словами пациент может рассматриваться как потенциальный идеальный донор с непрерывно перфузируемыми органами. Эти пациенты во второй группе неконтролируемых доноров по маастрихтской классификации могут составлять специальную подгруппу «потенциальных ДНС подключенных к системе ЭКЖО».

Пролонгирование экстракорпоральной перфузии, начатой во внегоспитальных условиях оправдано необходимостью более точной и детальной диагностики критического состояния пациента в условиях стационара консилиумом врачей-экспертов, патологов, юристов, а также родственников пациента и требуемым для этого временем. Консилиум правомочен решать дальнейшую судьбу пациента (если она не решена соответствующим прижизненным завещанием пациента). Исход ситуации может быть двояким:

- либо правомочные родственники пациента соглашаются на изъятие органов (или органа) и в этом случае, по решению консилиума врачей и согласия родственников системная перфузия продолжается вплоть до трансплантации;
- либо по требованию родственников процедуры прекращаются.

В первом случае возникает неординарная медико-биологическая и этико-юридическая ситуация, когда подвергшийся медицинским реанимационным процедурам организм пациента не смог восстановить спонтанного

сердцебиения и самостоятельного кровообращения, а подключенная к нему искусственная техническая система, управляемая оператором продолжает функционировать, обеспечивая искусственное кровообращение. После достижения консенсуса с родственниками по изъятию органов, тело пациента должно рассматриваться как тело донора с небьющимся сердцем, к организму которого в целях консервации органов «in situ» подключена искусственная перфузионная система. Функционирование перфузионной системы у «бесперспективных пациентов» преследует единственную цель – уменьшение (либо исключение) времени тепловой ишемии эксплантируемых органов. Процедура по изъятию органов должна производиться в операционной, в стерильных условиях, при строжайшем соблюдении основных международных этических, юридических и медико-биологических требований [5,14,20].

В гайдлайнах по изъятию органов ряда европейских государств, для избежания конфликта интересов между различными группами медработников, решающих судьбу пациента в подобных случаях, строго оговорено о недопущении идентичности специалистов, участвующих в реанимационных мероприятиях с одной стороны и в процедурах по эксплантации - с другой. В рассматриваемом нами случае по решению консилиума врачей и экспертов перфузиолог из бригады реаниматологов должен заканчивать работу и передавать управление аппаратом перфузиологу из бригады по изъятию органов. Таким образом конфликт интересов исключается [16].

Во втором случае, при несогласии родственников на изъятие органов или наличии других причин, при которых пациент не может рассматриваться как потенциальный донор, по решению врачебного консилиума, искусственная перфузия прекращается, производится деканюляция и декатетеризация сосудов, ушивание ран и тело пациента после установленных пато-морфологических процедур передается родственникам.

Среди контролируемых пациентов (по Маастрихтской классификации) группа третьей категории, с точки зрения потенциального донорства, представляет наименьший интерес. Случаи, когда лечащие врачи решают, скорее всего, прекратить лечение (а не начать реанимацию) и ожидают остановки сердца, как правило, связаны с тяжелыми заболеваниями в терминальных стадиях и зачастую, органы таких пациентов изначально непригодны для трансплантации.

Пациентов четвертой категории, включающей лица, у которых может наступить внезапная остановка сердца во время или после определения смерти мозга, можно приравнять к пациентам упомянутой подгруппы - второй категории неконтролируемых доноров, которым безуспешно проводилась экстракорпоральная перфузионная реанимация. Разница состоит в том,

что эти пациенты, при остановке сердца, находятся под контролем врачебного персонала и в условиях соответствующих медико-технических возможностей клиники. При получении согласия родственников на эксплантацию органов, время тепловой ишемии может зависеть от организационных возможностей клиники и технических возможностей бригады по эксплантации. Но, во всех подобных случаях, избежать тепловую ишемию определенной продолжительности не удастся.

Заключение

При безуспешной экстракорпоральной реанимации, проводимой во внегоспитальных условиях, продление оптимальной перфузии оправдано необходимостью сохранения гемодинамически и метаболически адекватной системной и органной перфузии, на этапе транспортировки пациента в госпиталь, вплоть до момента решения дальнейшей судьбы пациента с медицинской, юридической и этической точек зрения. Такой подход позволяет:

- провести окончательные диагностические и лечебные реанимационные мероприятия в госпитальных условиях;
- созвать консилиум специалистов (реаниматологи, невропатологи, трансплантологи, юристы), информировать родственников;
- при сохранении у пациента адекватной мозговой активности, решать вопрос о замещении функции сердца донорским или искусственным сердцем, либо вспомогательным устройством;
- при отсутствии мозговой активности, вместе с родственниками и юристами решать вопрос о донорстве пациента;
- при положительном решении вопроса донорства, сохранить органы вплоть до трансплантации с минимальным временем тепловой ишемии.

Следовательно, во второй группе ДНС по Маастрихтской классификации можно выделить специальную подгруппу «потенциальных ДНС, подключенных к системе ЭКЖО».

Статья рассмотрена на заседании этической комиссии Института морфологии Тбилисского государственного университета им. И. Джавахишвили и согласно протоколу №3 от 18.05.2016, ее дизайн и содержание удовлетворяют требованиям этики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко СФ. Асистолические доноры полноценный ресурс ренальной трансплантации. Оптимальный протокол мероприятий. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2003;(4):3-12.
2. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2014;16(2):5-23.

3. Лазарев ПА, Сидорова ЛЛ. Сердечно-легочная реанимация. Рекомендации Европейского совета по реанимации и Американской ассоциации сердца. *Therapia*. 2010; 10(51). <http://therapia.ua/therapia/2010/10>.

4. Погребниченко ИВ. Эффективное использование печени мультиорганного донора для трансплантации. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2014.

5. Резник ОН. Аппаратная перфузия почечных трансплантатов: эволюция представлений о технологии, собственные практические результаты и перспективы применения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2008;2(40):49-56.

6. Abrams DC, Prager K, Blinderman CD, Burkart KM, Brodie D. Ethical dilemmas encountered with the use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Chest*. 2014; 145(4):876-882.

7. Chaib E. Non heart-beating donors in England. *Clinics*. 2008; 63(1):121-134.

8. Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *The Lancet*. 2008;372(9638):554-561.

9. Chkhaidze Z, Khodeli N, Kordzaia D, Partsakhashvili J, Pilishvili O. Fruitless resuscitation? *Journal of Surgery of Georgia*. 2016;1:53-56.

10. Coll E, Miranda B, Matesanz R. Organ donors in Spain: evolution of donation rates per regions and determinant factors. *Med. Clin. (Barc)*. 2008;131(2):52-59.

11. Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology* 2010;138:802-809.

12. Foerster K, D'Inka M, Beyersdorf F, Benk, Nguyen-Thanh T, Mader I, Fritsch B, Ihling C, Mueller K, Heilmann C, Trummer G. Prolonged cardiac arrest and resuscitation by extracorporeal life support: favourable outcome without preceding anticoagulation in an experimental setting. *Perfusion* 2013;28(6):520-528.

13. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Effect of bystander cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation*. 2000;47(1):59-70.

14. Matevossian E, Kordzaia D, Chkhaidze Z, Khodeli N, Partsakhashvili J, Khachiperadze Z, Doll D, Lobzhanidze G. Abdominal Organ Donation: Surgical Aspects and Recommended Practice Guidelines for Controlled Donation of Brain-Dead Donor. *Georgian Medical News* 2015;2:81-89.

15. Monbaliu D, Vekemans K, Liu Q, Heedfeld V, Wylin T, Van Breussege A, Pirenne J. Liver transplantation from non-heart-beating donors: Current status and future prospects in an experimental model. *Acta Chir Belg*. 2008;108:45-51.

16. Mongero LB, Beck JR, Charette KA. Managing the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) circuit integrity and safety utilizing the perfusionist as the "ECMO Specialist". *Perfusion* 2013;28(6):555-556.

17. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. 2013;59(3):202-210.

18. Partsakhashvili D., Chkhaidze Z., Khodeli N., Pilishvili O., Jangavadze M., Kordzaia D. Experimental Liver Auto-transplantation With Novel Scheme of Veno-venous Bypass as a Model of Liver Denervation and Delymphatization. *Transplantation Proceedings* 2013;45:1739-1742.

19. Tung Wan Song A, Avelino-Silva VI, Pecora RAA, Pugliese V, D'Albuquerque LAC, Abdala E. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5363-5374.

20. Yeung JC, Cypel M, Keshavjee S. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques – non-heart-beating donor lung retrieval and «ex vivo» donor lung perfusion. *Thorac. Surg. Clin*. 2009;19(2):261-274.

21. Zorzia D, Rastellinia C, Freeman DH, Eliasc G, Duchinia A, Cicalesea L. Increase in Mortality Rate of Liver Transplant Candidates Residing in Specific Geographic Areas: Analysis of UNOS Data. *American Journal of Transplantation*. 2012;12:2188-2197.

SUMMARY

THEORETICAL BACKGROUND OF FINDING ORGANS FOR TRANSPLANTATION AMONG NON-HEART BEATING DONORS UNDER UNSUCCESSFUL EXTRACORPOREAL RESUSCITATION (LITERATURE REVIEW)

¹Khodeli N., ¹Chkhaidze Z., ²Partsakhashvili J., ²Pilishvili O., ¹Kordzaia D.

¹*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Institute of Morphology;* ²*Israel-Georgian medical research clinic "Helsicor", Tbilisi, Georgia*

The number of patients who are in the "Transplant Waiting List" is increasing each year. At the same time, as a result of the significant shortage of donor organs, part of the patients dies without waiting till surgery. According to the Maastricht classification for non-heart beating donors, the patients, who had cardiac arrest outside the hospital (in the uncontrolled by medical staff conditions) should be considered as a potential donors of category II. For these patients, the most effective resuscitation is recommended. The extracorporeal life support (ECLS) considers the connection to a special artificial perfusion system for the restoration of blood circulation out-of-hospital with further transportation to the hospital. If restoration of independent cardiac activity does not occur, in spite of the full range of resuscitative measures, these patients may be regarded as potential donors. The final decision should be received in the hospital, by the council of physicians, lawyers and patient's family members. Until the final decision, the prolongation of ECLS and maintaining adequate systemic and organic circulation is recommended.

Keywords: the potential non-heart beating donor, extracorporeal life support, adequate perfusion.

РЕЗЮМЕ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗЫСКАНИЯ ОРГАНОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СРЕДИ ДОНОРОВ С НЕБЬЮЩИМ СЕРДЦЕМ ПРИ БЕЗУСПЕШНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ РЕАНИМАЦИИ (Обзор литературы)

¹Ходели Н.Г., ¹Чаидзе З.А., ²Парцахашвили Д.Д., ²Пилишвили О.Д., ¹Кордзая Д.Д.

¹Тбилисский государственный университет им. И.Джавახишвили, Институт морфологии; ²Грузино-израильская медицинская исследовательская клиника “Хельсикор”, Тбилиси, Грузия

Количество больных, находящихся в «листе ожидания» на трансплантацию с каждым годом возрастает. С другой стороны, значительный дефицит донорских органов приводит к тому, что часть пациентов умирает так и не дождавшись операции. По классификации доноров с небьющимся сердцем, принятой в Маастрихте в 1995 году вторая группа доноров предусматривает случаи остановки сердца во внегоспитальных, неконтролируемых медперсоналом условиях. Этим пациентам показано проведение наиболее эффективной на сегодняшний день реанимации в виде экстракорпорального жизнеобеспечения с подключением во внегоспитальных условиях специальной перфузионной системы для возобновления кровообращения в организме и транспортировки пациента в госпиталь. Однако, в случаях, когда несмотря на полный комплекс проведенных реанимационных мероприятий, восстановления самостоятельной сердечной деятельности не происходит, пациент может рассматриваться как потенциальный донор. Этот вопрос должен решаться в госпитале при участии консилиума врачей, юристов и родственников пациента. Вплоть до окончательного решения вопроса о дальнейшей судьбе пациента, рекомендовано продление перфузии аппаратом экстракорпорального жизнеобеспечения с сохранением адекватного системного и органного кровообращения.

რეზიუმე

უშედეგო ექსტრაკორპორული რეანიმაციის გამო გულგაჩერებულ დონორებში გადასანერგი ორგანოების მოძიების თეორიული წინამძღვრები (ლიტერატურის მიმოხილვა)

¹ნ. ხოდელი, ¹ზ. ჩაიძე, ²ჯ. ფარცახაშილი, ო. ფილიშვილი, ¹დ. კორძაია

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მორფოლოგიის ინსტიტუტი; ²ისრაელი-საქართველოს სამედიცინო კვლევითი კლინიკა “ჰელსიკორი”, თბილისი, საქართველო

ორგანოთა გადანერგვის “მომლოდინე პაციენტთა” რაოდენობა ყოველწლიურად მატულობს. მეორე მხრივ, დონორული ორგანოების მწვავე დეფიციტის გამო პაციენტების ნაწილი ტრანსპლანტაციამდე იღუპება. 1995 წელს მაასტრიხტში (ჰოლანდია) შემუშავებული “გულგაჩერებული დონორების” კლასიფიკაციის მიხედვით, პაციენტები, რომელთაც გულის გაჩერების ფაქტი პოსპიტალს გარეთ, მედპერსონალის მიერ არაკონტროლირებად პირობებში დაუფიქსირდათ, მე-2 ჯგუფს განეკუთვნებიან. ასეთ პაციენტებში ნაჩვენებია რეანიმაციის ჩატარება სადღეისოდ ყველაზე ეფექტური – გულ-ფილტვის ექსტრაკორპორული შემოვლის მეთოდით. ამ დროს ხდება პაციენტთან სპეციალური საპერფუზიო სისტემის მიერთება, სისხლმიმოქცევის აღდგენა და ტრანსპორტირება პოსპიტალში. იმ შემთხვევებში, როდესაც, მიუხედავად რეანიმაციული ღონისძიებების სრული კომპლექსის ჩატარებისა, გულის მუშაობის აღდგენა ვერ ხერხდება, პაციენტი შეიძლება განიხილებოდეს, როგორც ორგანოთა პოტენციური დონორი. დონორობის საკითხი უნდა წყდებოდეს პოსპიტალში - ექიმების, იურისტებისა და პაციენტის ნათესავებისაგან შემდგარი კონსილიუმის მიერ. საკითხის საბოლოო გადაწყვეტამდე რეკომენდებულია აპარატული პერფუზიის გახანგრძლივება ადეკვატური სისტემური და ორგანული სისხლმომარაგების შენარჩუნებით.

COMPARISON OF FOUR GENOTYPING METHODS FOR *P.AERUGINOSA*: *IN SILICO* STUDY

Babenko D.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

P. aeruginosa is an opportunistic pathogen that is a common cause of both community-acquired and hospital-acquired infections [14] and is responsible for life-threatening infections associated with increased morbidity in humans [1,12]. Along with natural multidrug resistance, *P.aeruginosa* is able to gain resistance to all effective antibiotics what represents a major health burden for hospitalized patients [9,16].

The population genetics of *P. aeruginosa* is generally admitted to be non clonal (described as panmictic) with high number of highly diverse clonal complexes. Drug resistance is a factor contributing to the expansion of international clonal complexes (called “high-risks clones”) [7]. Thus, a reliable system for determining the source, detecting the cross-transmission and recognizing the outbreaks of the infection is necessary to control the spreading of this pathogen.

Many typing approaches have been applied to differentiate *P. aeruginosa* isolates on subspecies level. Traditionally, phenotypic and biochemical methods such as pyocin typing, serotyping, bio typing, bacteriophage typing and antimicrobial susceptibility were used [2] but due to its lack discriminatory power and stability they were replaced with molecular techniques [6]. Some comprehensive molecular typing methods based on different principles such as DNA banding patterns (e.g. pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) or Multilocus Variable Number Tandem Repeat Analysis (MLVA)) or on DNA sequencing (e.g. Multilocus Sequence Typing (MLST)) have been developed [3,10,20].

The aim of this study was *in silico* comparison four different typing methods, such as PFGE, MLVA, MLST and wgMLST to evaluate discriminatory power and level of concordance between them.

Material and methods. Fifty eight finished genomes of *P aeruginosa* were downloaded in fasta file format from GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse>).

MLVA scheme developed by Vu-Thien, H., et al. [22] was used to get MLVA profile based on simulation e-PCR with Primer3 tool [21] implemented in Geneious tool (version 9.1.3, (<http://www.geneious.com>), [13] to amplify 15 MLVA markers. MLVA profile were calculated based on amplified products allowing the determination of repeat number. MLVA complexes were assigned if isolates sharing 12 of 15 loci with at least two isolate in a cluster.

PFGE of *P.aeruginosa* was reproduced with SpeI enzyme digestion of whole genomes. Band profiles ranged from

50 to 700 kbp. was used to construct unweight-pair group method with arithmetic means (UPGMA) dendrogram in the TotalLab TL120 software (Nonlinear Dynamics Ltd). 80% similarity cut-off was selected for isolate clustering [15].

MLST sequence types were identified from whole genome data with using MIST (microbial *in silico* typing developed by Peter Kruczkiewicz) software based on the MLST scheme originally developed by Barry Curran et. all [4] and deposited in <http://pubmlst.org/paeruginosa>. Sequence types are grouped into clonal complexes by their similarity in 6 out 7 loci.

wgMLST, uses next generation sequence data to extend the traditional MLST scheme to encompass hundreds/thousands of genes/loci across the genome of the organism. Determination and assign of genes/loci in the *P.aeruginosa* genome were performed on wgMLST scheme created on *P.aeruginosa* PAO isolate genome with Seqsphere+ software version 2.2 (Ridom, Muenster, Germany).

Hierarchical clustering based on Dice coefficient [5] for binary data and on Nei's distance [17] for categorical data were created using unweight-pair group method with arithmetic means (UPGMA) method for estimation of genetic variability and relatedness of *P.aeruginosa* (“EMA” package for R statistics [18].

Diversity (Simpson's index) and concordance between typing methods (Adjusted Rand index) were evaluated with web source (<http://www.comparingpartitions.info/>).

Results and their discussion. Many typing approaches have been developed and extensively used to distinguish *P. aeruginosa* isolates within species and detect epidemiologically related strains [10,11,20]. However, there are no guidelines for the selection of the optimal epidemiological molecular markers for the definition of a clonal structure of *Pseudomonas aeruginosa*.

In this study, genetic profiles of 58 *P.aeruginosa* isolates were obtained from whole genome sequences and compared by PFGE, MLVA, MLST and wgMLST (Fig.).

The SmaI PFGE DNA band patterns of the 58 *P. aeruginosa* isolates were analyzed by using Geneious and TotalLab tools (see Material and methods). PFGE clusters were defined through the construction of a dendrogram by using the Dice coefficient and the UPGMA method with 80% similarity cut-off. MLVA, MLST and wgMLST types were

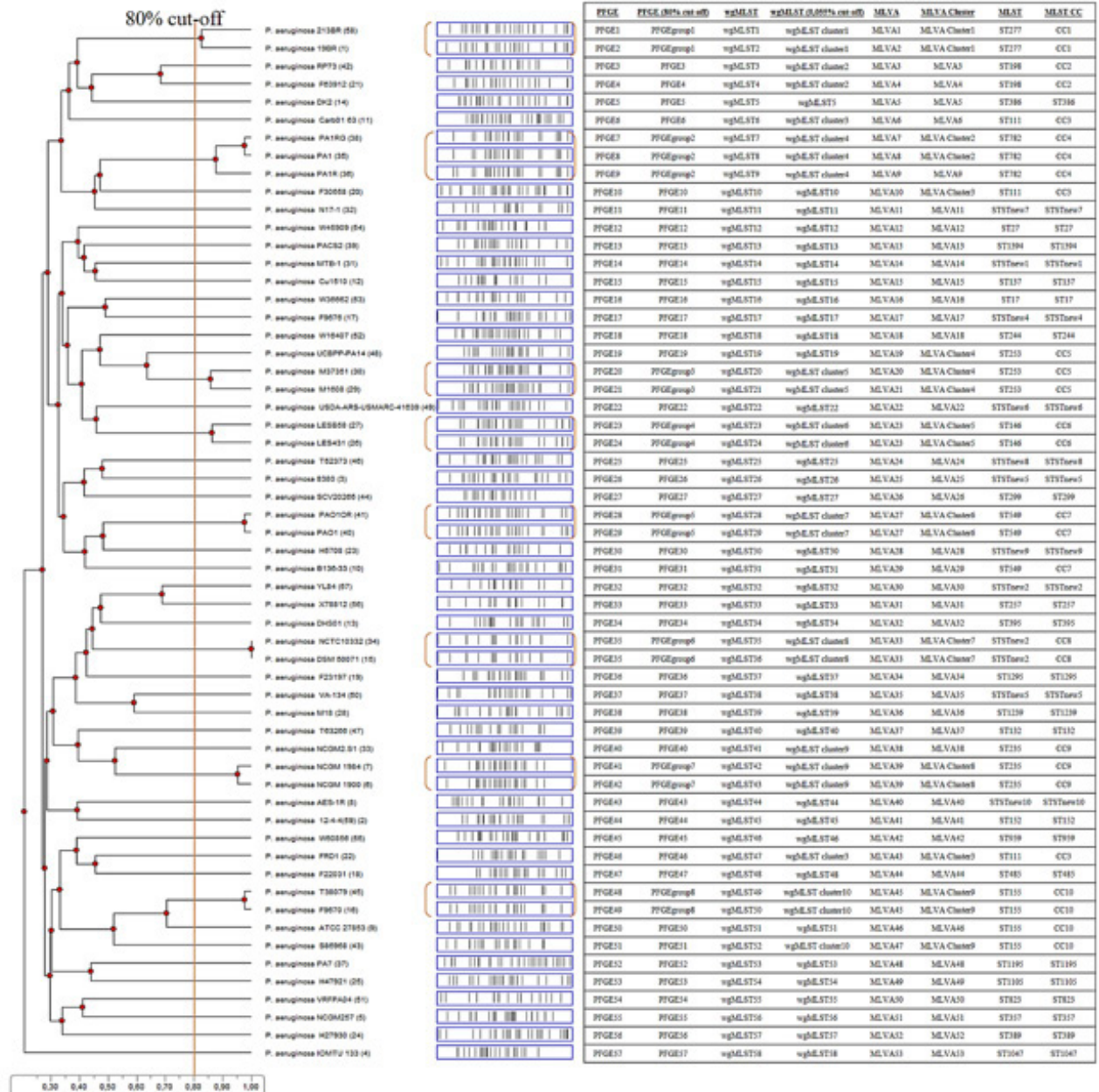


Fig. Dendrograms showing the genetic relationships among 58 strains of *P.aeruginosa* based on PFGE. Table demonstrates corresponding wgMLST, MLVA and MLST types and their cluster/clonal complexes, respectively

determined on whole genome sequences using Geneious, MIST and SeqSphere software and their clusters/clonal complexes were defined through Minimum spanning tree based on goeBURST algorithm.

By tree clustering of PFGE profiles, 57 PFGE types were determined. A cut-off value 80% allowed to identified 8 PFGE groups and 41 singletons. MLVA analysis with 15 markers determined 53 different MLVA types grouped into 9 MLVA clusters and 38 singletons. Thirty nine different sequence types were identified among the 58 *P.aeruginosa* strains by MLST analysis. The goeBURST algorithm separated 10 Clonal complexes with 28 samples and 30 singletons. wgMLST based on 5107 loci allowed to separate

58 *P.aeruginosa* genomes into 58 wgMLST types. By introduced 0.05% cut-off, what means difference up to 281 loci, there were 10 wgMLST clusters and 35 singletons (Fig.).

PFGE based on Spe I digestion usually generates 14–25 band numbers [11], although up to 37 bands were also reported [21] what allowed to get discriminant power of PFGE approach between 0.98 and 0.998 [22,23]. *In silico* PFGE generated band numbers from 14 to 29 (mean = 21; SD = ±3) in the range 10–700 kbp. with Simpson's index 0.999.

Multiple-Locus Variable number tandem repeat Analysis including 15 MLVA markers that had Simpson's diver-

Table 1. Number of types and discriminatory index of each typing method calculated on Simpson's index for the entire set of 58 *P.aeruginosa* isolates

Typing method	Type number	Simpson's ID	95% CI
wgMLST	58	1.000	(1.000-1.000)
PFGE	57	0.999	(0.998-1.000)
MLVA	53	0.997	(0.994-1.000)
MLST	39	0.983	(0.974-0.992)

Table 2. Agreement between typing methods (calculated on Adjusted Rand coefficient) used to characterize the 58 *P. aeruginosa* isolates

	PFGE	PFGE (80% cut-off)	MLVA	MLVAclusters (12 out 15)	MLST	MLSTCC (6 out 7)	wgMLST
PFGE (80% cut-off)	0.181						
MLVA	0.333	0.665					
MLVAclusters (12 out 15)	0.110	0.589	0.452				
MLST	0.068	0.522	0.299	0.707			
MLSTCC (6 out 7)	0.073	0.552	0.319	0.741	0.962		
wgMLST	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
wgMLST 0,055%	0.117	0.767	0.474	0.725	0.724	0.759	0.000

sity indices from 0.34 to 0.89 (mean = 0.72; SD = ± 0.15) demonstrated in general discriminatory power 0.997.

Multilocus sequence typing of *P.aeruginosa* based on seven internal fragment of housekeeping genes was able to determine 37 MLST types what provided 98.3% discriminatory power. wgMLST as extended variant of MLST including 5107 ORF demonstrated the ultimate discriminant power (100%) of the five typing methods (Table 1).

In spite of the difference in discriminatory power of each typing method obtained in this study, the overlapped 95% confidence interval showed the similar Simpson's index diversity of wgMLST, PFGE and MLVA. MLST demonstrated slightly lower resolution power (98.3%).

The congruence between results (using both data: type and cluster/clonal level) obtained with four different typing methods was assessed by calculation of adjusted Rand coefficient (AR) (Table 3). The highest overall congruence were between wgMLST clusters and other tree methods: PFGE groups (AR=0.767), MLS CC (AR = 0.759) and MLVA clusters (AR = 0.725). MLVAclusters and MLST CC demonstrated 74.1% agreement. In other cases AR were no more than 0.707 what demonstrate weak/moderate agreement between typing methods. Moreover, concordance at clonal level was overall higher (0.688) than at type level (0.233).

After correction of cut-off value of wgMLST (0,054% cut-off; up to 274 different loci), the adjusted Rand index between wgMLST clusters and PFGE groups reached 0.952 (95% CI; 0.816-1.000). The highest concordance between wgMLST cluster and MLST Clonal complexes (0.938, 95% CI; 0.821-1.000) and between wgMLST clusters and MLVA clusters (0.798; 95% CI; 0.573-1.000) were with 0.108% cut-off of wgMLST what specified up to 305 difference between loci.

Conclusions. Currently developed and extensively used molecular typing methods have certain advantages and disadvantages and choosing appropriate typing approach is essential task for distinguishing pathogens within species and identifying their clonal relatedness.

Whole genome multilocus sequence typing (wgMLST) based on genome-wide gene-by-gene comparisons is a powerful tool able to determine the relationship bacterial isolates within species. In this study, wgMLST with more than 5100 target genes demonstrated the highest index diversity and after selection appropriate cut-off value there were high concordance between wgMLST clusters and clonal complex/groups/clusters determined by MLST, PFGE and MLVA typing methods for *P.aeruginosa*.

REFERENCES

1. Babu K.V., Visweswaraiah D.S., Kumar A. The influence of Imipenem resistant metallo-beta-lactamase positive and

negative *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections on mortality and morbidity. *J Nat Sci Biol Med* 2014; 5:345-51.

2. Bergan T. Epidemiological markers for *Pseudomonas aeruginosa*. 3. Comparison of bacteriophage typing, serogrouping, and pyocine typing on a heterogeneous clinical material. *Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol* 1973; 81:91-101.

3. Cholley P., Stojanov M., Hocquet D., Thouverez M., Bertrand X., Blanc D.S. Comparison of double-locus sequence typing (DLST) and multilocus sequence typing (MLST) for the investigation of *Pseudomonas aeruginosa* populations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 82:274-7.

4. Curran B., Jonas D., Grundmann H., Pitt T., Dowson C.G. Development of a multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 2004; 42:5644-9.

5. Dice L.R. Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. *Ecology* 1945; 26:297-302.

6. Duong J., Booth S.C., McCartney N.K., Rabin H.R., Parkins M.D., Storey D.G., Phenotypic and Genotypic Comparison of Epidemic and Non-Epidemic Strains of *Pseudomonas aeruginosa* from Individuals with Cystic Fibrosis. *PLoS One* 2015; 10:e0143466.

7. Edelstein M.V., Skleenova E.N., Shevchenko O.V., D'Souza J.W., Tapalski D.V., Azizov I.S., Sukhorukova M.V., Pavlukov R.A., Kozlov R.S., Toleman M.A., Walsh T.R. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:867-76.

8. Grundmann H., Schneider C., Hartung D., Daschner F.D., Pitt T.L. Discriminatory power of three DNA-based typing techniques for *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 1995; 33:528-34.

9. Hatterjee M., Anju C.P., Biswas L., Anil Kumar V., Gopi Mohan C., Biswas R. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *Int J Med Microbiol* 2016; 306:48-58.

10. Hu H., Manos J. Pulsed-field gel electrophoresis of *Pseudomonas aeruginosa*. *Methods Mol Biol* 2015; 1301:157-70.

11. Ji J., Wang J., Zhou Z., Wang H., Jiang Y., Yu Y. Multilocus sequence typing reveals genetic diversity of carbapenem- or ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:5697-700.

12. Jung J.Y., Lee D.H., Wang E.W., Nason R., Sinnwell T.M., Vogel J.P., Chole R.A. *P. aeruginosa* infection increases morbidity in experimental cholesteatomas. *Laryngoscope* 2011; 121:2449-54.

13. Kearse M., Moir R., Wilson A., Stones-Havas S., Cheung M., Sturrock S., Buxton S., Cooper A., Markowitz S., Duran C., Thierer T., Ashton B., Meintjes P., Drummond A. Geneious Basic: an integrated and extendable desktop software platform for the organization and analysis of sequence data. *Bioinformatics* 2012; 28:1647-9.

14. Lanini S., D'Arezzo S., Puro V., Martini L., Imperi F., Piselli P., Montanaro M., Paoletti S., Visca P., Ippolito G. Molecular epidemiology of a *Pseudomonas aeruginosa* hospital outbreak driven by a contaminated disinfectant-soap dispenser. *PLoS One* 2011; 6:e17064.

15. Maatallah M., Bakhrouf A., Habeeb M.A., Turlej-Rogacka A., Iversen A., Pourcel C., Sioud O., Giske C.G. Four genotyping schemes for phylogenetic analysis of *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of their congruence with multi-locus sequence typing. *PLoS One* 2013; 8:e82069.

16. McCarthy K. *Pseudomonas aeruginosa*: evolution of antimicrobial resistance and implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:44-55.

17. Nei M., Tajima F., Tateno Y. Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data. II. Gene frequency data. *J Mol Evol* 1983; 19:153-70.

18. Servant N., Gravier E., Gestraud P., Laurent C., Paccard C., Biton A., Brito I., Mandel J., Asselain B., Barillot E., Hupe P. EMA - A R package for Easy Microarray data analysis. *BMC Res Notes* 2010; 3:277.

19. Silbert S., Pfaller M.A., Hollis R.J., Barth A.L., Sader H.S. Evaluation of three molecular typing techniques for nonfermentative Gram-negative bacilli. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:847-51.

20. Sobral D., Mariani-Kurkdjian P., Bingen E., Vu-Thien H., Hormigos K., Lebeau B., Loisy-Hamon F., Munck A., Vergnaud G., Pourcel C. A new highly discriminatory multiplex capillary-based MLVA assay as a tool for the epidemiological survey of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2247-56.

21. Talon D., Cailleaux V., Thouverez M., Michel-Briand Y. Discriminatory power and usefulness of pulsed-field gel electrophoresis in epidemiological studies of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 1996; 32:135-45.

22. Untergasser A., Nijveen H., Rao X., Bisseling T., Geurts R., Leunissen J.A. Primer3Plus, an enhanced web interface to Primer3. *Nucleic Acids Res* 2007; 35:W71-4.

23. Vu-Thien H., Corbineau G., Hormigos K., Fauroux B., Corvol H., Clement A., Vergnaud G., Pourcel C. Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis for longitudinal survey of sources of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3175-83.

SUMMARY

COMPARISON OF FOUR GENOTYPING METHODS FOR *PAERUGINODA*: *IN SILICO* STUDY

Babenko D.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

Many molecular typing methods have been employed as major tools in epidemiological investigation for identifying clonal relatedness of *P.aeruginosa* isolates. Having

own application points and principles they have certain advantages and disadvantages. The aim of this study was the estimation of discriminatory power and concordance between four different typing methods: PFGE, MLVA, MLST and wgMLST. 58 *P.aeruginosa* genome were analyzed *in silico* to determine PFGE, MLVA, MLST and wgMLST types and their cluster/clonal complexes. These data were estimated in term of discriminatory power and concordance. All four typing approaches demonstrated high resolution power (Simpson's ID): wgMLST (1.0), PFGE (0.999), MLVA (0.997) and MLST (0.983). Concordance between PFGE, MLVA, MLST was weak/moderate and was no more 74.1%. WgMLST demonstrated high concordance between wgMLST clusters and clonal complex/groups/clusters determined by MLST (AR=0.938), PFGE (AR=0.952) and MLVA (AR=0.798) typing methods after choosing appropriate cut-off value for wgMLST. wgMLST with more than 5100 target genes showed the highest index diversity and high concordance with other typing methods.

Keywords: PFGE, MLVA, MLST, wgMLST, Simpson's index, concordance, *in silico*.

РЕЗЮМЕ

СРАВНЕНИЕ 4 МЕТОДОВ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ P.AERUGINOSA: IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ

Бабенко Д.Б.

Карагандинский государственный медицинский университет

На данный момент разработано множество молекулярных методов типирования, которые применяются в эпидемиологических исследованиях с целью установления клонального родства изолятов *P.aeruginosa*. Так как методы типирования основаны на различных принципах с разными точками приложения, они обладают как преимуществами, так и недостатками. Целью данного исследования явилось оценка дискриминирующей способности и конкордантности 4 методов типирования: пульс-гель электрофорез (PFGE), мультилокусный анализ тандемных повторов (MLVA), мультилокусное секвенирование-типирование (MLST) и полногеномное мультилокусное секвенирование-типирование (wgMLST).

58 полногеномных данных *P.aeruginosa* проанализированы *in silico* с целью определения PFGE, MLVA, MLST и wgMLST типов и их кластеров/клональных комплексов. Полученные данные использовались для оценки дискриминирующей силы и согласованности результатов методов типирования.

Все четыре метода типирования продемонстрировали высокую разрешающую способность (индекс разно-

бразия Симпсона): wgMLST (1.0), PFGE (0.999), MLVA (0.997) и MLST (0.983). Конкордантность между PFGE, MLVA и MLST была низкой/средней и не превышала 74,1%. В тоже время, метод wgMLST показал высокую согласованность результатов с MLST (индекс Ранда=0.938), PFGE (индекс Ранда=0.952) и MLVA (индекс Ранда=0.798) на уровне клональных комплексов/групп/кластеров при выборе соответствующего значения cut-off для wgMLST. Метод wgMLST, включающий свыше 5100 локусов, показал наивысший индекс разнообразия и высокую согласованность результатов с другими методами типирования.

რეზიუმე

In silico კვლევაში გამოყენებული *P.aeruginosa*-ს გენოტიპირების 4 მეთოდის შედარება

დ. ბაბენკო

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

სადღეისოდ დამუშავებული ტიპირების უამრავი მილეკულური მეთოდები, რომლებიც გამოიყენება ეპიდემიოლოგიურ გამოკვლევებში *P.aeruginosa*-ს იზოლატების კლინიკური ნათესაობის დადგენის მიზნით. ვინაიდან ტიპირების მეთოდები დაფუძნებულია სვადასხვა პრინციპებზე და აქვთ მიდგომის სხვადასხვა წერტილები, თვითმულ მათგანს გააჩნია, როგორც უპირატესობა, ასევე ნაკლიც.

მოცემული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტიპირების 4 მეთოდის (პულს-გელ ელექტროფორეზი - PFGE, ტანდემური განმეორების მულტილოკუსური ანალიზი - MLVA, მულტილოკუსური სეკვენირება-ტიპირება - MLST და მთლიანი გენომის მულტილოკუსური სეკვენირება-ტიპირება - wgMLST) დისკრიმინირებადი თვისების და კონკორდანტობის შეფასება.

PFGE, MLVA, MLST და wgMLST ტიპირების და მათი კლასტერულ/კლონალური კომპლექსების განსაზღვრის მიზნით *P.aeruginosa*-ს 58 მთლიანი გენომის მონაცემები გაანალიზებულია *in silico*. მიღებული მაჩვენებლები გამოყენებული იქნა ტიპირების მეთოდების დისკრიმინირებადი ძალის და შედეგების შეთავსებადობის შეფასებისათვის.

კვლევის შედეგებმა ცხადყო, რომ ტიპირების 4-ვე მეთოდი ხასიათდება გარჩევის მაქსიმალური უნარით (სიმპსონის მრავალმხრივობის ინდექსი): wgMLS (0.1), PFGE (0.999), MLVA (0.997) და MLST (0.983). კონკორდანტობა PFGE, MLVA და MLST შორის იყო დაბალი/საშუალო და არ აღემატებოდა 74,1%. ამავე დროს, wgMLST-მ გამოავლინა შედეგების მაღალი შეთავსებადობა MLST-თან (რანდას ინდექსი=0.938), PFGE-თან (რანდას ინდექსი=0.952)

და MLVA-თან (რანდას ინდექსი=0.798) კლონალური კომპლექსების/ჯგუფების/კლასტერების დონეზე wgMLS-თვის შესაბამისი მნიშვნელობის cut-off შერჩევის შემთხვევაში.

wgMLST მეთოდმა, რომელიც შეიცავს 5100 ლიკუს, გამოავლინა არაერთგვაროვნობის უმაღლესი ინდექსი და მაღალი შეთავსებულობა ტიპირების სხვა მეთოდებთან.

МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАППАКОНИТИНА В ПОДЗЕМНЫХ ЧАСТЯХ ACONITUM ORIENTALE MILL, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Посвящается 90-летию юбилею академика Национальной АН Грузии Э.П. Кемертелидзе

Кинцурашвили Л.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия*

Aconitum orientale Mill - Аконит восточный (сем. Helleboraceae) многолетнее травянистое растение, произрастает на территории восточной и западной Грузии в горно-лесном и субальпийском поясах. Растение содержит фармакологически активный алкалоид лаппаконитин, который является основным действующим началом антиаритмического препарата аллапинина [1,2,6,11-14,17].

Целью исследования явилась разработка способа количественного анализа фармакологически активного алкалоида лаппаконитина для стандартизации растительного сырья.

Материал и методы. Химическое изучение алкалоидов подземных органов *Aconitum orientale* Mill, произрастающего в Грузии, выявило, что определение содержания лаппаконитина в сырье придется проводить в присутствии сопутствующих дитерпеновых алкалоидов [3,5,14,16], поэтому в процессе разработки методики изучались следующие стадии:

1. Извлечение суммы алкалоидов из сырья и их очистка.
2. Определение максимальной длины волны в УФ-спектре.
3. Определение зависимости оптической плотности лаппаконитина от концентрации вещества в анализируемом растворе.
4. Изучение условий отделения лаппаконитина от сопутствующих ему алкалоидов способом тонкослойного хроматографирования и условий элюации с сорбента.

Объектами исследования явились подземные органы *Aconitum orientale* Mill (сем. Helleboraceae), собранные в окрестностях г. Боржоми в фазе плодоношения в 2014 г. Извлечение суммы алкалоидов из сырья

проводили хлороформной экстракцией при предварительном подщелачивании сырья 5% раствором карбонатом натрия [13,18]. Для установления рабочих концентраций в качестве свидетеля использовали хроматографически чистый лаппаконитин. В УФ-спектре алкалоида, снятого на спектрофотометре СФ-26 в этаноле, максимальный пик поглощения проявляется при длине волны λ_{\max} 308 нм. Хроматографирование проводили на сорбенте силикагеля LS 5/40 μ в системе растворителей: хлороформ-метанол (4:1) [8,9,10]. Индивидуальность зоны, содержащей анализируемый алкалоид, доказана сравнением УФ-спектров спиртовых элюатов локализованных зон исследуемого вещества и алкалоида свидетеля. Детекцию алкалоида проводили реактивом Драгендорфа. В ультрафиолетовом свете при λ_{\max} 284 нм для алкалоида характерно фиолетовое свечение [4,7,9].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что оптимальное разделение алкалоидов достигается хроматографированием в тонком слое в системе растворителей: хлороформ-метанол (4:1), оптимальная десорбция лаппаконитина с пластинок ТСХ достигается 96⁰ этиловым спиртом [7]. Рабочая концентрация находится в пределах 0,00015-0,00055 г/100 мл, в которых наблюдается линейная зависимость показателя оптической плотности от концентрации алкалоида.

*Описание методики количественного определения алкалоида лаппаконитина в подземных органах *Aconitum orientale* Mill.*

Воздушно-сухие измельченные подземные части растения (20,0 г) подщелачивали 5% раствором карбоната натрия, перемешивали, оставляли на 2 часа. По ис-

Таблица 1. Метрологическая характеристика количественного анализа лаптаконитина в подземных органах *Aconitum orientale* Mill, произрастающего в Грузии

n	f	x	S ²	S	p (%)	t (p,f)	Δx	E %	E% _{m=10}
10	9	25,49	0,1366	0,36959	95	2,26	0,8269	3,24	1,02

Таблица 2. Результаты опытов с добавлением лаптаконитина

Содержание лаптаконитина в 20 г растения (мг)	Добавление лаптаконитина (мг)	Содержание лаптаконитина		X	Относительная ошибка (E%)
		вычислено (мг)	найдено (мг)		
26,0	2,50	28,5	28,1	28,3	+2,24
			28,5		
			28,3		
26,0	4,0	30,0	29,0	29,2	+1,86
			29,5		
			29,1		
26,0	5,0	31,0	29,9	30,13	+3,2
			30,2		
			30,3		

течении указанного времени сырье экстрагировали хлороформом в аппарате Сокслета. Хлороформные извлечения сгущали до 20-25 мл и алкалоиды извлекали 5% водным раствором серной кислоты. Объединённые кислые извлечения при охлаждении подщелачивали карбонатом натрия до pH 8 и алкалоиды экстрагировали хлороформом. После обезвоживания хлороформный экстракт фильтровали через бумажный фильтр, который трехкратно промывали хлороформом в количестве 3x3 мл. Промывной хлороформ присоединяли к основному экстракту и упаривали досуха, остаток подсушивали до постоянного веса при 70° в сушильном шкафу, растворяли в 20 мл 96° этилового спирта.

На пластинку размером 18x24 см с закрепленным слоем силикагеля LS 5/40μ, разделенную на три равные части наносили: на первую полосу 0,2 мл 0,1% спиртового раствора образца сравнения лаптаконитина; на вторую - 0,2 мл спиртового раствора суммы алкалоидов; третью полосу оставляли в качестве контрольной. Хроматографировали восходящим методом в системе хлороформ-метанол (4:1). После достижения фронтом 10 см пластинку подсушивали на воздухе до удаления запаха растворителя и в ультрафиолетовом свете при λ_{max} 284 нм отмечали участок свечения алкалоида, который переносили в колбу, объемом 50 мл, заливали 10 мл 96° этилового спирта и экстрагировали при помешивании на магнитной мешалке в течение 10-15 мин., оставляли на 18 часов, фильтровали через воронку шота (№4), измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 308 нм, в качестве раствора сравнения использовали 96° этиловый спирт.

Содержание лаптаконитина в сырье рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{K \cdot D_x \cdot C_{ст} \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100}{D_{ст} \cdot V_2 \cdot a(100-w)}$$

где K - коэффициент пересчета (K=0,89); a - навеска сырья, в пересчете на абсолютно сухую массу (г); V₁ - объем спиртового экстракта (мл); V₂ - объем этанольного раствора, нанесенного на пластинку (мл); V₃ - объем этанольного элюата, снятого с контрольной полосы сорбента (мл); C_{ст} - содержание лаптаконитина в стандартном образце (%); D_{ст} - оптическая плотность стандартного раствора лаптаконитина; D_x - оптическая плотность исследуемого раствора; w - потеря в массе, при высушивании (%).

Выявлено, что содержание лаптаконитина в сырье находится в пределах 0,11-0,13%. Воспроизводимость и точность методики анализа подтверждали метрологической обработкой результатов измерений и методом добавок (таблицы 1,2) [4].

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о том, что разработанная методика количественного определения фармакологически активного алкалоида лаптаконитина вполне воспроизводима и позволяет проводить количественное определение с достаточной точностью в присутствии сопутствующих дитерпеновых алкалоидов в подземных органах в *Aconitum orientale* Mill.

На основании полученных экспериментальных данных, *Aconitum orientale* Mill предложен в качестве равноценного лекарственного сырья для получения фармакологически активного алкалоида лаптаконитина.

ЛИТЕРАТУРА

1. ვანნაძე, ე. ჟაუელი, მ. მუჯირი, ლ. ბაშიტიანი, შვილი, გ. ჩხიკვაძე, ზ. რობაქიძე, ლ. კინწურაშვილი, თ. სულაძე, ნ. სხილაძე, ნ. ვანნაძე საქართველოში მოზარდი და ინტროდუცირებული მცენარეების შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი სამეცნიერო შრომათა კრებული. თბ.: 2012; X VI: 135-144.
2. Ботанико-фармакогностический словарь. М. Изд.: ВYСШАЯ ШКОЛА; 1990; 26.
3. Вачнадзе В.Ю., Джакели Э.З., Муджири К.С. Алкалоидоносные растения флоры Грузии. Академия наук Грузии, отделение химии и химической технологии. Химия и химическая технология: Сб. тр. Тб.: МЕЦНИЕРЕБА; 2001: 349-360.
4. Государственная фармакопея СССР. М.: Медицина; 1987; XI изд.; Т. I.: 1078.
5. Итоги исследования алкалоидоносных растений. Под редакцией Х.Н. Архипова. Ташкент: Изд. ФАН-АНУЗР; 1993; 160-168.
6. Махкамова А.У., Сафонова Э.В., Садыков А.З. и др. Метод количественного определения Аллапинина в *Aconitum leucostomum*. Химия природных соединений 1989; 3: 436-437.
7. Силбверстейн Р., Баслер Г. спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: Изд. ВYСШАЯ ШКОЛА; 1977; 225.
8. Усманова С.К., Chen Li, Aisa H.A., Шакиров Р. Алкалоиды двух видов растений рода *Aconitum*. Химия природных соединений 2011; 1: 135-136.
9. Шакиров Р., Тележенецкая М.В., Бесонова И.А., Арипов С.Ф. и др. Алкалоиды, растения, свойства. Ташкент: Изд. ФАН АНУЗР; 1996; 246, 618, 63.
10. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. М.: ВYСШАЯ ШКОЛА; 1980; II: 585.
11. Bryzgalov O., Romanov A. E., Tolstikova T. G., Shullts E. Lappaconitine: Influence of Halogen Substituent on the antiarrhythmic activity. Cardiovascular & Hematological Agents in Medical chemistry. 2013; 11: 211-217.
12. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia a nomenclatural checklist. Tbilisi.: UNIVERSAL, 2005; 33-39.
13. Kintsurashvili L. Alkaloids of some plants of families Helleboraceae and Ranunculaceae growing in Georgia. 3rd International conference on pharmaceutical Sciences, abstract book. I cps –2015. Publish. House. Tbilisi: UNIVERSAL; May 29-31. 2015; 116.
14. Singhuber L., Zhu M., Prinz S., et al. *Aconitum* in traditional Chinese medicine: a valuable drug or an unpredictable risk. J. Ethnopharmacol. 2009; 126: 18-30.
15. Sun J., Peng Y., Wu H., Zhang X., Zhang Y., Xiao Y. Ganfu base, an antiarrhythmic alkaloid of *Aconitum coreanum*, is a cyp 2D6 inhibitor of human, monkey, and dog isoforms. Drug Metab. Dispos. 2015; 43: 5: 713-724.
16. Sun W., Zhang S., Wang H., Wang Y. Synthesis,

characterization and antinociceptive properties of the lappaconitine salts. Medicinal chemistry Research. 2015; 24; 9:3474-3482.

17. Wang Y.Z., Xiao Y. Q., Zhang C. Study of analgesic and inflammatory effects of lappaconitine gelata. J. Tradichin Med. 2009; 29: 141-145.
18. Wang H., Zhang C., Wang X. Crystal structure of lappaconitine –ium nitrate monohydrate C₃₂H₄₇N₃O₁₂. New Cryst. Struct. 2014; 29; 4:485-487.

SUMMARY

CHROMATOSPECTROPHOTOMETRIC METHOD OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF LAPPACONITINE IN THE UNDERGROUND PARTS OF ACONITUM ORIENTALE MILL, GROWING IN GEORGIA

Kintsurashvili L.

Tbilisi State Medical University; I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry. Tbilisi, Georgia

Aconitum orientale Mill (family Helleboraceae) is a perennial herb. It is spread in forests of the west and the east Georgia and in the subalpine zone.

The research objects were underground parts of *Aconitum orientale* Mill, which were picked in the phase of fruiting in Borjomi in 2014.

We had received alkaloids sum from the air-dry underground parts (1.5 kg) with chloroform extract which was alkalinized by 5% sodium carbonate. We received the alkaloids sum of 16.5 g and determined that predominant is pharmacologically active diterpenic alkaloid – Lappaconitine, which is an acting initial part of the antiarrhythmic drug “Allapinin”.

The chromatospetrophotometrical method of quantitative analysis of Lappaconitine is elaborated for the detection of productivity of the underground parts of *Aconitum orientale* Mill.

It was determined that maximal absorption wave length in ultra-violet spectrum (λ_{max}) is 308 nm; It is established that relative error is norm (4%) from statical processing of quantitative analysis results. We determined that the content of Lappaconitine in the underground parts of *Aconitum orientale* Mill is 0.11-0.13% in the phase of fruiting.

In consequence of experimental data *Aconitum orientale* Mill is approved as the raw material to receive pharmacologically active Lappaconitine

Keywords: *Aconitum orientale* Mill, Lappaconitine, chromatospetrophotometry.

РЕЗЮМЕ

МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАППАКОНИТИНА В ПОДЗЕМНЫХ ЧАСТЯХ ACONITUM ORIENTALE MILL, ПРОИЗРАСТА- ЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Кинцурашвили Л.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе. Тбилиси, Грузия

Aconitum orientale Mill - Аконит восточный (сем. Helleboraceae) многолетнее травянистое растение, произрастает на территории восточной и западной Грузии в горно-лесном и субальпийском поясах. Объектами исследования были подземные органы *Aconitum orientale* Mill, собранные в окрестностях г. Боржоми в фазе плодоношения в 2014 г.

Сумму алкалоидов получали из воздушно-сухих измельченных подземных частей (1,5 кг) методом хлороформной экстракции при предварительном подщелачивании сырья 5% раствором карбоната натрия. Получено 16,5 г общей суммы алкалоидов.

В ходе исследования установлено, что доминантом в сумме является фармакологически активный дитерпеновый алкалоид лаппаконитин, который обладает антиаритмической активностью и является основным действующим началом антиаритмического препарата аллапинина.

Для выявления продуктивности подземных частей *Aconitum orientale* Mill в качестве источника получения лаппаконитина разработан способ количественного анализа алкалоида методом хромато-спектрофотометрии.

Определены максимальная длина волны поглощения в УФ-спектре (λ_{\max} 308 нм); зависимость оптической плотности от концентрации вещества в анализируемом растворе; условия отделения лаппаконитина от сопутствующих ему алкалоидов способом тонкослойного хроматографирования (элюция 96⁰ этиловым спиртом).

Установлено, что разработанная методика количественного определения лаппаконитина вполне воспроизводима, относительная ошибка находится в допустимых пределах (4%); содержание лаппаконитина в сырье в фазе плодоношения находится в пределах 0,11- 0,13%.

На основании полученных экспериментальных данных *Aconitum orientale* Mill предложен в качестве равноценного лекарственного сырья, для получения фармакологически активного алкалоида лаппаконитина.

რეზიუმე

ლაპაკონიტინის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი საქართველოში გავრცელებულ *ACONITUM ORIENTALE MILL* (აღმოსავლური ტილჭირი) მიწისქვედა ორგანოებში

ლ. კინწურაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

Aconitum orientale Mill - აღმოსავლური ტილჭირი (ოჯ. Helleboraceae - ხარისძირასებრნი) მრავალწლიანი ბალახოვანი მცენარეა, გავრცელებული აღმოსავლეთ და დასავლეთ საქართველოს ტყის მთიან ზონასა და სუბალპურ სარტყელში. კვლევის ობიექტებს წარმოადგენდა *Aconitum orientale*-ს მიწისქვეშა ორგანოები, შეგროვილი ბორჯომში, 2014 წელს, ნაყოფიანობის ფაზაში. ალკალოიდების ჯამი მიიღებოდა დაწვრილმანებული ჰაერ-მშრალი მიწისქვედა ნაწილებიდან (1,5კგ) ქლოროფორმიანი ექსტრაქციით, ნედლეულის წინასწარი შეტუტიანებით 5% ნატრიუმის კარბონატის ხსნარით. მიღებულ იქნა ალკალოიდები, საერთო რაოდენობით 16,5 გ.

დადგენილია, რომ ალკალოიდების ჯამში დომინანტია ფარმაკოლოგიურად აქტიური დიტერპენული ალკალოიდი ლაპაკონიტინი, რომელსაც ახასიათებს ანტიარითმიული აქტივობა და წარმოადგენს მოქმედ საწყისს ანტიარითმიული პრეპარატის „ალაპინინის“ მისაღებად. *Aconitum orientale* Mill მიწისქვეშა ნაწილების, როგორც ლაპაკონიტინის მიღების პროდუქტიული წყაროს გამოსავლენად შემუშავებულ იქნა ალკალოიდ ლაპაკონიტინის რაოდენობრივი ანალიზის ქრომატოსპექტროფოტომეტრული მეთოდიკა.

განსაზღვრულია: შთანთქმის მაქსიმალური ტალღის სიგრძე ულტრაიისფერ სპექტრში (λ_{\max} 308 ნმ), ოპტიკური სიმკვრივის დამოკიდებულება საანალიზო ხსნარში ნივთიერების კონცენტრაციაზე, ლაპაკონიტინის თანხმლები ალკალოიდებისაგან გამოყოფის პირობები თხელფენოვანი ქრომატოგრაფირებით.

დადგენილია, რომ შემუშავებული მეთოდიკა სრულად აღწარმოებადია; ფარდობითი ცოთმილება ნორმის ფარგლებშია (4%), ლაპაკონიტინის შემცველობა ნედლეულში - 0,11-0,13 %. მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე *Aconitum orientale* Mill მოწოდებულია სრულფასოვან მცენარეულ ნედლეულად ფარმაკოლოგიურად აქტიური ლაპაკონიტინის მისაღებად.

УРОВЕНЬ БЕНЗ(А)ПИРЕНА В ТАБАЧНОМ ДЫМЕ

Зурабашвили Д.З., Парулава Г.К., Шанидзе Л.А., Кикалишвили Б.Н., Николайшвили М.И.

Центр психического здоровья и профилактики наркомании;

Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта, Тбилиси, Грузия;

Систематизация имеющихся в клинической медицине, медицинской-экологии и токсикологии сведений [1] четко показала, что застоявшийся табачный дым представляет собой исключительно значимую проблему в аспекте охраны окружающей среды и здоровья «пассивного» курильщика.

По оценке ВОЗ около трети населения мира регулярно подвергается негативному влиянию пассивного курения. Вторичный табачный дым содержит как компоненты основного (вдыхаемого) дыма, так и формирующиеся в воздухе в результате фотохимических и пиролизических процессов компоненты. Ряд авторов [5], подчеркивая более высокую токсичность вторичного табачного дыма, выделяют компоненты наркотического, обстановочного, т.е. медико-экологического характера и индивидуальную чувствительность. Изучение распространенности каждого компонента вторичного табачного дыма имеет научное и практическое значение [14].

Особую значимость эти исследования приобретают в группах с постоянно высокой физической нагрузкой (определенные виды спорта, регулярные тренировки) [3], когда легочная вентиляция увеличивается во много раз за счет роста глубины и частоты дыхания, а также включения в газообмен дополнительных объемов. Вторичный табачный дым может способствовать формированию воспалительных изменений легочной ткани, снижению пиковой скорости потока легочного воздуха, поражению верхних дыхательных путей, хроническим неспецифическим болезням и т.д. [10]. По данным Всемирной организации здравоохранения, с воздействием вторичного табачного дыма связано до 600000 преждевременных смертей в год от различных заболеваний. Опасность воздействия вторичного табачного дыма определяется не только токсичностью, но и летучестью каждого компонента [13,17]. Высокой летучестью обладают ароматические углеводороды. Во вторичном табачном дыме в настоящее время идентифицировано более 30 компонентов этого класса, среди которых особое место занимает бенз(а)пирен.

Идентифицированный во вторичном табачном дыме бенз(а)пирен по системе Рихтера является неканцерогенным, однако, служит исходным веществом для образования многих канцерогенов [16]. Опасность бенз(а)пирена усугубляется его способностью распространяться на значительные расстояния, сохра-

няться в помещении в виде компонентов, оседающих на твердой и жидкой фазах (макро частицы) атмосферы. В ранее опубликованной работе [2] представлены данные по содержанию бенз(а)пирена в слюне курильщиков сигарет «Астра» (Лагодехи, Грузия) со стажем курения 10-15 лет. Однако, содержание бенз(а)пирена во вторичном табачном дыме сигареты «Астра» требует идентификации как на разных расстояниях от источника, так и по времени забора пробы.

Целью исследования явился количественный анализ бенз(а)пирена в табачном дыме на расстояниях 2, 4 и 6 метров спустя 3, 5 и 10 минут после «второго пасса» курительной машины сигареты «Астра» при температуре помещения 18,00С.

Материал и методы. Идентификация бенз(а)пирена в табачном дыме сигареты «Астра» проведена методом газовой хроматографии [4] на хроматографе PPE-Millipore-Waters (США) и описана в работе [3]. Согласно «точечному отбору» (2, 4 и 6 м) анализ повторялся 6 раз для каждой зоны (1 м³ воздуха) с интервалом 10 дней с целью очистки помещения.

Результаты обработаны с использованием компьютерной программы SPSS (17,0).

Результаты и их обсуждение. В таблице приведены усредненные величины содержания бенз(а)пирена в 1 м³ воздуха на расстоянии 2, 4 и 6 метров от горячей сигареты.

Согласно полученным данным, спустя 3 минуты после второго «пасса» уровень бенз(а)пирена на расстоянии 2 м от источника составил 5,2±0,4 ppm. На дистанции 4 м - 5,9±0,3 ppm, а на расстоянии 6,0 м 5,4±0,4 ppm (p>0,05). Таким образом, спустя 3 минуты после второго «пасса» уровень бенз(а)пирена на расстоянии 2, 4 и 6 метров от источника практически одинаков. Спустя 5 минут после второго «пасса» уровень бенз(а)пирена на дистанции 2 м составил 4,2±0,2 ppm. На дистанции 4,0 м значительно возрос и достиг 6,0±0,5 ppm (различие достоверно p<0,001). На шестиметровом удалении содержание бенз(а)пирена достигло 7,9±0,5 ppm (p<0,001).

Таким образом, на пятой минуте после второго «пасса» уровень бенз(а)пирена по мере удаления от источника начинает расти и увеличивается согласно

Таблица. Уровень бенз(а)пирена в (ррт) на разных расстояниях от сигареты в 1 м³ воздуха спустя 3, 5 и 10 минут после второго «пасса»

Дистанция, метры	спустя 3 минуты	спустя 5 минут	спустя 10 минут
2	5,2±0,4	4,2±0,2	8,5±0,9
4	5,9±0,3	6,0±0,5	10,9±0,9
6	5,4±0,4	7,9±0,5	13,2±1,1

каждой дистанции. Содержание бенз(а)пирена спустя 10 минут после второго «пасса» достигло 8,5±0,9 ррт на расстоянии 2 м от источника. В указанный отрезок времени его уровень на расстоянии 4 м оказался значительно выше (10,9±0,9 ррт, $p < 0,001$). В матрице, забранной на дистанции 6 м, подтверждено еще большее его увеличение (13,2±1,1 ррт, $p < 0,001$). Таким образом, в течение 10 минут после второго «пасса» уровень бенз(а)пирена в зависимости от удаления от источника увеличивается и наиболее высокий на расстоянии 6 м спустя 10 минут (13,2±1,1 ррт, $p < 0,001$).

Сравнительный анализ, проведенный согласно времени забора пробы, выявил: спустя 3 минуты после второго «пасса», на дистанции 2 м от источника уровень бенз(а)пирена составил 5,2±0,4 ррт. На той же дистанции спустя 5 минут значительно уменьшился и не превышал 4,2±0,2 ррт. Различие достоверно ($p < 0,001$). Однако, спустя 10 минут после второго «пасса» содержание бенз(а)пирена резко увеличилось (8,5±0,9 ррт, $p < 0,001$). На дистанции 4 м от источника уровень бенз(а)пирена спустя 3 и 5 минут после второго «пасса» практически одинаков (5,9±0,3 ррт и 6,0±0,5 ррт, соответственно, $p > 0,05$). Однако, в пробе, взятой спустя 10 минут, этот показатель оказался значительно выше (10,9±0,9 ррт, $p < 0,001$). Таким образом, спустя 3 и 5 минут после второго «пасса» уровень бенз(а)пирена на расстоянии 4 м от источника практически одинаков и только на 10 минуте достоверно увеличивается. На дистанции 6 м содержание бенз(а)пирена в зависимости от времени колебалось следующим образом: 5 минут спустя после второго «пасса» его уровень превышал трехминутные данные (5,4±0,4 и 7,9±0,5 ррт, соответственно, $p < 0,001$); 10 минут спустя - 13,2±1,1 ррт $p < 0,001$. Таким образом, на расстоянии 6 м от источника, уровень бенз(а)пирена в процессе измерения достоверно возрастал и оказался наиболее высоким спустя 10 минут после второго «пасса».

Таким образом, уровень бенз(а)пирена в сигаретном дыме, вдыхаемом пассивным курильщиком, связан с дистанцией и временем. В эту зависимость, естественно, включается большое количество других «возмущающих факторов» [4], однако они не рассматриваются в структуре предлагаемой работы.

Согласно полученным данным, наиболее высокое содержание бенз(а)пирена во вторичном табачном дыме

индентифицировано спустя 10 минут после второго «пасса» на дистанции 6 метров от зажженной сигареты. Хорошо известно, что вторичный побочный поток дыма в отличие от вторичного основного образуется в промежуточный момент между затяжками («пасса-ми») и выделяется из конца сигареты в окружающий воздух. Средняя частота затяжки у курильщиков с 10-15-летним стажем составляет в минуту 1 затяжка, объем - около 35,0±10,0 см³, а длительность каждого «пасса» - около 3 секунд. Не более 40% от суммарного количества содержащихся в сигаретном дыме компонентов образуются непосредственно из самого изделия [4,11]. Подавляющее большинство являются продуктами окружающей атмосферы, вдыхаемой активным курильщиком в процессе «пасса». Ингаляемость дыма связана с рН его отдельных компонентов и, в среднем, не превышает 5,4 рН [18]. С увеличением числа «пассов» величина рН дыма геометрически возрастает.

В зависимости от величины водородного показателя меняется степень протонирования и процентное содержание минорных компонентов не только в газообразной, но и в парообразной фазах сигаретного дыма [6]. С физико-химической точки зрения табачный дым представлен твердой (макрочастицы), газообразной и парообразной фазами.

Согласно приведенным в исследовании данным, наименьшее количество бенз(а)пирена в сигаретном дыме идентифицировано спустя 5 минут после второго «пасса» на дистанции 2 метров. В этом вопросе многие авторы подчеркивают ведущее значение фотохимических процессов [6]. Весьма значимой считается роль твердой и жидкой фаз (макрочастицы) атмосферы, способных не только длительно фиксировать компоненты табачного дыма, но и принимать активное участие в окислительных реакциях [7].

Необходимо учитывать, что полициклические ароматические углеводороды, в том числе бенз(а)пирен, отличаются повышенной устойчивостью ароматического ряда и высокой склонностью к реакциям замещения.

Установлено, что около 2/3 дыма выкуренной до конца сигареты попадает в атмосферу, которой дышит «пассивный курильщик». На каждые 100 выкуренных сигарет содержание бенз(а)пирена в 1 м³ табачного

дыма колеблется в пределах от 1,0 до 20,0 мкг [7]. Считается, что соотношение концентрации бенз(а)пирена в основном и побочном потоках табачного дыма обычно составляет 2,5-3,5, соответственно [15]. Например, для бенз(а)пирена показатель токсичности в табачном дыме [7] соответствует 17400 ПДК при доле токсичности не более 4,6%. Твердая фаза табачного дыма (смолы, табачный деготь), находясь в аэрозольном состоянии, способна задерживаться в альвеолах легких, вызывая раковые заболевания полости рта и носа, дыхательных путей, легких, желудочно-кишечного тракта, моче-половой системы.

Согласно действующим требованиям к изделиям табачной промышленности содержание смол в дыме не должно превышать 21,1 мг на 1 сигарету [4]. С этой целью в изделия добавляются всевозможные поглотители, однако, они также принимают участие в пиролизических реакциях [8].

Большинство генотоксических и канцерогенных веществ находится в твердо-дисперсной фазе несвежего табачного дыма. Бенз(а)пирен представляет собой субфракцию твердой фазы (смолы) высококонцентрированного концентрата (0,09% от всей массы смолы) и в процентной доле от общей токсичности табачного дыма составляет около 4,6%. Еще в 1939 г. бразильским ученым А. Раффо выявлено, что бенз(а)пирен обладает многонаправленными мишенями атаки и относится к веществам I класса опасности [13].

В настоящее время четко подчеркивается связь между присутствующими в смолах сигаретного дыма органическими соединениями и пиролизическими реакциями. В составе смол идентифицировано более 75 органических соединений, в том числе 34 углеводородов. По мере увеличения количества нитратов в табаке резко возрастает выход нитропарафинов, что при пиролизе, окиси азота реагируют с органическими радикалами в зоне горения и ингибируют синтез ароматических углеводородов, в том числе бенз(а)пирена [10]. Вместе с этим, содержащиеся в табачных листьях, обладающие двойными связями вещества (например, ненасыщенные жирные кислоты, в первую очередь, линоленовая кислота и ее метиловые эфиры) в процессе горения способствуют высокому выходу нейтральных продуктов, включая ароматические углеводороды. Наибольшее количество бенз(а)пирена выделяется при пиролизе β -стирола.

Свойством пиролизического синтеза обладает сквален. Установлено, что алифатические ненасыщенные соединения табачных листьев в процессе пиролиза образуют в табачном дыме токсические пиролизаты с относительно высоким выходом нейтральных веществ, в которых присутствуют ароматические ком-

поненты с алкильными группами в боковых цепях. Значимым предшественником бенз(а)пирена является β -ситостерин; не менее эффективным предшественником - растворимые в гексане фракции табака, в то время как стеариновая кислота занимает самое незначительное место, на что указывают Singer B. et al. [13], считая, что более 2/3 бенз(а)пирена табачного дыма образуется в результате пиролиза растворимых в гексане компонентов табака.

Таким образом, вопросы загрязнения воздуха табачным дымом связаны не только с концентрацией и продолжительностью существования каждого компонента, но также с их летучестью (распространением). Необходимо учитывать характер турбулентности воздушной среды, а также способность сегментации каждого компонента. Например, на наличие бенз(а)пирена в экстрактах мелкой пыли, собранной в сильно прокуренном закрытом помещении, указывает Grob R. [9]. Автор подчеркивает роль дипольных сил аэрозольных частиц при их «осаждении» на окружающие предметы комнатной обстановки.

Согласно определению Winickoff Y. et al. [18], окружающая среда является совокупностью факторов и условий, влияющих на благосостояние и здоровье человека.

Медико-экологический контроль окружающей среды хроматографическими методами становится одним из самых актуальных, перспективных и быстро развивающихся современных направлений. Исследования в этом направлении способствуют объективной медико-экологической оценке состояния атмосферы и, опираясь на рекомендации ЕРА, определению степени риска, которому подвергается «пассивный курильщик» в закрытых и открытых помещениях.

Вопрос влияния конкретной дистанции на содержание отдельных компонентов табачного дыма в определенное время после каждого «пасса» имеет не только идентификационный характер. Рассматривая табачный дым как носитель различного ряда материальных образований [17], считаем необходимым, по мере возможности, осветить в медико-экологическом аспекте проблему прямой и косвенной опасности основного и побочного потока дыма сторевшей сигареты, что особенно важно для пассивного курильщика в давно накуренном помещении с пониженным «индексом свежести».

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. Создание среды, свободной от табачного дыма. 2013.

2. Зурабашвили З.А., Чантурия Н.Р., Капанадзе Л.Р. Уровень никотина и бенз(а)пирена в слюне заядлых курильщиков. Мед. Нов. Грузии. 2009; 11(176): 43-47.
3. Зурабашвили Д.З., Парулава Г. К., Гвишиани З. Н., Шанидзе Л. А., Гаручава М. В. Уровень содержания нафталина и его производных в табачном дыме. Мед. нов. Грузии 2016; 1(250):93-96.
4. Сигареты. Определение содержания влажного и несодержащего никотин сухого конденсата (смола) в дыме сигарет. М.: Межгос. Стандарт; 2002:95.
5. Brinkman M., Hyoshink., et al. Comparison of True end Smoother Puff profile Replication of Smoking Behavior and Mainstream Smoke Emissions. Chem. Res. Toxicology 2015; 28(2):189-198.
6. Brinkman M., Chuang Y. et al. Exposure to deposition of fine and ultrafine particles in smoke of menthol and nonmenthol cigarettes. Toxicol. 2012; 24(5):255-269.
7. Cheng K., Okechukwu C., Millen R. Association between clean indoor air laws and voluntary smokefree rules in homes and cars. Tob. Control 2015;24(2):168-174.
8. Dolka C., Pride Y. et al. Menthol Addition to Cigarettes Using Breakable Capsules in Filter Chem. Res. Toxicol. 2013; 26(10): 1430-1443.
9. Grob R. Chromatographic Analysis of the Environment Mariel Bekker. New York: 1979.
10. Gordon S., Brinkman M. et.al. Effect of Cigarette Menthol Control on Mainstream Smoke Emission. Chem. Res. Toxicol. 2011; 24(10): 1744-1753.
11. Hang B., Sarker A., Havall et al. Thirdhand smoke causes DNA damage in human cells. Mutagenesis 2013; 28(4): 381-391.
12. Mariner D., Ashley M., Shepperd C. et al. Mouth leve; exposure using analysis of filters from smoked cigarettes. Am Y. Public Health. 2013; 61: S39-S50.
13. Singer B., Hodgson A., Guerarra K. Gas-phase organics in environment tobacco smoke. Environ. Sci. Technol. 2002; 36: 846-853.
14. Strasser A., Ashare R., Kaufman M. et.al. The effect of menthol on cigarette smoking behaviors, biomarkers and subjective responses. Cancer epidemiol. Biomarkers. 2013; 22:382-389.
15. Thomas Y., Hecht S., Lun X. et al. Third hand tobacco smoke: A tobacco-specific lung carcinogen on surfaces in smokers homes. Nicotine Tob. Res. 2014; 16(1):26-32.
16. Frederic K., Goodvin B., Goldstein M. Mapping of Benz(a)piren, Naphtalene in cigarettes smoke. New York. Journ. of Chromatography 1998; 126: 320-334.
17. Zurabashvili Z., Gvishiani Z. Influence of Environmental Temperature on Migration of Different Component of Tobacco Smoke Bul. Georg. Academy Scien. 2005; 171(3):100-103.
18. Winickoff Y., Nabi-Burzn E., Chang Y et al. Implementation of a parental tobacco control intervention in pediatric practice. Pediatrics. 2013; 132(1): 109-117.

SUMMARY

THE LEVEL OF BENZ(A)PIREN IN TOBACCO SMOKE

Zurabashvili D., Parulava G., Shanidze L., Kikalishvili B., Nikolaishvili M.

Center of Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi; Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport, Tbilisi, Georgia

The medical problems of the environmental pollution with products of tobacco smoke are relatively known. The question of separate components of tobacco smoke, factors such a puff-volume, rate, distance, frequency, length of butt in the environment air is not well understand and should further be investigated. It is shown the dependence of the process on the following factors: physic-chemical parameters of atmospheric environment, brand of tobacco product, activity of smoking process.

We aimed to determine the dependence of benz(a)pirene in the air samples of tobacco smoke in the distance of 2,0; 4,0 and 6,0m. from lighting cigarette after puff-by puff. Cigarettes were machine-smoked and the total particulate matter was collected (1,0m³) in room, having no air filtration and substances were analysed and identified by gashromatography. The conducted quantitative and qualitative analyses show, that distance of exposition from burning cigarette can change the volume of benz(a)pirene.

In the result of pyrolitic and photochemical reactions in tobacco smoke at certain air space temperature new structures can be formed with high toxicity and cancerogenity. The dominant transformation process is reaction with photochemically-produced radicals, which produced benz(a)piren as a minor product. Additional factors effecting indoor concentrations include location and ventilation condition time. Ultrafine particle and benz(a)piren deposition and smoking behavior were observed.

The mainstream smoke was also monitored continuously in real time (3, 5 and 10 minute) on a puff-by-puff. Our data show that smoking pastime can change the structure and volume of component of tobacco smoke. The level of benz(a)piren in air samples was evaluated as the main background index of cigarette smoke toxicity in relatively small room, having no air filtration system.

This question still needs to be explained. It would be interesting to investigate of tobacco smoke components in lung tissue after the smoking process. The studies are necessary in different derection.

Keywords: atmosphere, cigarette smoke, chromatography.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ БЕНЗ(А)ПИРЕНА В ТАБАЧНОМ ДЫМЕ

Зурабашвили Д.З., Парулава Г.К., Шанидзе Л.А., Кикалишвили Б.Н., Николайшвили М.И.

Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси; Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта, Тбилиси, Грузия

Медицинские проблемы, связанные с действием индивидуальных компонентов основного и побочного табачного дыма на здоровье человека, достаточно хорошо известны. Динамика индивидуальных компонентов табачного дыма в зависимости от таких факторов как объем затяжки, состояние окружающей атмосферы (температура, влажность) хорошо не изучена и требует дальнейшего анализа. В этом отношении сложность исследований связана с тем, что не больше 30% от общего количества высвобождающихся в процессе курения компонентов возникают путем возгонки летучих и полунлетучих составляющих табачное изделие (табак, оберточная бумага, стабилизаторы, ароматизаторы), остальные образуются из окружающего воздуха, протягиваемого во время курения через сигарету.

В результате проведенного исследования определен уровень бенз(а)пирена в табачном дыме на расстояниях 2, 4 и 6 м от горящей сигареты спустя 3, 5 и 10 минут после второй затяжки. Использована курительная машина, дым собран в помещении (1 м³) без воздушной фильтрации и проанализирован методом газовой хроматографии. Качественный и количественный анализ показал, что структура табачного дыма и уровень бенз(а)пирена меняются в зависимости от дистанции от горящей сигареты. Представляет интерес идентифицировать компоненты свежего и застоявшегося табачного дыма в закрытом помещении. В исследовании в медико-экологическом аспекте освещается проблема прямой и косвенной опасности потока сигаретного дыма, что особенно важно для защиты здоровья пассивного курильщика в давно накуренном помещении с пониженным «индексом свежести». Загрязнение воздуха табачным дымом связано не только с концентрацией и продолжительностью существования бенз(а)пирена, но и с его летучестью, способностью мигрировать на значительные расстояния.

რეზიუმე

ბენზ(ა)პირენის დონე თამბაქოს კვამლში

დ. ზურაბაშვილი, გ. ფარულავა, ლ. შანიძე, ბ. კიკალიშვილი, მ. ნიკოლაიშვილი

ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკოლოგიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი; საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სახელმწიფო სასწავლო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ადამიანის ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ზოგიერთი სამედიცინო პრობლემა ჩნდება თამბაქოს კვამლის ცალკეული კომპონენტის ზემოქმედების შედეგად. თამბაქოს კვამლის შემადგენელი ნივთიერებები, აგრეთვე, ისეთი ფაქტორები, როგორებიცაა მოცულობა, დისტანცია, ნაპასის ხანგრძლივობა და სისწორე და ა.შ. არ არის კარგად შესწავლილი და მოითხოვს დამატებით კვლევებსა და ანალიზს. დღეისათვის რაოდენობრივად იდენტიფიცირებულია თამბაქოს კვამლის 300-ზე მეტი კომპონენტი. აეროდინამიკური და ფიზიკურ-ქიმიური თავისებურებების გათვალისწინებით, თამბაქოს კვამლის კომპოზიცია და კონცენტრაცია იცვლება დაბინძურების მანძილის მიხედვით.

ამრიგად, თამბაქოს კვამლის ტოქსიკური კომპონენტების გავლენის შესწავლა კვლავ რჩება სერიოზულ პრობლემად ბიოლოგიასა და მედიცინაში; კერძოდ, მნიშვნელოვანია სიგარეტის კვამლის კომპონენტების კომპლექსური სამედიცინო-ბიოლოგიური შესწავლა, კერძოდ, ატმოსფეროს ტემპერატურასთან, დახურულ სივრცესთან და ჰაერის ნაკადთან მიმართებით.

გამოკვლეულია ბენზ(ა)პირენის დონე თამბაქოს კვამლში ანთებული სიგარეტიდან 2, 4 და 6 მეტრ მანძილზე მეორე ნაპასის სამი, ხუთი და ათი წუთის შემდეგ. კვლევების დროს გამოყენებულია „მწველი მანქანა“. კვამლი გროვდებოდა (1,0 მ³) შენობაში საპაერო ფილტრაციის (ვენტილაციის) გარეშე და შესწავლდებოდა გაზური ქრომატოგრაფიის მეთოდით. დადგენილია, რომ თამბაქოს კვამლის სტრუქტურა და ბენზ(ა)პირენის დონე იცვლება ანთებული სიგარეტიდან დისტანციის ცვლილებასთან ერთად: ანთებული სიგარეტიდან მანძილის ზრდის შესაბამისად ბენზ(ა)პირენის დონე თამბაქოს კვამლში იზრდება. მისი მაქსიმალური კონცენტრაცია თამბაქოს კვამლში იდენტიფიცირებულია ანთებული სიგარეტიდან 6 მეტრის დაშორებით მეორე ნაპასის 10 წუთის შემდეგ.

სამეცნიერო და პრაქტიკულ ინტერესს იწვევს ახალი და დამდგარი (ძველი, გაჯერებული) თამბაქოს კვამლის კომპონენტების იდენტიფიცირება დახურულ შენობაში.