

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 6 (255) Июнь 2016

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლე

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 6 (255) 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 Bakhmutsky (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. Корректурa авторам не высылается, 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:

Nikoleishvili D., Tchanturaia Z., Managadze G., Koberidze G., Pertia A. THE FIRST REPORT OF LAPAROSCOPIC RADICAL CYSTECTOMY IN GEORGIA.....	7
Никитина И.Н., Бойчук А.В., Калашник Н.В., Пабот Е.А., Колесникова М.В., Прасол Д.А. ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	12
Антадзе А.А., Мухашавриа Г.Г., Леквтадзе Н.И., Томадзе Г.Д., Чикобава Г.И. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ МНОЖЕСТВЕННЫМИ И ПОВТОРНЫМИ ПЕРФОРАЦИЯМИ И РАСПРОСТРАНЕННЫМ КАЛОВЫМ ПЕРИТОНИТОМ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)	17
Туллубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Абиев Т.М., Давлетбаев М.Ж., Кошанова А.А. МЕСТНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОМИЕЛИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕРАССАСЫВАЮЩИХСЯ МАТЕРИАЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	21
Зверхановский А.А. ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФОРМЫ РЕЛЬЕФА БАЗИСА ПЛАСТИНОЧНОГО ПРОТЕЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМПЛЕКСНОЙ МЕТОДИКИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОТЕЗНЫХ СТОМАТИТОВ.....	27
Azrumelashvili T., Mizandari M., Dundua T., Magalashvili D. ULTRASOUND AND CT GUIDED THORACIC BIOPSY APPROACHES - EFFECTIVENESS AND COMPLICATIONS	32
Morchiladze N., Tkeshelashvili B., Gagua D., Gagua T. RISK FACTORS OF THYROID PATHOLOGY FORMATION IN OUTPATIENT PREGNANT POPULATION	40
Buleishvili M., Lobjanidze N., Ormotsadze G., Enukidze M., Machavariani M., Sanikidze T. ESTROGEN RELATED MECHANISMS OF HYPERTENSION IN MENOPAUSAL WOMEN.....	45
Jorjoliani Ts., Jorjoliani L., Adamia N. COMPLEX EVALUATION OF THE HEALTH STATUS OF PRIMARY-SCHOOL AGED CHILDREN (ADJARA REGION)	51
Samura B. GALECTIN-3 AS A PREDICTOR OF STATIN TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA.....	56
Varim P., Varim C., Ergenç H., Uyanık M.S., Yaylacı S., Vatan M.B., Gündüz H. ASSESSMENT OF WARFARIN TREATMENT EFFICACY BY MEANS OF USING COAGULATION TEST RESULTS WITHIN THE THERAPEUTIC RANGE.....	62
Osovska N., Kuzminova N., Ovcharuk M., Serhiychuk O. STRUCTURAL HEART ANOMALIES (LITERATURE REVIEW).....	66
Kiladze L., Lezhava G., Gadelia E. ANALYSIS OF SOME EPIDEMIOLOGICAL RATES OF SUICIDE IN GEORGIA	77
Шелест А.Н., Ковалева Ю.А., Шелест Б.А. ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	81

Asadov Ch., Alimirzoyeva Z., Hasanova M., Mammadova T., Shirinova A. CLINICAL APPLICATION OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN BETA-THALASSAEMIA INTERMEDIA	86
Лавриненко В.Е., Зинабадинова С.С., Чайковский Ю.Б., Сокурено Л.М., Шобат Л.Б. ВЛИЯНИЕ НАНОАЛМАЗОВ И УГЛЕРОДНЫХ НАНОВОЛОКОН НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И УЛЬСТРАКТУРУ КЛЕТОК КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ	93
Hnatiuk V., Kononenko N., Kozub T., Chikitkina V., Galiy L. AGE AND SEX CHARACTERISTICS OF MELATONIN-POSITIVE-LABELED CELLS OF THE GASTRIC MUCOSA IN DESYNCHRONOSIS IN RATS	99
Chakhunashvili K., Pavlenishvili I., Kakabadze M., Kordzaia D., Chakhunashvili D., Kakabadze Z. BILIARY ATRESIA: CURRENT CONCEPTS AND FUTURE PROSPECTS (REVIEW)	104
Калматаева Ж.А., Калиева Д.А. МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ РУКОВОДИТЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ОБУЧЕНИИ	111

THE FIRST REPORT OF LAPAROSCOPIC RADICAL CYSTECTOMY IN GEORGIA

^{1,2}Nikoleishvili D., ¹Tchanturaia Z., ¹Managadze G., ²Koberidze G., ¹Pertia A.

¹Tsulukidze National Center of Urology Tbilisi; ²MediClub Georgia Clinic, Tbilisi, Georgia

Bladder cancer is a serious global health problem, being the ninth most commonly diagnosed malignancy worldwide. Radical cystectomy is the standard treatment of choice for non-metastatic, muscle-invasive bladder cancer as well as in a subgroup of highest-risk patients with non-muscle invasive disease. Traditionally, radical cystectomy has been performed through an open approach that allows complete excision of the tumor-bearing bladder, extended pelvic lymph node dissection (PLND), and a variety of urinary diversion procedures. Notwithstanding a better understanding of pelvic anatomy and improved surgical techniques, open radical cystectomy (ORC) is still associated with significant perioperative complications, intraoperative blood loss being one of the inevitable events even in the hands of an experienced surgeon [2,10].

In recent years, laparoscopic radical cystectomy (LRC) has increasingly been regarded as a feasible alternative to an open approach, with the potential of fewer complications, decreased pain, shorter hospital stay and recovery time, and decreased intraoperative blood loss while yielding the same functional and oncologic results [2,8,10].

Since 1992, when the first case of laparoscopic simple cystectomy was reported, technical advances have evolved to a robotic-assisted approach to include extended PLND and totally intracorporeal urinary diversion. Laparoscopic radical cystectomy is a technically challenging procedure with a long learning curve and requiring a high level of skill. Current guidelines still consider LRC, with or without robotic assistance, experimental owing to a limited number of reported cases, absence of long-term data on oncologic and functional outcomes, and possible selection bias [2,5,6,10].

In this report of the first ever case of LRC performed in Georgia, we present our initial experience with the use of the technique for a recurrent muscle-invasive bladder cancer.

Material and methods. *Case report.* The patient was a 61-year-old male complaining of moderate urinary frequency and an episode of gross hematuria. His past medical history was notable for pulmonary tuberculosis. Two foci of bladder tumor were presumed on ultrasound. On cystoscopy, there were two papillary masses of around 3 cm each at the bladder neck and the left lateral wall, respectively. Subsequent transurethral resection of the bladder tumor in June 2014 resulted in a complete tumor excision. The pathologic diagnosis was urothelial carcinoma pTaG3. The patient was, thereafter, started on an intravesical che-

motherapy regimen of doxorubicin, 50 mg. A follow-up cystoscopy in September 2014 revealed a large mass at the bladder neck, apparently invading the prostatic urethra and extending distally to the verumontanum. Imaging studies for distant metastases were negative. Informed consent for undergoing LRC, urethrectomy, and ileal conduit construction was obtained.

Results and their discussion. In December 2014, the patient underwent LRC with urethrectomy and extracorporeal urinary diversion – an ileal conduit with Bricker’s uretero-ileal anastomosis.

Under general anesthesia, the patient was placed in a dorsal supine position with a 25° Trendelenberg tilt. The camera port was placed through a 1.5-cm incision 2-3 cm cranial to the umbilicus. One 12-mm and three 5-mm ports were placed on either side below the level of the umbilicus (Fig. 1). The peritoneum at the level of cul-de-sac was incised transversely. Seminal vesicles were dissected bilaterally (Fig. 2). After the incision of Denonvillier’s fascia the prerectal fatty tissue was developed and the dorsal aspect of the prostate was mobilized up to the apex. The sigmoid colon was fully mobilized along the line of Toldt (Fig. 3). The parietal peritoneum, covering the pelvis and iliac vessels, was dissected on both sides. Next, the vasa deferentia were dissected and divided. At this stage, bilateral extended pelvic lymphadenectomy was completed and the lymph node specimens were put in separate retrieval bags (Fig. 4). The ureters were then identified and mobilized to the point of their insertion into the bladder. The ureters were then clipped and divided with the distal ends sent for a frozen section analysis. The left ureter was divided as close to the bladder as possible to maintain sufficient length for the urtereoileal anastomosis. The lateral bladder pedicles were then developed by dissection medial to the obturator fossa and controlled with a series of Hem-o-lok clips and a Thunderbeat scalpel.

The parietal peritoneum was divided between the two medial umbilical folds. The two medial umbilical ligaments (obliterated umbilical arteries) were divided using the Thunderbeat device, and the retropubic Retzius space was developed. After incising the endopelvic fascia (Fig. 5), the puboprostatic ligaments were divided with the Thunderbeat system. The dorsal vein complex was controlled using 2.0 vicryl sutures (Fig. 6). The urethra was then fully dissected, clipped to avoid any spillage of urine, and divided. The entire specimen was placed in a laparoscopic bag and delivered through a midline incision of 10 cm.

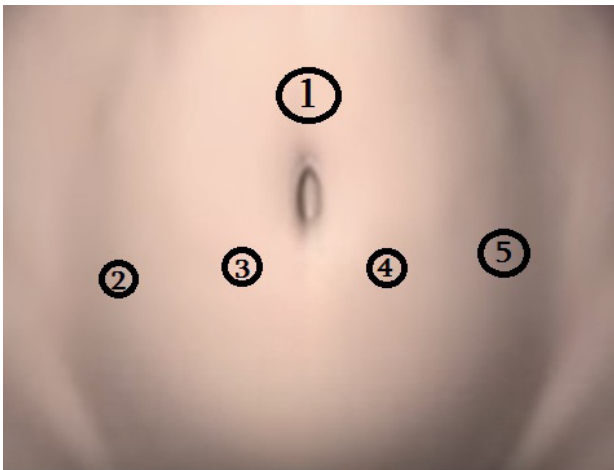


Fig. 1. Distribution of the trocars: one Hasson type optic trocar (1), three 5-mm trocars, and one 12-mm trocar

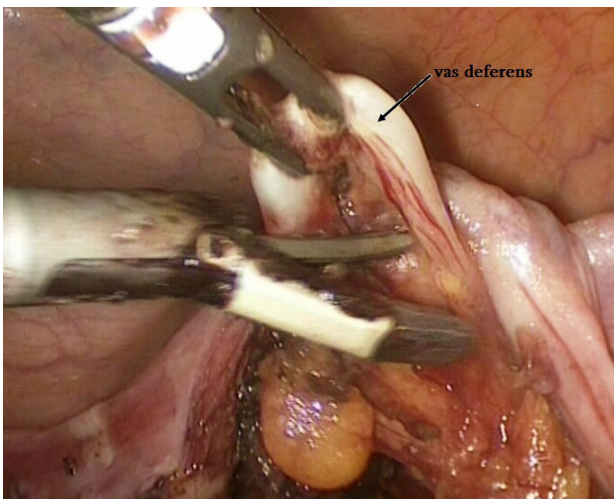


Fig. 2. Dissection of the vas deferens. The vas is identified and divided close to the tips of the seminal vesicle

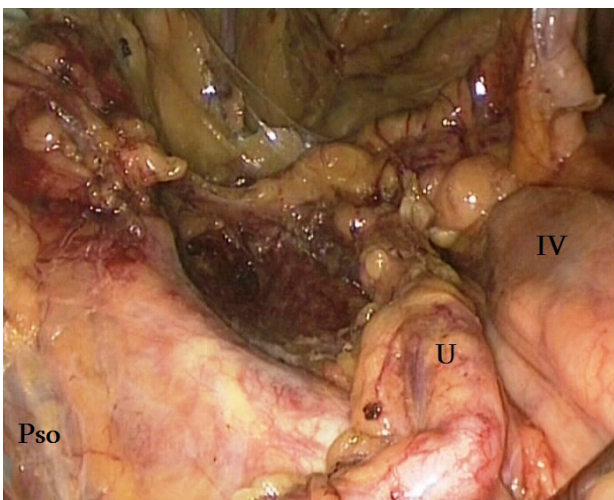


Fig. 3. External iliac artery lymph node dissection. Anatomical landmarks: Pso – psoas muscle, U – ureter, SG - Sigma

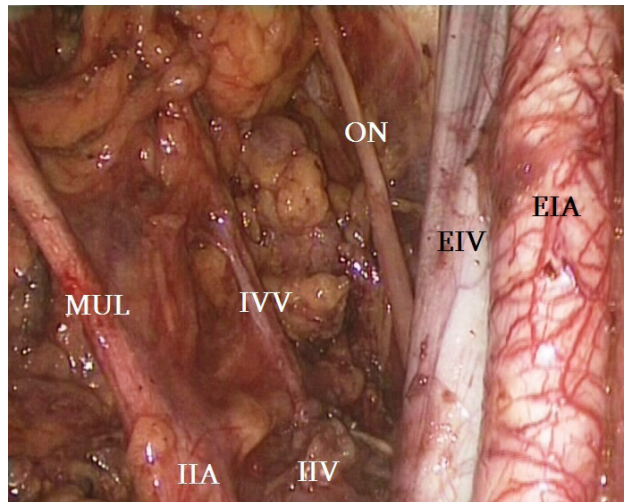


Fig. 4. MUL – medial umbilical ligament, IIA – internal iliac artery, IVV – inferior vesical vein, IIV – internal iliac vein, ON – obturator nerve, EIV – external iliac vein, EIA – external iliac artery

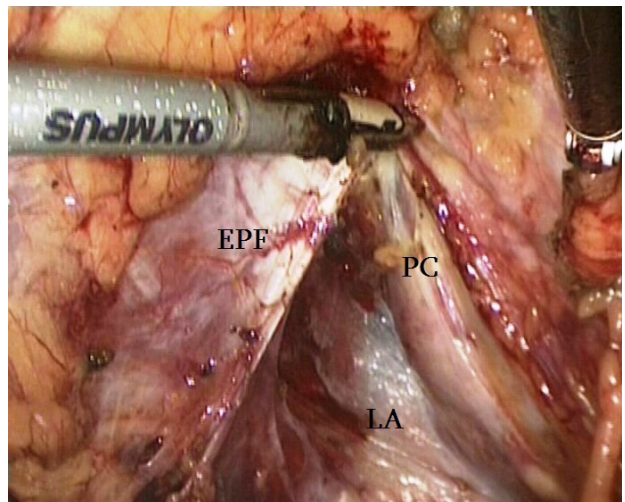


Fig. 5. EPF – endopelvic fascia, PC – prostate capsule, LA – levator ani

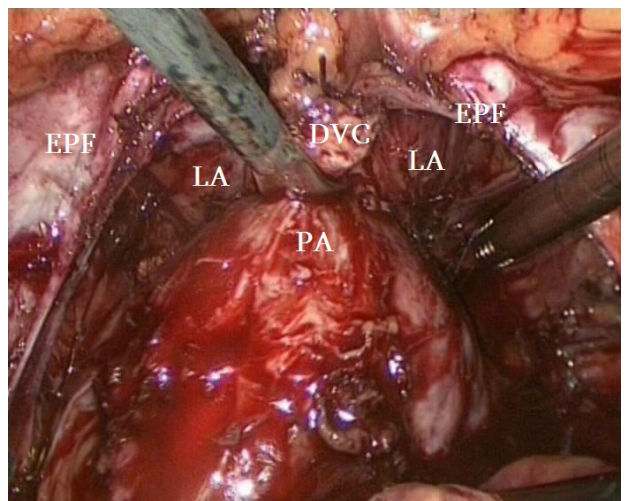


Fig. 6. EPF – endopelvic fascia, LA – levator ani, DVC – dorsal vein complex, PA – apex of the prostate

The prepubic area was exposed by extending the above mentioned midline incision. After incising Buck's fascia, the corpus spongiosum was sharply dissected up to the fossa navicularis and urethrectomy was completed.

The ileal conduit was constructed extra-corporeally through the same midline incision that was used for the extraction of the specimen. A 15-cm segment of the terminal ileum was identified 25 cm proximal to the ileocaecal valve. Linear stapling device was used to isolate the loop on its mesentery. The intestinal anastomosis was constructed using a side-to-side technique with a linear stapler. The ileal loop was brought through the skin in a pre-marked site in the right iliac fossa. The left ureter was delivered through the retroperitoneum to the right side. The ureters were then spatulated and anastomosed to the ileal loop using 5.0 monocryl interrupted absorbable sutures. Single J stents were inserted in the uretero-ileal anastomosis and Foley's catheter was placed to drain the conduit.

The postoperative pathology revealed urothelial cancer of the bladder neck pT2aG3pN0, with the invasion in the left ureter (G2) and prostatic urethra (G3). The ureteral surgical margins were negative.

The total operative time was 315 min, including 180 min for LRC with extended PLND, 45 min for prepubic urethrectomy, and 90 min for Bricker diversion. The estimated blood loss was 60 mL and there was no need for blood transfusion. Time to oral intake was three days. The patient was discharged on day 10. There were no immediate or late complications.

Radical cystectomy is a complex procedure consisting of two principal steps: ablative and reconstructive. Patients requiring the procedure commonly have various comorbidities, which poses an additional challenge for the selection of surgical treatment [10].

Laparoscopic radical cystectomy is a technically challenging procedure, which is still considered experimental. However, with increasing experience and modifications of the technique, it has been adopted by many centres committed to laparoscopy. The procedure is feasible both in male and female patients [10].

The available data suffer from the limited number of cases reported, absence of long-term oncological and functional follow-up results, and selection bias resulting from small patient cohorts, younger age of patients included, suitable body mass index, lower stage of disease, and favorable comorbidity profile [10].

A recent systematic review of observational cohort studies with no randomization, which included a total of 427 patients and reported experience with LRC compared with ORC, concluded that LRC was a feasible and safe alterna-

tive to ORC with less blood loss, less time to oral intake, less transfusion and analgesic requirement, shorter length of hospital stay, but with significantly longer operative times compared to ORC. Patients in the open cystectomy group developed significantly more minor complications than those in the laparoscopic group. There were no difference between the two groups in terms of PLND yields, major complications, positive surgical margins, pathological results, local recurrence, and distant metastasis. There were significantly more positive lymph nodes in the open cystectomy group, however [2].

Laparoscopic radical prostatectomy remains a morbid procedure. According to a European Association of Urology (EAU) multicenter prospective cohort study, 47% of the patients included experienced early complications during the first 90 days after LRC, infectious, gastrointestinal, and genitourinary being the most frequent systems affected. Long-term complications were documented in 12%, and involved mainly stenosis of the uretero-ileal anastomosis or incisional hernias [4].

A recent EAU-coordinated multicentre European cohort study, the largest to date, which included 503 patients, reported long-term recurrence-free survival (RFS), cancer-specific survival (CSS) and overall survival (OS) rates after LRC comparable to those reported in current open series [5].

Despite earlier promising reports on intracorporeal urinary diversion (ICUD) after laparoscopic cystectomy (with or without robotic assistance), an extracorporeal urinary diversion (ECUD) has traditionally been preferred because of the complexity of the procedure and ICUD remains an option only in very experienced centres. At present there are a limited number of studies evaluating the benefits of ICUD compared with ECUD. Similarly, only scarce data are available in the literature regarding the functional outcome after urinary diversion following LRC [1,3].

The risk of developing a post-cystectomy urethral recurrence in muscle-invasive bladder cancer varies between 1.5% and 6.0%. Many of these patients are diagnosed at an advanced stage and more than 50% die from metastatic disease. Prophylactic urethrectomy at cystectomy is no longer recommended in the majority of patients, but it is advocated by some authors, especially when an ileal conduit is indicated. Furthermore, delayed urethrectomy for recurrence is technically much more difficult because of prominent postoperative fibrosis at the level of the urethral stump [1]. In our case, high tumor grade, and visible tumor extension into the prostatic urethra on cystoscopy were identified as indications for urethrectomy. When simultaneous urethrectomy is indicated, the prepubic technique as described by Van Poppel et al seems to be better than the perineal approach in terms of

technical easiness, operative time, and postoperative thromboembolic complications [7,8].

Conclusions.

Laparoscopic radical cystectomy is a feasible minimally-invasive alternative to the standard open approach when performed by experienced surgeons in selected patients. It still remains an experimental option, however, owing to its complexity and limitations of data available in the current literature. Further studies are needed to assess the global impact of LRC and confirm the advocated advantages of LRC.

The described case is notable for being the first LRC ever performed in Georgia as well as in most post-Soviet countries, with the exception, to our knowledge, of only the Russian Federation [1]. This is a modest but important contribution in the field of minimally invasive urology in Georgia.

REFERENCES

1. Носов А.К., Рева С.А., Джалилов И.В., Петров С.В. Лапараскопическая и открытая радикальная цистектомия рака мочевого пузыря. Вопросы онкологии 2015;61(3):352-61.
1. Aboumarzouk OM, Hughes O, Narahari K, et al. Safety and feasibility of Laparoscopic Radical Cystectomy for the treatment of bladder cancer. *J Endourol.* 2013;27(9):1083-95.
2. Ahmed K, Khan SA, Hayn MH, et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol.* 2014; 65(2):340-7.
3. Albisinni S, Oderda M, Fossion L, et al. The morbidity of laparoscopic radical cystectomy: analysis of postoperative complications in a multicenter cohort by the European Association of Urology (EAU)-Section of Uro-Technology. *World J Urol.* 2015 Jul 2. [Epub ahead of print]
4. Albisinni S, Rassweiler J, Abbou CC, et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU Int.* 2015; 115(6):937-45.
5. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol.* 2015; 67(6):1042-50.
6. Fuse H, Nozaki T, Akashi T, Mizuno I, Okumura A. Hand-assisted laparoscopic radical cystoprostatectomy and urethrectomy with ileal conduit construction. *Int. Urol. Nephrol.* 2007;39(2):473-6.
7. Joniau S, Shabana W, Verlinde B, Van Poppel H. Prepubicurethrectomy during radical cystoprostatectomy. *Eur Urol.* 2007; 51(4):915-21.
8. Khan MS, Gan C, Ahmed K, et al. A Single-centre Early

Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol.* 2015; 10. pii: S0302-2838(15)00697-1.

9. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. In: *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015. European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands. ISBN 978-90-79754-80-9.

SUMMARY

THE FIRST REPORT OF LAPAROSCOPIC RADICAL CYSTECTOMY IN GEORGIA

^{1,2}Nikoleishvili D., ¹Tchanturaia Z., ¹Managadze G., ²Koberidze G., ¹Pertia A.

¹Tsulukidze National Center of Urology Tbilisi; ²MediClub Georgia Clinic, Tbilisi, Georgia

Bladder cancer is the ninth most commonly diagnosed malignant tumor worldwide. Radical cystectomy is the standard surgical treatment for non-metastatic, muscle-invasive bladder cancer and a recommended treatment of choice in a subset of highest-risk patients with non-muscle invasive disease. Recently, laparoscopic radical cystectomy has become an attractive alternative to an open counterpart and many centers worldwide have reported their early experiences with the technique. Laparoscopic radical cystectomy is a technically challenging procedure and current recommendations still consider it, with or without robotic assistance, to be experimental due to absence of long-term data on oncological and functional outcomes and possible selection bias in the reported series.

In this paper, we report the case of a 61 year-old male with a muscle-invasive recurrence of bladder cancer, who underwent laparoscopic radical cystectomy at the National Centre of Urology in Tbilisi, Georgia. This is the first such procedure performed in Georgia and most of the former Soviet countries, with the exception, to our knowledge, of only the Russian Federation. The technique of laparoscopic radical cystectomy with simultaneous prepubic urethrectomy, extended pelvic lymph node dissection, and extracorporeal urinary diversion in the form of an ileal conduit is described.

Laparoscopic radical cystectomy is a feasible minimally-invasive alternative to the standard open surgery when performed by experienced surgeons in selected patients. We deem the introduction of the technique a step forward in the field of minimally invasive urology in Georgia.

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, laparoscopic radical cystectomy, urethrectomy.

РЕЗЮМЕ

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ В ГРУЗИИ

^{1,2}Николеишвили Д.О., ¹Чантураия З.М.,
¹Манагадзе Г.Л., ²Коберидзе Г.И., ¹Пертия А.Р.

¹Национальный центр урологии им. А. Цулукидзе, Тбилиси; ²Медицинский центр MediClub Georgia, Тбилиси, Грузия

Рак мочевого пузыря – одна из самых распространенных опухолей мочевыводящего тракта и занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований в мире. Стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря, а также неинвазивных опухолей с высоким риском прогрессирования является выполнение радикальной цистэктомии. В последнее время значительную популярность получили альтернативные, малоинвазивные хирургические вмешательства – лапароскопическая радикальная цистэктомия (ЛРЦ) и её робот-ассистированный вариант. Однако ЛРЦ остается технически сложной операцией и в современных клинических рекомендациях по сей день считается экспериментальным вмешательством, поскольку описано еще недостаточное число случаев, недостает данных об отдаленных онкологических и функциональных результатах и в опубликованных сериях возможно допущение ошибки выборки.

В настоящей публикации представлен клинический случай применения ЛРЦ в лечении инвазивного рецидива рака мочевого пузыря у больного в возрасте 61 год. Этот случай является первым прецедентом проведения ЛРЦ в Грузии. В статье описана техника выполнения ЛРЦ с одновременной предлобковой уретерэктомией, расширенной тазовой лимфодиссекцией и экстракорпоральной деривацией мочи путем формирования илеум-кондуита по Бриккеру.

Лапароскопическая радикальная цистэктомия в отдельных случаях является реальной малоинвазивной альтернативой традиционной открытой операции. Авторы считают, что внедрение этой техники – шаг вперед в области оперативной урологии в Грузии.

რეზიუმე

ლაპაროსკოპული რადიკალური ცისტექტომია: პირველი შემთხვევის აღწერა საქართველოში და ოპერაციის მეთოდოლოგია

^{1,2}დ. ნიკოლეიშვილი, ¹ზ. ჭანტურაია, ¹გ. მანაგაძე, ²გ. კობერიძე, ¹ა. პერტია

¹ა. წულუკიძის სახ. უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი; ²სამედიცინო ცენტრი “მედიკლაბ-ჯორჯია”, თბილისი, საქართველო

შარდის ბუშტის კიბო მეცხრე ადგილზე ყველაზე ხშირად დიაგნოსტირებად ავთვისებიან სიმსივნეთა შორის მსოფლიოში. მისი არამეტასტაზური, კუნთოვან შრეში არაინვაზიური ფორმის მკურნალობის სტანდარტულ მეთოდს წარმოადგენს რადიკალური ცისტექტომია. აღნიშნული ქირურგიული ჩარევა არჩევის რეკომენდებული მეთოდია, ასევე, სათანადოდ შერჩეულ პაციენტებში მაღალი რისკის არაინვაზიური კიბოთი. უკანასკნელ პერიოდში მზარდი პოპულარობით სარგებლობს სტანდარტული, ღია რადიკალური ცისტექტომიის მინიმალურ-ინვაზიური ალტერნატივა – ლაპაროსკოპიული რადიკალური ცისტექტომია, შესრულებული კონვენციური ან რობოტ-ასისტირებული წესით. აღნიშნული მეთოდი ტექნიკურად საკმაოდ რთული ქირურგიული ოპერაციაა, რაც სათანადო გამოცდილებას და პაციენტების სწორად შერჩევას მოითხოვს. თანამედროვე საერთაშორისო რეკომენდაციები ლაპაროსკოპიულ ცისტექტომიას, შორეული ონკოლოგიური და ფუნქციური გამოსავლის შესახებ მწირი ინფორმაციისა და დღეისათვის ხელმისაწვდომ კვლევებში სპექტრის შეცდომის შესაძლო არსებობის გამო, ჯერ კიდევ ექსპერიმენტულ მეთოდად მიიჩნევენ.

სტატიაში აღწერილი შემთხვევა წარმოადგენს საქართველოსა და პოსტსაბჭოთა ქვეყნებში (რუსეთის გარდა) შესრულებულ პირველ ლაპაროსკოპიულ რადიკალურ ცისტექტომიას. პაციენტი - 61 წლის მამაკაცი, რომელსაც დიაგნოზირებული ჰქონდა შარდის ბუშტის კუნთში ინვაზირებული, რეციდივული კიბო. სტატიაში აღწერილია ლაპაროსკოპიული რადიკალური ცისტექტომიის, სიმულტანური ურეთრექტომიის, მენჯის გაფართოებული ლიმფადენექტომიისა და ბრიკერის მეთოდით შარდის ექსტრაკორპორული დერივაციის ავტორების მიერ გამოყენებული ტექნიკა. ლაპაროსკოპიული რადიკალური ცისტექტომია, სათანადოდ შერჩეულ შემთხვევებში, ღია წესით ოპერაციის მისაღები ალტერნატივაა. აღნიშნული მეთოდის დანერგვა წინ გადადგმული ნაბიჯია ქართული ოპერაციული უროლოგიის სფეროში.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Никитина И.Н., ¹Бойчук А.В., ²Калашник Н.В., ²Пабот Е.А., ²Колесникова М.В., ²Прасол Д.А.

¹Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского;

²Сумской государственный университет, Украина

Охрана здоровья матери и плода является приоритетным направлением современной медицины. Проблема невынашивания беременности занимает одно из ведущих мест в современном акушерстве, поскольку это осложнение обуславливает высокую перинатальную заболеваемость и смертность [2,3,6]. Частота невынашивания постоянно увеличивается и составляет от 15-20% при одноплодной беременности. Особенно остро эта проблема касается многоплодной беременности с частотой невынашивания до 54,3%, что в несколько раз превышает показатели при беременности одним плодом. Потерянные беременности при многоплодии составляют почти 17% всех желаемых беременностей, 75-80% выкидышей происходят на ранних сроках: 17% многоплодных беременностей прерывается в 20-27 недель, 21% - между 28 и 31 неделями, 17% родов - между 32 и 36 неделями. Во II триместре происходит почти 18-20% всех прерываний многоплодных беременностей, в III триместре - 7-30%. Среди родов, произошедших до 32 недель, 25% составляют многоплодные роды [2,3,8].

Многоплодная беременность на сегодняшний день все больше привлекает внимание ученых, поскольку связана с высоким риском развития перинатальной патологии [2,8]. Наиболее частые осложнения, встречающиеся при многоплодии: угроза прерывания беременности, преждевременные роды, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, дискордантное развитие плодов, задержка развития и антенатальная гибель одного и больше плодов требуют длительного лечения и значительных материальных затрат [2,3,7,8].

Причины преждевременных родов весьма многочисленны и зачастую выходят за пределы акушерской науки и практики, являясь медико-социальной проблемой. В процессе исследования обнаружено множество факторов, которые связаны с развитием невынашивания и преждевременных родов, из них генетические составляют 80%, иммунные - 27-44%, эндокринные - 30-78%, инфекционные - почти 50%, маточные 11-14%. Большинство из этих факторов можно выявить еще до начала гестации, некоторые - на ранних ее сроках. Оценка степени риска невынашивания беременности является чрезвычайно значимой с практической точки зрения. Морфология плаценты при невынашивании беременности в определенной степени может отражать этиологию и патогенез этой патологии. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что персистирующая вирусная и бактериальная инфекции являются значительными факторами невынашивания беременности. При выяснении

возможных причин и понимая патогенез невынашивания беременности (что связано с действием того или иного фактора) можно прогнозировать и успешно проводить патогенетическое лечение данного осложнения [1,4,10].

Перспективы дальнейших исследований обусловлены недостаточно полным изучением иммуноморфологических процессов, происходящих в фетоплацентарном комплексе и их роли в развитии фетоплацентарной недостаточности, что, в свою очередь, не позволяет полностью раскрыть механизм патогенеза формирования осложнений, возникающих в ходе гестационного процесса на этом фоне.

Целью исследования явилось изучение иммуноморфологических особенностей плаценты при многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации и сроков родоразрешения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 65 историй родов двойней за 2012-2015 гг. на базе Сумского областного клинического перинатального центра. Проведено иммуноморфологическое исследование последов этих беременных (I группа - 30 последов у женщин с преждевременными родами, II группа - 35 последов женщин, у которых роды произошли в сроке доношенной беременности), контрольную группу составили 50 последов женщин с доношенной одноплодной беременностью. У всех пациенток получено письменное разрешение на исследование биоматериала в соответствии с действующим законодательством.

Морфологию последов изучали с помощью гистологических, гистохимических и иммуноморфологических методов. Кусочки последа фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в целлоидин-парафин, изготавливали срезы толщиной 5-6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван-Гизону и методом Малори. Гликозаминогликаны идентифицировали по методу В.В. Виноградова и Б.Б. Фукса, РНК выявляли реакцией Браше (контроль с кристаллической рибонуклеазой), ДНК - реакцией Фельгена-Россенбека [10,11]. Иммуноморфологические исследования проводили на парафиновых срезах непрямой реакцией Кумбса по методике Brosman [9]. Иммунные клетки дифференцировали посредством моноклональных антител (МКА) к различным типам клеток («Chemicon», (USA). Использовали LT8 (CD8), LT4 (CD4), LT3 (CD3), LT22 (CD22), LNK16 (CD16), LD18 (CD18). Коллагены типировали с помощью МКА к коллагену I и IV типов (Novocastra Laboratories LTD) [11]. Коллаген III выявляли в реакциях с МКА к

коллагену III типа («ИМТЕК», LTD, Россия). Эндотелин (ET-1) связывающие участки в трофобласте определяли реакцией с МКА к эндотелину-1 («Novocastra Laboratories», LTD). В качестве люминесцентной отметки использовали F (ab) -2 - фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мышей, меченых ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-3-6. Относительные объемы некоторых структурных компонентов плаценты определяли посредством микроскопа «Olimpus» (Япония) с использованием соответствующего программного обеспечения. Интенсивность свечения эндотелина определяли на микрофлюориметре с ФЭУ-35 и выражали условными единицами, равными току, протекающему через измерительный прибор и выраженными в микроамперметрах (мКА). Результаты исследований статистически обработаны посредством стандартного пакета программ [5].

Результаты и их обсуждение. С целью установления морфологических особенностей плаценты при невынашивании у женщин с многоплодной беременностью проведено сравнение результатов гистологического исследования плацент при преждевременных родах с 35 результатами II группы в случае срочных родов, при которых течение гестационного процесса осложнялось возникновением угрозы прерывания во II и III триместрах. Макроскопически у беременных I группы преобладал монохориальный тип плацентации - 21 (70%). В 6 (20%) случаях в I группе отмечались циркулярные инфаркты, клиновидной формы белые инфаркты в диаметре от 1 до 3 см - у 23,3% последов I группы и 8,6% случаев - во II группе. Плодово-плацентарный коэффициент составил $0,12 \pm 0,02$ и $0,18 \pm 0,04$, соответственно. Во всех случаях преждевременных родов наблюдались гистологические признаки хронической фетоплацентарной недостаточности, причинами развития которой являлись воспалительные изменения и нарушения кровотока в самой плаценте ввиду дисхроноза развития сосудов ворсин или сдавления их фиброзной тканью. Фетоплацентарная недостаточность в первой группе была обусловлена как отставанием

созревания ворсин (увеличение в объеме терминальных и промежуточных ворсин, появление клеток Лангерганса, отсутствие синцитиокапиллярных мембран), так и хаотичным склерозированием (распространение мелких хаотично расположенных склерозированных ворсин с пониженным количеством сосудов, массивным разрастанием коллагеновых волокон). Вариант диссоциированного развития плаценты, а именно, значительное количество незрелых ворсин с отложением фибриноида в синцитии и сосудах с нарушением созревания встречался при преждевременных родах, однако, в основном, преобладал во II группе при срочных родах. Во всех случаях при срочных родах наблюдалась компенсаторная гиперплазия новых ворсин, в основном, в периферической части плаценты по типу новой волны инвазии хориона, что не отмечалось ни в одном случае при преждевременных родах. При микроскопическом исследовании в плацентах во всех группах четко различаются все три зоны: базальная мембрана, ворсинчатый хорион, хориональная пластинка [10,11]. Плацента в контрольной группе гладкая, с блестящей серовато-белой поверхностью, базальная пластинка в виде дистрофически измененных децидуальных клеток, незначительных очагов фибриноидной субстанции, в составе которой и вокруг децидуальных клеток отмечается свечение коллагена III типа, меньше выражена интенсивность свечения коллагена I типа (рис. 1).

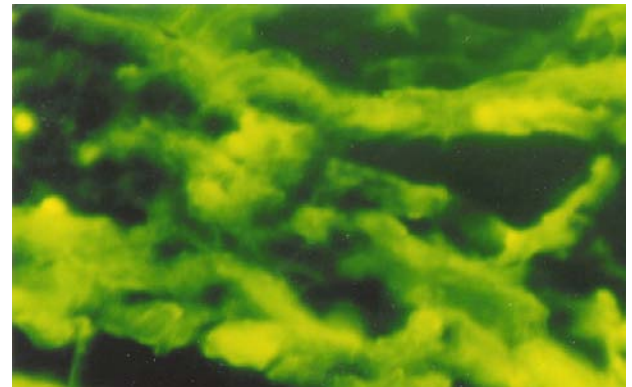


Рис. 1. Яркое свечение коллагена III типа в децидуальной оболочке плаценты в контрольной группе. Непрямой метод Кумбса с МКА к коллагену III типа, $\times 900$

Таблица 1. Относительные объемы основных структурных компонентов плаценты в группах сравнения

Структурные компоненты	Контроль	I группа	II группа
Межворсинчатое пространство	23,7 \pm 0,8	19,5 \pm 2,0*	18,7 \pm 2,0
Материнский фибриноид	1,8 \pm 0,5	3,2 \pm 0,8*	3,7 \pm 0,7
Строма ворсин	29,3 \pm 2,0	31,2 \pm 2,1*	33,6 \pm 3,2
Фибриноид плодовой	1,6 \pm 0,3	2,3 \pm 2,6*	2,9 \pm 0,6
Сосуды ворсин	5,8 \pm 0,5	5,4 \pm 0,4*	5,5 \pm 0,3
Участки ворсин, склеянные фибрином	2,1 \pm 0,7	3,7 \pm 0,6*	4,7 \pm 0,8
Инфаркты и кровоизлияния	0,3 \pm 0,02	1,5 \pm 0,6*	2,1 \pm 0,9
Кальцинозы	0,5 \pm 0,03	1,2 \pm 0,07*	1,9 \pm 0,09
Воспалительная инфильтрация	0,4 \pm 0,02	1,8 \pm 0,09*	2,8 \pm 0,7

примечание: * - $p < 0,5$ по сравнению с контролем

В первой группе при микроскопическом исследовании привлекает внимание умеренно выраженный отек всех составляющих компонентов последа. Плацента отечная, в результате чего границы между котиледонами сглажены. В толще котиледонов, чаще, чем в контрольной группе, оказываются инфаркты и петрификаты. Компенсаторно-приспособительные процессы, соседствующие с глубокими расстройствами гемодинамики, явлениями деструкции и дистрофии не всегда выражены. В фибриноидной субстанции наблюдается слабое, местами умеренной интенсивности, свечение коллагена I типа. В клеточном инфильтрате определяются макрофаги и нейтрофильные гранулоциты (рис. 2).

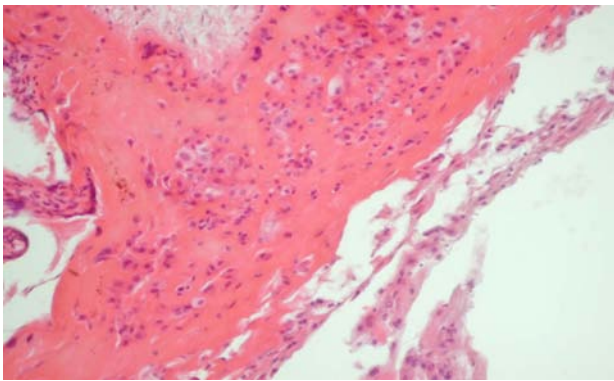


Рис. 2. Выраженная лимфо-плазмоцитарная и нейтрофильная инфильтрация в децидуальной оболочке плаценты в I группе. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

По сравнению с контрольной группой, в капиллярах и артериолах ворсин I и II порядка отмечался эндотелиоз – гиперплазия эндотелиоцитов, местами частичная или полная облитерация сосудов. При иммуноморфологическом исследовании выявляется неравномерное свечение коллагена IV типа в составе базальных мембран синцития и сосудов, и очаговое, умеренной интенсивности, свечение коллагена III типа в синцитиоэндотелиальном пространстве, что свидетельствует об изменениях склеротической направленности. По сравнению с контролем относительный объем фибриноидной субстанции в ворсинчатом хорионе несколько увеличен, также имеют место усиленные дистрофические процессы на фоне умеренно выраженного отека всех отделов последа. Выявляются очаги колликвационного некроза, нарушения созревания ворсинчатого хориона в комбинации с иммунопатологическими реакциями в виде выраженной лимфоплазмоцитарной и макрофагальной реакции, отложение иммунных комплексов на базальных мембранах сосудов и эпителия. Ультраструктурные исследования плаценты женщин II группы показали, что структурная организация ее элементов не претерпевала значительных изменений. На фоне выраженного отека всех отделов последа, гидropической дистрофии и колликвационного некроза

децидуальной оболочки отмечается нарушение созревания ворсинчатого хориона, усиление инволютивных процессов, а также развитие иммунопатологических реакций в виде образования фибриноида (рис. 3).

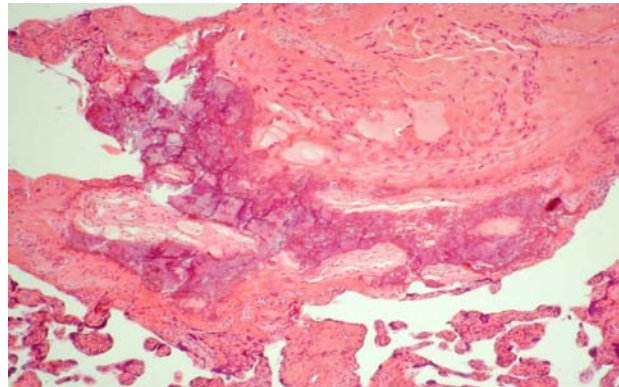


Рис. 3. Колликвационный некроз в децидуальной оболочке плаценты во II группе. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

При изучении створчатых ворсин установлено, что, по сравнению с нормой, они уменьшены в размерах, укорочены и истончены. Наблюдается разрастание фиброзной ткани, часто одновременно в нескольких рядом расположенных промежуточных ворсинах. Имеются очаговые и тотальные участки гомогенизации стромы створчатых и промежуточных ворсин, лизис соединительнотканых элементов. Терминальные ворсины имеют небольшие размеры, выглядят недоразвитыми и расположены плотно друг к другу, что приводит к сужению межворсинчатого пространства и затрудняет кровообращение в нем, отмечается значительное наслоение фибриноида на поверхности ворсин. В створчатых и промежуточных ворсинах наблюдаются выраженные патологические изменения сосудов микроциркуляторного русла. Обнаружено большое количество очагов плазмо- и геморрагий в строму ворсин. Вены и венулы паретически расширены, их стенки значительно истончены. Стенки сосудов пропитаны гомогенной массой и инфильтрированы лимфоидными элементами. Во II группе отмечается отек плаценты, границы между котиледонами сглажены. Обращает внимание увеличение относительного объема фибриноидной субстанции в децидуальной оболочке, где наблюдается выраженная лимфоплазмоцитарная и макрофагальная реакции. Иммуноморфологическое исследование по МКА к разным типам иммунных клеток выявило преобладание Т-лимфоцитов, среди них определялись как Т-супрессоры-цитостатики, так и Т-хелперы-индукторы. Кроме того, оказывались В-лимфоциты, среди них определялись клетки-продукты иммуноглобулинов, а также макрофаги и нейтрофильные гранулоциты.

Базальная мембрана амниона неравномерно утолщена, ШИК-реакция - положительная, участки ярко-малинового цвета чередовались с очень бледными зонами. При

иммуногистохимическом исследовании в ее составе отмечался коллаген IV типа в виде линейного, неравномерной интенсивности свечения. Эпителиоциты, расположенные на базальной мембране, чаще одноядерные, реже - двухъядерные, очагово десквамированы, при этом обнажались базальные мембраны.

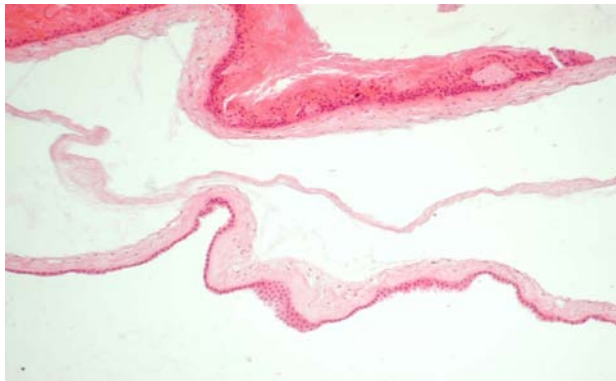


Рис.4. Амниотические ворсинки и явление фибриноидной трансформации амниона во II группе. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

В этих зонах оказывается фиксация иммунных комплексов, состоящих из IgM, IgG, C-3 фракции комплемента. В цитоплазме эпителиоцитов оказывалась неравномерной интенсивности ШИК-реакция, а также ярко или умеренно-положительная реакция Браше на РНК. В этих клетках ядра умеренно базофильные, хроматин представлен преимущественно в виде эухроматина, вследствие чего реакция Фельгена-Россенбека на ДНК (контроль гидролиз с HCl) слабо-положительная. В уплощенном кубическом эпителии преобладал гетерохроматин, при этом проявлялась ярко-положительная реакция Фельгена-Россенбека на ДНК. Следствием высокой нагрузки метаболических процессов в эпителиоцитах была, очевидно, их выраженная пролиферация с образованием большого количества амниотических ворсинок (рис. 4).

Следует подчеркнуть особенность плацент при преждевременных родах - в 100% случаев выявленные признаки воспаления, которое характеризовалось очаговым серозным, серозно-гнойным париетальным децидуитом (44,4%), очаговым серозно-гнойным мембранитом (24,4%), сочетанием мембранита с децидуитом и серозно-гнойным виллузитом (22,2%), фунникулитом и васкулитом (9,0%). Признаки воспаления в плаценте такого же характера определялись и при срочных родах, однако частота их составила лишь 22%. Таким образом, морфологическими особенностями плаценты при преждевременных родах двойней являются: инфекционное поражение и хроническая фетоплацентарная недостаточность с нарушением кровотока в самой плаценте и неспособность плаценты к компенсаторной гиперпродукции новых ворсин по типу «свежей» волны инвазии хориона.

Выводы. 1. Изучая иммуноморфологические особенности плаценты при многоплодной беременности следует отметить, что степень фетоплацентарной недостаточности зависит от кровоснабжения плаценты и характера воспалительных проявлений, выраженных в различной морфологической картине плацентарных нарушений.

2. Морфологическими проявлениями дезорганизации плаценты при преждевременных родах, патогенетически обусловленных инфицированием матери и плода, являются очаговая задержка созревания ворсин, редукция сосудистого русла, плотность межворсинчатых пространств, полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация, ворсинки с истонченным хориональным эпителием, а также стаз форменных элементов крови в сосудах плаценты, склерозирование и фибриноид ворсинок.

3. Морфологическими признаками фетоплацентарной недостаточности при неинфекционных факторах-причинах невынашивания беременности являются: ранние изменения в сосудах децидуальной оболочки в виде спазма, облитерации просвета спиральных артерий, уменьшения объема сосудистого русла, объема хорионального эпителия и периферического трофобласта, увеличение отложений материнского и плодного фибриноида.

4. Исследование плаценты позволяет сформулировать четкую концепцию, которая на основании выявленных иммуноморфологических особенностей, обеспечит проведение патогенетически обоснованной терапии осложнений беременности как при многоплодной, так и при одноплодной беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алещенко И.Б., Милованов А.П. Морфологические особенности плаценты и гормональное соотношение при гипертиреозе. Архив патологии 2001; 3: 26-30.
2. Баранов И.И. Перинатальные исходы при многоплодных родах. Токова З.З., Тадевосян А.А. Акушерство и гинекология 2012; 1: 98-102.
3. Гинсбург Б.Г. Цитогенетические аспекты невынашивания беременности в системе медико-генетического консультирования. Проблемы репродукции 2000; 1: 57-59.
4. Говорка Э. Плацента человека. – Варшава: Польское гос. мед. из-во; 2000: 470.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион; 2000: 320.
6. Сидельникова В.М. Инфекция как ведущий фактор невынашивания беременности. Материалы II Российского форума «Мать и дитя»: Сб. научн. тр. М.: 2000; 134-135.
7. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции, (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб; 2002: 352.
8. Blickstein I., Keith L.G. Multiple Pregnancy. Epidemiology, Gestation & Perinatal outcome. Informa UK Ltd: 2005; 946.
9. Brosman M. Imunofluorescencne vysetrovanie formal-parafinového materialu. Cs patol. 1974; 15 (40): 215-220.

10. Castellucci M., Zacoheo D. The Hofbauer cells of the human placenta: Morphological and immunological aspects. *Prog. olin. biol Res.* 1999; 296: 443-451.
11. Kaunfmann P., Huppertz B., Frank H.G. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance. *Anat. Anz.* 1996; 178; 485-501.

SUMMARY

IMMUNOMORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA IN MULTIPLE PREGNANCIES

²Nikitina I., ¹Boychuk A., ²Kalashnik N., ²Pabot E., ²Kolesnikova M., ²Prasol D.

¹I. Gorbachevski Ternopil State Medical University; ²Sumy State University, Ukraine

Placentas clinical and immunological research in women with multiple pregnancy, noted the presence of morphological and functional, immunopathologic changes of varying severity. It is proved that in women with miscarriage at the level of multiple pregnancy placental insufficiency depends on the blood supply to the placenta and the nature of the inflammatory manifestations. The morphological pattern of placental disorders in miscarriage was revealed that the morphological features of placental insufficiency in non-infectious factors of miscarriage are early changes in the vessels of the decidua in a spasm, obliteration of the lumen of the spiral arteries, a decrease of vascular villous tree, reducing the amount of chorionic epithelium and peripheral trophoblast, increased maternal and fetal deposits fibrinoid. Thanks to the research will be possible to form a clear vision that would allow on the basis of public spending immunomorphological features pathogenetically substantiated therapy prenatal complications arising from multiple pregnancies.

Keywords: multiple pregnancies, chronic fetoplacental insufficiency, fetal growth retardation.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

²Никитина И.Н., ¹Бойчук А.В., ²Калашник Н.В., ²Пабот Е.А., ²Колесникова М.В., ²Прасол Д.А.

¹Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского; ²Сумской государственной университет, Украина

Проведено клинко-иммунологическое исследование последов женщин с многоплодной беременностью, отмечено наличие морфофункциональных, иммунопатологических изменений различной степени выраженности. Доказано, что у женщин с невынашиванием беременности

при многоплодии степень фетоплацентарной недостаточности зависит от кровоснабжения плаценты и характера воспалительных проявлений. Изучена морфологическая картина плацентарных нарушений при невынашивании беременности. Выявлено, что морфологическими признаками фетоплацентарной недостаточности при неинфекционных факторах невынашивания беременности являются: ранние изменения в сосудах децидуальной оболочки в виде спазма, облитерации просвета спиральных артерий, уменьшение объема сосудистого русла ворсинчатого дерева, уменьшение объема хорионального эпителия и периферического трофобласта, увеличение отложений материнского и плодного фибриноида. Проведенные исследования позволяют сформулировать четкую концепцию патогенетически обоснованной терапии пренатальных осложнений, возникающих при многоплодной беременности.

რეზიუმე

პლაცენტის იმუნომორფოლოგიური თავისებურებები მრავალნაყოფიანი ორსულობის დროს

²ი. ნიკიტინა, ¹ა. ბოიჩუკი, ²ნ. კალაშნიკი, ²ე. პაბოტი, ²მ. კოლესნიკოვა, ²დ. პრასოლი

¹ტერნოპილის ი.ა. გორბაჩევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ჩატარებულია მრავალნაყოფიანი ორსულის მომყოლის კლინიკურ-იმუნოლოგიური გამოკვლევა, აღნიშნულია სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული მორფოფუნქციური და იმუნოპათოლოგიური ცვლილებების არსებობა. დადგენილია, რომ ქალებში დრომდე მიუტანელი მრავალნაყოფიანი ორსულობის დროს ფეტოპლაცენტური უკმარისობის ხარისხი დამოკიდებულია პლაცენტის სისხლმომარაგებაზე და ანთების გამოვლინების სახეზე. შესწავლილია პლაცენტური დარღვევების მორფოლოგიური სურათი დრომდე მიუტანელი მრავალნაყოფიანი ორსულობისას. დადგენილია, რომ ფეტოპლაცენტური უკმარისობის მორფოლოგიურ ნიშნებს არაინფექციური ფაქტორებით პირობადებული დრომდე მიუტანელი ორსულობის დროს წარმოადგენს: დეციდუური გარსის სისხლძარღვების ადრეული ცვლილებები სპაზმის და სპირალური არტერიების სანათურის ობლიტერაციის სახით, პლაცენტის ხაოების სისხლძარღვოვანი ქსელის მოცულობის შემცირება, ქორიონული ეპითელიუმის და პერიფერიული ტროფობლასტის მოცულობის შემცირება, დედის და ნაყოფის ფობრინოიდული ნაღების მომატება. ჩატარებული კვლევები იძლევა მრავალნაყოფიანი ორსულობის დროს აღმოცენებული პერინატალური გართულებების პათოგენეზურად დასაბუთებული თერაპიის მკაფიო კონცეფციის ჩამოყალიბების საშუალებას.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ МНОЖЕСТВЕННЫМИ И ПОВТОРНЫМИ ПЕРФОРАЦИЯМИ И РАСПРОСТРАНЕННЫМ КАЛОВЫМ ПЕРИТОНИТОМ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Антадзе А.А., Мухашавриа Г.Г., Леквадзе Н.И., Томадзе Г.Д., Чикобава Г.И.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Тбилисский государственный медицинский университет; Многопрофильная больница им. Святого Михаила Архангела, Тбилиси, Грузия

Этиология неспецифического язвенного колита (НЯК) достоверно не установлена. Представляется, что она многофакторная и обусловлена сочетанием наследственных компонентов с факторами и влиянием внешней среды. Заболевание характеризуется воспалением слизистой оболочки толстой кишки, которая имеет специфическую гистологическую картину.

Частота НЯК в странах Северной Европы и Великобритании составляет 100-250 лиц на 100 000 населения [1,4]. Эпидемиологи предполагают, что с изменением внешних факторов частота НЯК в ближайшее время превысит частоту болезни Крона [2].

Острая перфорация кишки наблюдается не часто. Возникновение этого осложнения напрямую связано с активностью воспалительного процесса и протяженностью поражения кишки. Это самое грозное осложнение язвенного колита сопровождается наибольшей летальностью. При впервые возникшем язвенном колите перфорации возникают менее чем в 4% случаев. В случаях, когда язвенный колит тяжелый, перфорации наблюдаются в 10%. При панколите частота перфораций достигает 15%, в тяжелых случаях с распространением воспаления на подвздошную кишку, частота перфораций возрастает до 20% [11].

Перфорация кишечника при НЯК является серьезным осложнением, которое заканчивается летальным исходом в 40% случаев даже при адекватном хирургическом вмешательстве и хорошо налаженной интенсивной терапии [6], однако, если операция проводится до перфорации, летальность снижается до 2-8% [7].

При язвенном колите частичная или сегментарная колэктомия не выполняется даже в тех случаях, когда правая половина ободочной кишки интактна, так как сохраняется высокий риск развития заболевания в сохранных участках [6].

В госпитале Святого Марка в Лондоне R.D. Nikols, P.P. Tekkis [6] оставляют мобильную дистальную культю сигмовидной кишки для её выведения на переднюю брюшную стенку в случае несостоятельности швов культи. Такой же тактики придерживаются и J.J. Tjandra с соавт. [9].

М.А. Шарман с соавт. [3] приводят данные о том, что глубокие изменения слизистой, характерные для

толстой кишки встречаются и в дистальном отделе подвздошной и в создаваемых из него резервуаре, подтверждением чему служит случай, описанный индийскими авторами в 2014 г. [8]. У пациентки 62 лет с распространенным гнойным перитонитом на фоне неспецифического язвенного колита имелись перфорации в терминальном отделе подвздошной, восходящей, поперечной и сигмовидной кишки. Выполнена проктоколэктомия с илеостомой.

В 2015 г. в Саудовской Аравии отмечен один случай одномоментной перфорации поперечной и сигмовидной кишки при неспецифическом язвенном колите у 39-летней пациентки. Выполнена колэктомия с илеостомой [5].

Заслуживающий внимания подход в сложных обстоятельствах продемонстрировали японские авторы [10]. В 2015 г. описан случай перфорации в селезеночном углу ободочной кишки у 35-летней пациентки с 17-летним анамнезом. В срочном порядке выполнена колэктомия с илеоректоанастомозом. Следует подчеркнуть, что в данном случае развился локальный перитонит в левом верхнем квадранте живота без калового компонента.

Целью исследования явилось описание редкого клинического случая неспецифического язвенного колита, осложненного множественными и повторными перфорациями и распространенным каловым перитонитом

Материал и методы. Случай из практики. Пациент К.В. поступил в клинику в срочном порядке 26.07.2009 г. в тяжелом состоянии с жалобами на сильные боли в животе, тошноту, сухость во рту, резкую слабость, высокую температуру до 39⁰ С. В течение 1,5 лет периодически отмечал жидкий стул с примесью крови. Больной страдал сахарным диабетом II типа. При копрологическом исследовании выявлен дисбактериоз. За последние 4 месяца похудел на 25 кг. Проводимое назначенное лечение эффекта не приносило. Ухудшение наступило за 10 дней до поступления, когда появились боли в животе и повысилась температура. Назначена антибиотикотерапия на фоне которой температура с 38 поднялась до 39 градусов и состояние больного резко ухудшилось.

При обследовании обнаружены все симптомы распространенного перитонита, что дополнительно подтверди-

лось при рентгенологическом, а затем ректальном пальцевом исследовании прямой кишки. Ультразвуковое исследование выявило более 500 мл экссудата во всех отделах живота. Лабораторные данные соответствовали состоянию больного.

После интенсивной предоперационной подготовки в течение двух часов выполнена операция лапаротомия, субтотальная колэктомия с обструкцией ректосигмоидного отдела по типу Гартмана и терминальной илеостомией. Санация и дренирование брюшной полости.

Во время операции выявлено: в брюшной полости свыше 700 мл жидкого калового содержимого, которое занимает субдиафрагмальное пространство и все карманы брюшной полости. В средней трети поперечной кишки на коротком расстоянии друг от друга обнаружены 5 изолированных перфоративных отверстий диаметром 0,5 см. Еще два аналогичных дефекта в области селезеночного угла и один - в средней трети сигмы. Ободочная кишка на всем протяжении цианотичная, гаустрация сглажена, стенка на всем протяжении истончена, в слепой кишке несколько участков в предперфоративном состоянии. Печень плотная с крупнозернистой поверхностью. Селезенка умеренно увеличена. Патологическое содержимое удалено электроотсосом. Все дефекты стенки ободочной кишки закрыты однорядными швами. Вскрыты оба латеральных канала и желудочно-ободочная связка. После мобилизации печеночного и селезеночного углов последовательно лигированы и пересечены подвздошно-ободочная, правая средняя и левая ободочные артерии с сопровождающими их венами. Перевязана и пересечена нижняя брыжеечная вена. Выполнена субтотальная колэктомия. Для того, чтобы в случае необходимости иметь возможность, вывода отводящей петли на переднюю брюшную стенку дистальная культя сформирована на границе ректосигмоидного отдела и нижней трети сигмы в пределах здоровой стенки. После санации 7-8 литрами физиологического раствора и эвакуации промывной жидкости брюшная полость дренирована 4 дренажами. Рана ушита наглухо.

После операции в отделении реаниматологии больному проводилась соответствующая интенсивная инфузионно-трансфузионная и комбинированная антибиотикотерапия (цефамед 4г/сутки, метроджил по 100мл/3раза, ликацин 1000мг/сутки). Переливалась кровь, плазма, 10-20% альбумин, аминокислоты. С 3 дня больной переведен на энтеральное питание. Состояние больного постепенно улучшалось, нормализовалась температура, резко сократилось количество отделяемого из брюшной полости, приняв серозный характер. Из илеостомы в течение суток выделялось до 1500 мл кишечного содер-

жимого. 30.07.2009 г. больной переведен в профильное отделение, где ему продолжалось лечение.

08.08.2009 г., на 13 день после операции, состояние больного ухудшилось - температура поднялась до 38,5°C, появилась боль в животе и болезненность при пальпации в мезо-гипогастрии, после чего из брюшной полости по дренажам из малого таза и латеральных каналов выделялось мутное отделяемое с запахом, к которому несколько позже присоединилось кишечное содержимое и газы. На этом фоне появилось напряжение передней брюшной стенки и симптомы раздражения брюшины.

08.08.2009 г. в 12 часов выполнена релапаротомия. В полости таза выявлено до 400 мл гнойно-фибринозного содержимого. Последнее эвакуировано. При ревизии обнаружено, что рядом с оставленной культей ректосигмоидного отдела в двух сантиметрах на передней стенке имеется перфорированный участок диаметром до 1 см. Рядом с местом фиксации илеостомы к передней брюшной стенке имеется дефект стенки кишки размером 0,2-0,3 см. Природа появления последнего на 13 день после операции не совсем ясна. Во время операции из имеющихся дефектов отделяемого не наблюдалось. После санации брюшной полости выполнена реилеостомия с предварительным дренированием тонкой кишки через стому во время операции и реконструкция дистальной культи, оставленной во время первой операции в виде формирования новой культи в верхне-ампулярном отделе прямой кишки.

Пациент вновь переведен в реаниматологическое отделение. Послеоперационное течение тяжелое. Больному проводилась интенсивная терапия по показаниям. Произведена смена антибиотиков – назначен тиенам 3г/сутки.

14.08.2009 г. произошла полная эвентерация и пациенту выполнена повторная релапаротомия. В брюшной полости обнаруживалось около 100 мл серозного экссудата без запаха. При ревизии выявлен умеренный спаечный процесс. Отмечена недостаточность всех, фиксирующих илеостому швов. Между стомой и прилежащей стенкой живота выявлен осумкованный гнойник размером до 50 мл. Выполнено вскрытие и санирование абсцесса и брюшной полости, после чего илеостома перемещена в левую мезогастральную область. Края основной раны освежены и брюшная полость закрыта швами на кожу.

Лечение продолжалось в реанимационном отделении с продолжительной искусственной вентиляцией легких, с которой больной снят 22.08.2009г. Состояние больного постепенно улучшилось и 11.09.2009г. он был выписан из стационара на амбулаторное лечение.

Заключение патоморфолога №1023к: в криптах слизистой уменьшено количество бокаловидных клеток, которые представлены преимущественно крупноядерными цилиндрическими клетками. В просветах крипт видны сегментоядерные лейкоциты (криптит), которые в одних участках образуют криптабсцессы, в других участках - покровный эпителий некротизирован. Собственная пластинка слизистой оболочки диффузно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими, эозинофилами и большим количеством нейтрофильных лейкоцитов. В слизистой и подслизистой слоях выявляется выраженное полнокровие сосудов. Отдельные язвенные участки перфорированы, а ограничивающие их прилегающие стенки кишки на всю толщу инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами.

Гистологический диагноз: активная стадия хронического неспецифического язвенного колита с перфоративными язвами и диффузным перитонитом. При бактериальном исследовании высеялась *Esherichia Coli*.

В заключение следует отметить, что после выписки из стационара пациент в течение нескольких месяцев обращался с требованием восстановления непрерывности пассажа по кишечнику. Учитывая состояние вопроса, была предложена выжидательная тактика с наблюдением за развитием процесса в прямой кишке с последующим решением вопроса о реабилитации. Как известно в случае продолжения основного процесса использование прямой кишки для реконструкции не представляется возможным, а ее удаление с формированием резервуара предполагает травму предстательной железы с последующими серьезными проблемами моче-половой сферы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Calkins B.M., Mendeloff A.I. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Epidemiol. Rev.* 1986; 8: 60-91.
2. Calkins B.M., Mendeloff A.I. The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. J.B. Kirshner, B.J. Shorter (eds). *Inflammatory bowel disease*, 4th edn. Baltimore: Villiams and Wilkins 1995.
3. Chapman M.A., Grahn M.F., Boyle M.A. et al. Butyrate oxygenation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Gut.* 1994; 35: 73-76.
4. Guidelines in Gastroenterology. Inflammatory Bowel Disease. London. British Society of Gastroenterology. 1996.
5. Hazmi A.Al, Jkeim N.A. et al. Department of Surgery, Prince Sultan Armed Forces Hospital, Madina, Saudi Arabia *Jurnalul de Chirurgie* 2015; 11(1).
6. Nikols P.D., Tekkis P.P. Язвенный колит. В кн. /ред. К.С. Phillips. Колоректальная хирургия. М.: Геотар-

Медиа; 2009: 133-163.

7. Sheth S.G., LaMont J.T. Toxic megacolon. *Lancet* 1998; 351: 1379-1397.

8. Shothaman R.P., Sredharan M. et al. Successful management of multiple colonic perforations in a case of ulcerative colitis. *Indian Journal of Medical Case Reports.* ISSN: 2319-3832 (Online) An Open Access. Onl. Intern. Journal Available at <http://www.cibtech.org/jcr.htm> 2014; 3(3): 26-28.

9. Tjandra J.J. Toxic colitis and perforation. F. Michelassi, J.W. Milsom (eds). *Operative strategies in inflammatory bowel disease.* New-York: Springer-Verlag; 1999.

10. Tomoda M. et al. An unusual Case of Colonic Perforation in Ulcerative Colitis Accompanying with Fissural Ulcer. *Jikeikay Med* 2015; 62: 95-98.

11. www.rusmedserv.com/proct/nk.htm.

SUMMARY

NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS COMPLICATED WITH MULTIPLE REPETITIVE PERFORATIONS AND DIFFUSE FECALIC PERITONITIS (CASE REPORT)

Antadze A., Mukhashavria G., Lekvtadze N., Tomadze G., Chikobava G.

I. Javakhishvili Tbilisi State University; Tbilisi State Medical University; Archangel St. Michael Multiprofile Clinical Hospital, Tbilisi, Georgia

Nonspecific ulcerative colitis is disease with complicated and not fully studied etiology and pathogenesis, and treatment of its complications is very difficult. Especially complicated is disease course with repetitive bleeding, toxic megacolon and perforation. We present a quite rare case of complication with multiple, especially repetitive perforations of transverse colon. After 13 days from the performance of subtotal colectomy, the patient underwent to the relaparotomy because of secondary perforation of sigmoid colon 2-3 cm lower from its cult and iliac intestine 0.2-0.3 cm distance from nearby ileostoma. The full eventration took place on the 6th day and was performed repetitive laparotomy. On the 8th day patient was released from artificial ventilation of lungs and on the 66th day from hospitalization patient was discharged from the hospital with satisfactory status.

Such kind of serious course of the treatment process was determined by the late hospitalization and developed serious complications. Situation mentioned above more impressively underlines the value of the positive result of presented case.

Keywords: multiple perforations of colon; relaparotomy.

РЕЗЮМЕ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ МНОЖЕСТВЕННЫМИ И ПОВТОРНЫМИ ПЕРФОРАЦИЯМИ И РАСПРОСТРАНЕННЫМ КАЛОВЫМ ПЕРИТОНИТОМ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Антадзе А.А., Мухашавриа Г.Г., Леквтадзе Н.И.,
Томадзе Г.Д., Чикобава Г.И.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Тбилисский государственный медицинский университет; Многопрофильная больница им. Святого Михаила Архангела, Тбилиси, Грузия

Неспецифический язвенный колит (НЯК) является сложным заболеванием с не до конца изученной этиологией и патогенезом. Лечение осложнений НЯК представляет большие трудности. Особенно сложными являются течение с повторными кровотечениями, токсический мегаколон и перфорации. Авторами представлен случай достаточно редкого осложнения в виде множественных и, тем более повторных перфораций ободочной кишки. После выполненной субтотальной колэктомии на 13 день больному выполнена релапаротомия по поводу повторной перфорации сигмовидной кишки ниже её культи в 2-3 см и прилежащей илеостоме участка подвздошной кишки 0,2-0,3 см. На 6 день после операции произошла полная эвентерация и выполнена повторная релапаротомия. Больной на 8 день снят с искусственной вентиляции легких и на 66 сутки после госпитализации выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Описанное в статье тяжелое течение лечебного процесса было обусловлено запоздалой госпитализацией и развившимися тяжелыми осложнениями.

რეზიუმე

არასპეციფიკური წყლულოვანი კოლიტი, გართულებული მრავლობითი, განმეორებითი პერფორაციებით და გავრცელებული განავლოვანი პერიტონიტით (შემთხვევის აღწერა)

ა. ანთაძე, გ. მუხაშავრია, ნ. ლექვთაძე, გ. თომაძე,
გ. ჩიქობავა

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; წმინდა მიქაელ მთავარანგელოზის სახ. მრავალპროფილიანი კლინიკური საავადმყოფო, თბილისი, საქართველო

არასპეციფიკური წყლულოვანი კოლიტი უმძიმესი დაავადებაა, დღემდე ბოლომდე დაუდგენელი ეტიოლოგიით და პათოგენეზით. მისი გართულებების მკურნალობა რთული ამოცანაა. ყველაზე მეტი პრობლემა იქმნება განმეორებითი სისხლდენის, ტოქსიკური მეგაკოლონის განვითარების და პერფორაციების დროს. ავტორთა მიერ წარმოდგენილია კოლინჯის მრავლობითი პერფორაციის იშვიათი შემთხვევა, გართულებული განმეორებითი პერფორაციით. აღნიშნულის გამო სუბტოტალური კოლექტომიის შემდეგ მე-13 დღეს გაკეთდა რელაპაროტომია, მოიკვეთა სიგმის დისტალური ტაკვი მის ქვემოთ არსებული პერფორირებული უბნით და ფორმირებული იქნა ახალი ილეოსტომა. აღნიშნულიდან მე-6 დღეს განვითარდა სრული ევენტერაცია და კვლავ ჩატარდა რელაპაროტომია, ილეოსტომის გადატანით მარცხენა მეზოგასტრიუმში. პაციენტი ბოლო ოპერაციიდან მე-8 დღეს მოიხსნა ხელოვნური ვენტილაციიდან, კოსპიტალიზაციიდან 66-ე დღეს კი გაეწერა დამაკმაყოფილებელ მდგომარეობაში.

МЕСТНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОМИЕЛИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕРАССАСЫВАЮЩИХСЯ МАТЕРИАЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Абиев Т.М., Давлетбаев М.Ж., Кошанова А.А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Костная инфекция, возникающая после переломов или ортопедических операций, такие как тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, часто прогрессирует до хронической стадии и является причиной ухудшения результатов лечения [8]. Оптимальное лечение хронического остеомиелита должно стабилизировать перелом, способствовать биологическому восстановлению костных дефектов и уничтожить бактериальную инфекцию [17]. Традиционными методами лечения остеомиелита являются системное применение антибиотика и активная хирургическая обработка очага инфекции [6]. При лечении остеомиелита, несмотря на применение современных противомикробных препаратов, частота неудовлетворительных результатов достигает 40-50% [1]. Одной из проблем в лечении остеомиелита является возникновение резистентности микробных штаммов к антибиотикам, приводящей к увеличению количества и доз применения антибиотиков. Чтобы проникнуть и убить бактерии, заключенные в биопленку, требуется концентрация антибиотика от 10 до 100 раз выше стандартной бактерицидной концентрации [25]. В таких случаях системная терапия антибиотиками является неэффективной и небезопасной [17]. Эффективность препаратов может быть ограничена также из-за нарушения питания и низкого уровня всасывания в очаге инфекции. Накопление антибиотика в разных тканях происходит неодинаково и зависит от кровоснабжения тканей. В плохо кровоснабжаемых тканях, в том числе и очагах костного некроза, что наблюдается при остеомиелите, способность к накоплению антибиотика низкая, что указывает на недостаточно локальное бактерицидное воздействие при системном применении антибиотика [31].

Хроническая бактериальная инфекция блокирует кровообращение кортикального слоя и ведет к образованию секвестров. Секвестры и затеки некротических масс кортикального слоя кости аваскулярны, трудно лечатся и провоцируют распространение инфекции. Наличие секвестров при хроническом остеомиелите является показанием к хирургическому вмешательству. Тщательная хирургическая обработка кости (некрэктомия) в очаге хронического остеомиелита является основным и часто первичным способом в устранении инфекции. Необходимо удалить все гнойные и некротические очаги в пределах здоровых тканей. Однако, после любой некрэктомии в кости остаются дефекты, которые самостоятельно не регенерируют и постоянно поддерживают воспаление

[9]. Пространство, возникающее вследствие хирургической обработки необходимо заполнить с целью предотвращения рецидива инфекции. Кроме этого значительный дефицит костной ткани затрудняет стабильную фиксацию металлофиксаторов [4]. Комплекс мер по заполнению пространства включают в себя закрытые оросительные системы, местное закрытие с использованием мягких тканей, васкуляризованные свободные лоскуты, а также различные методы для локального транспорта антибиотиков [18]. Соответственно, основными недостатками обычного подхода к лечению остеомиелита являются низкая концентрация антибиотика в очаге инфекции, что потенциально индуцирует резистентность возбудителя к терапии антибиотиками, и невозможность потери костной ткани, что часто требует введение имплантатов и протезов в качестве прочного заменителя кости. Вышеизложенное диктует необходимость создания соответствующих носителей для местной доставки антибиотиков при лечении остеомиелита [28].

Еще в 20-50-е годы А. Fleming и др. начали применять антисептики, сульфаниламиды и другие антибиотики для эрадикации микроорганизмов при остеомиелите. При этом создавался высокий уровень концентрации препарата в ткани, однако на непродолжительный период времени, что не обеспечивало положительной динамики, так как минимальная подавляющая концентрация антибиотика в ране должна поддерживаться продолжительное время. Некоторые авторы использовали салфетки, губки и пеленки, смоченные раствором антибиотика во время операции до момента закрытия раны [8]. Позднее, в 1960-х годах Dombrowski и Dunn предложили технику ирригации ран и остеомиелитических полостей, однако данный метод подразумевает постоянный контроль дренажа [16]. С развитием артропластики в Европе в 1970-х гг. местное использование антибиотиков для предотвращения инфекции костно-суставной системы было включено в общую практику. Buchholz and Engelbrecht в контрольных исследованиях выявили, что цемент, используемый для прикрепления протеза к кости, смешанный с различными видами антибиотиков, обеспечивает высокие концентрации антибиотиков в течение длительного периода времени, что облегчило использование антибиотиков в целях профилактики инфекции при артропластике. Из 583 пациентов, прооперированных за 10 лет в 77% случаев получен хороший результат при первичном введении цемента и в 90% случаев - при повторных. Однако авторы отмечают, что наибольшую трудность представлял

выбор самого антибиотика и определение его дозы для добавления в цемент [14].

Пропитанные антибиотиком костные наполнители или цементы могут выступать в качестве местной антиинфекционной системы высвобождения лекарств, которые не только заполняют мертвое пространство после хирургической обработки раны, но и обеспечивают высокие концентрации антибиотиков в потенциальном месте инфекции, без увеличения уровней антибиотиков в сыворотке. Все используемые для транспорта антибиотика в ткани материалы можно разделить на нерассасывающиеся и рассасывающиеся (биodeградируемые) [2,3,9].

К нерассасывающим материалам широко применяемым как метод транспорта антибиотика в ткани относится костный цемент (полиметилметакрилат), который был открыт в 1902 году химиком Otto Röhm. Полиметилметакрилат (PMMA) состоит из порошкообразного полимера, смешанного с жидким мономером, с получением твердой структуры. В ортопедии применение полиметилметакрилата связано с именем John Charnley в 1961 году [цит по 5,13]. Именно его «низкофрикционное» эндопротезирование тазобедренного сустава считалось и остается «золотым стандартом» в цементном эндопротезировании [22]. В 1979 г. Клемм [23] использовал пропитанные гентамицином шарики из PMMA для заполнения пространства после хирургической обработки инфицированной кости у 128 пациентов; в 91,4% случаев получен положительный результат. В настоящее время существуют как коммерческие, так и некоммерческие составы PMMA с антибиотиком. Коммерческие антибиотик-импрегнированные PMMA, одобренные в FDA (США) и Европе представлены в таблице. Фабричные формы, как правило, содержат материал в шариках диаметром 7 мм по 10-30 штук в упаковке. Поскольку фабричные антибиотик-цементные шарики не являются коммерчески доступными во многих странах, хирургу, необходимо создавать бусины непосредственно перед их размещением [2,18].

Размещение этих шариков является простой процедурой, и часто выполняется на момент первоначальной санации хронического остеомиелита или открытых переломов. Шарики в виде бисера, как правило, готовят из коммерчески доступного цемента непосредственно перед размещением в операционной комнате. Размещение бисера помогает в заполнении дефекта после некроэктомии и поддерживает высокую концентрацию антибиотика в инфекционном очаге. Субтотальное повреждение костей приводит к образованию большого дефекта костной ткани после хирургического лечения, который необходимо заполнить. С этой целью цементу с антибиотиком на стадии полимеризации придают утраченную форму кости, что позволяет предотвратить перерождение мягких тканей, в результате чего в будущем возможна полноценная костная пластика в условиях сохранного объема мягких тканей и отсутствия инфекционного процесса [7].

Помимо возможности постоянного дренажа на месте раны, местная терапия антибиотиками с бисером снижает риск возникновения осложнений в сравнении с системной антибактериальной терапией, включая декомпенсацию органов-мишеней и эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Безопасность этого вида лечения рассмотрена в литературе по артропластике [24]. Многие антибиотики сохраняли эффективность при смешивании с ПММА. Основными требованиями к применяемым антибиотикам являются термостабильность (так как полимеризация цемента проходит при температуре 100°C), гидрофильность (необходимо для поддержания концентрации превышающую минимальную подавляющую концентрацию в десять раз), минимальная токсичность на мягкие ткани при местном применении. Наиболее часто используемыми антибиотиками являются гентамицин, тобрамицин и ванкомицин. Проведено множество исследований по вопросам высвобождения антибиотика из цемента. Сам механизм элюции уже давно известен, состоит из утечки антибиотика из мельчайших трещин в цементе [12]. Данные исследования показали, что в первые сутки выделение антибиотика с поверхности цемента составляет около

Таблица. Широко используемые коммерческие средства локального транспорта антибиотиков и их действие

Название	Антибиотик	Производитель, страна
Simplex P	Полиметилметакрилат 1,0 тобрамицина	Stryker Howmedica Osteonics, Нью-Джерси
Palacos G	0,85 г гентамицин	Zimmer, Варшава
SmartSet GHV SmartSet MHV	1 г гентамицин	Depuy Inc., Варшава
Prostalac (Prostalac Hip System)	Per Smart Set MV 40g packet powder Tobramycin sulfate 3.6g and vancomycin hydrochloride 1.0g	Depuy Inc., Варшава
Septopal	4,5 мг гентомицина	Biomet Merck, Дордрехт, Нидерланды

5% от всей его концентрации в бисере и зависит от размера и формы шариков [10,12,23]. Затем происходит постепенное высвобождение антибиотика из цемента в течение недель или месяцев в зависимости от типа цемента, концентрации антибиотика, наличия различных добавок к цементу. Hoff et al. [20] показали, что доставка антибиотика посредством цементных шариков обеспечивает значительно более высокие уровни концентрации в желаемой ткани, чем системные антибиотики. Wahlig et al. [30] *in vitro* испытали свойства элюирования гентамицина из ПММА в буферном растворе и обнаружили, что 600 мг/л гентамицина из одного шарика элюировало в первый день, 120 мг/л - на 10 день и 10 мг/л - на 80 день. Нормальные концентрации гентамицина в сыворотке при системной антибактериальной терапии составили около 1 мг/л, что подчеркивает эффективность местной терапии. Mader et al. [24] протестировали аналогичным образом тобрамицин, клиндамицин и ванкомицин, которые показали элюирование высоких концентраций из ПММА. Концентрации клиндамицина и тобрамицина оставались выше соответствующих пограничных значений чувствительности до 22 дней. Концентрация ванкомицина понизилась ниже минимальной концентрации к 12 дню. Смешивание более чем одного антибиотика с цементом имеет синергетический эффект, что связано с увеличением пористости цемента. Penner et al. [27] продемонстрировали более высокие темпы элюирования *in vitro* при использовании тобрамицина и ванкомицина вместе в сравнении с применением отдельно в солевом растворе. Вымывание тобрамицина с дисков в исследуемой группе, содержащей 2,4 г тобрамицина и 1,0 г ванкомицина в 40 г пакете Palacos-R цементного порошка, было на 68% больше по сравнению с дисками, которые содержали только 2,4 грамма тобрамицина. Элюирование ванкомицина из дисков группы исследования было увеличено на 103% по сравнению с дисками, содержащими только ванкомицин (1,0 г ванкомицина). Таким образом, сочетание различных антибиотиков не только увеличивает антимикробный спектр, но и потенциально приводит к увеличению концентрации антибиотиков в тканях.

В литературе имеются исследования, изучающие эффективность доставки антибиотиков с помощью ПММА в естественных условиях. Adams et al. [11] сравнивали свойства элюирования клиндамицина, тобрамицина, ципрофлоксацина, ванкомицина на 15 крупных беспородных собаках. После создания дефекта в левой большеберцовой кости и вставки бисера ПММА, смешанного с антибиотиком каждому животному, сыворотку и аспират серозной жидкости брали периодически в течение 28 дней. Оказалось, что клиндамицин имеет самый лучший профиль элюции, с самой высокой концентрацией в серозной жидкости, грануляционной ткани в костях. Ванкомицин показал отличные концентрации в кости, тобрамицин высокие

уровни в серозной жидкости и грануляционной ткани. Цефазолин, ципрофлоксацин не сохраняли концентрацию в серозной жидкости выше порога чувствительности в течение 2 недель.

Поскольку фабричные антибиотик-цементные шарики не являются коммерчески доступными во многих странах, хирургам, часто приходится самим создавать бусины перед операцией. Имеются существенные различия в концентрации выделяемого антибиотика в зависимости от размера и формы самого шарика. Некоторые исследователи оценивали взаимосвязь между геометрической формой шарика и степенью элюирования тобрамицина. Бусы были сформированы в пяти формах (сферическими до яйцевидной). Результаты показали преимущество многочисленных, мелких, эллиптической формы, шариков для максимальной доступности антибиотика [29]. При этом необходимо подобрать дозу антибиотика и цемента. Обычно, 40 г цемента смешивают с различным количеством антибиотиков. Hanssen A.D. [19] рекомендует использовать 3,6 г антибиотика на 40 г цемента. Эта концентрация является весьма эффективной в подготовке статических спейсеров при артропластике суставов, однако приводит к структурным неровностям при создании шариков из антибиотика. Ряд авторов предпочитают использовать не более 2,0 г на 40 г пачку цемента для приготовления антибиотик-импрегнированных шариков. Как упоминалось ранее, концентрация антибиотика в фабричном цементе существенно ниже, чем 3,6 г на 40 г цемента, а стоимость может быть больше на 600%, чем цемента без антибиотика. Таким образом, имеющийся в продаже цемент с импрегнированным антибиотиком неэффективен и экономически невыгоден. При приготовлении бисера компоненты смешивают шпателем на открытом воздухе до достижения вязкой структуры порошка. Полученную пасту помещают в пластиковые формы для бисера с плотными не рассасывающимися нитями. В конце полимеризации нить используется для удаления бусинок из пластиковой заливочной формы. Гранулы могут быть сделаны вручную и нить помещают также вручную. Реакция полимеризации является сильно экзотермической и процесс ускоряется при более высоких температурах окружающей среды. Большие объемы антибиотика приводят к замедлению времени полимеризации. Нить из бисера помещают в хирургическую рану для заполнения мертвого пространства и доставки антибиотиков. Количество размещенных шариков, следует учитывать и документировать в протоколе операции для гарантии удаления такого же количества в будущем для предотвращения задержки инородных материалов. При лечении инфицированного сустава или в случаях сегментарной потери костной массы блок цемента готовится в концентрации от 4 до 8 г антибиотика на 40 г упаковку цемента. Альтернативным лечением в таких случаях является использование цемента с антибиотиком при инфицировании сустава в

качестве временного протеза, который может продолжать удерживать мягкие ткани по длине и сохранять объем движений в суставе. Несмотря на широкое использование ПММА для транспорта антибиотиков в ортопедическом лечении инфекции и профилактики, необходимость второго хирургического вмешательства для удаления бисера является немаловажным его недостатком. Отсутствие биодеградации не исключает возможности развития на его поверхности вторичной инфекции [2,21]. Кроме того, при применении ПММА отмечается развитие устойчивости к антибиотикам в связи с пролонгированным высвобождением антибиотика на субтерапевтическом уровне [26]. Процент доставленного количества антибиотика из цемента в рану является переменным, ряд авторов считает, что только 20% от общего содержания гентамицина было доставлено в течение функционального периода цементного имплантата. В исследовании, проведенном Bunetel et al., изучается фармакокинетика гентамицина у 10 пациентов с тотальной артропластикой тазобедренного сустава, выполненной с Palacos R с гентамицином. Результаты показали, что средняя величина выделенного гентамицина от общего количества введенного составила 5,78%. При этом отмечено высокое содержание гентамицина локально и очень низкое в крови, что позволяет судить о незащищенности пациентов от системных инфекций. [15]. Сохранение антибиотиков при использовании ПММА неизбежна, и препарат полностью удаляется только хирургическим путем. ПММА обладает дополнительным нежелательным качеством системной токсичности при абсорбции мономера и может стать причиной острой интраоперационной гипотонии при его использовании в эндопротезировании [8]. Наконец, в то время как импрегнированный антибиотиком цемент служит адекватным заполнителем мертвого пространства, он не участвует в процессе заживления кости. В результате этих недостатков ПММА, были предложены и исследованы несколько альтернатив костному цементу в качестве средств доставки антибиотиков.

Исходя из вышеизложенного следует заключить, что локальное применение полиметилметакрилата, импрегнированного антибиотиком снижает частоту инфекционных осложнений, что позволяет улучшить результаты лечения. Несмотря на то, что ПММА стала золотым стандартом транспорта антибиотиков в ортопедическом лечении инфекции и ее профилактики, ряд существенных недостатков (отсутствие биодеградации, необходимость повторной операции для удаления, вариации концентрации и неполное высвобождение антибиотика из цемента, отсутствие остеокондуктивных свойств) свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Д.Г. Комплексное лечение хронического остеомиелита с применением рациональной антиинфекционной химиотерапии и иммунокоррекции. Автореф. дисс... канд. мед. наук. 2006: 5.
2. Божкова С.А., Новокшенова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). Травматология и ортопедия России 2015; 3(77):93-103.
3. Волошин В.П., Еремин А.В., Ошкуков С.А., Литвинов В.В., Дементьев И.М. Местное действие антибиотика при лечении инфекции костей и суставов. Современные проблемы науки и образования 2015; 5.
4. Дзюба Г.Г. Экспериментальное обоснование формообразовательной и saniрующей функции цементных спейсеров в лечении перизндопротезного остеомиелита области тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2012;4:10.
5. Лоскутов А.Е., Васильченко Е.В. Костный цемент в эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). Літопис травматології та ортопедії 2013; 1,2:25-26.
6. Микулич Е.В. Современные принципы лечения хронического остеомиелита. Вестн. новых медицинских технологий 2012; 19(2):180.
7. Пахомов И.А. Реконструктивно-пластическое хирургическое лечение хронического остеомиелита пяточной кости, осложненного коллапсом мягких тканей стопы. Гений ортопедии 2011; 3: 28-32.
8. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. Клини. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. 2012; 14(2):118-121.
9. Столяров Е.А., Батаков Е.А., Алексеев Д.Г., Батаков В.Е. Замещение остаточных костных полостей после некрэксеквэстрэктомии при хроническом остеомиелите. Гений ортопедии 2009;4:11-16.
10. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Грицок А.А., Кузьмин П.Д., Папащенко И.А., Серета А.П. Локальная антибиотика профилактика при эндопротезировании крупных суставов (литературный обзор). Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2010; 5(3):44-56.
11. Adams K., Couch L., Cierny G., Calhoun J., Mader J.T. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic impregnated polymethylmethacrylate beads. Clin. Orthop. Relat. Res. 1992; 278: 244-252
12. Baker A.S., Greenham L.W. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies. J. Bone Joint Surg. Am. 1988;70:1551-1557.
13. Breusch S.J., Malchau H. The well-cemented total hip arthroplasty: theory and practice. Medizin. Verlag, Heidelberg: Springer: 2005; 377.
14. Buchholz H.W., Elson R.A., Engelbrecht E., Lodenkämper H., Röttger J., Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. J. Bone Joint Surg. Br. 1981;63-B(3): 342-53.

15. Bunetel L., Sequi A., Cormier M., Percheron E., Langlais F. Release of gentamicin from acrylic bone cement. *Clin. Pharmacokinet.* 1989; 17:291–297.
16. Dombrowski E.T., Dunn A.W. Treatment of osteomyelitis by débridement and closed wound irrigation-suction. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1965;43:215–31.
17. Fleiter N., Walter G., Bsebeck H., Vogt S., Bchner H., Hirschberger W., Hoffmann R. Clinical use and safety of a novel gentamicin-releasing resorbable bone graft substitute in the treatment of osteomyelitis/osteitis. *Bone Joint Res.* 2014; 3: 223–9.
18. Gogia J.S., Meehan J.P., Di Cesare P.E., Jamali A.A. Local Antibiotic Therapy in Osteomyelitis. *Seminars in Plastic Surgery* 2009; 23(2).
19. Hanssen A.D. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005;437:91–96.
20. Hoff S.F., Fitzgerald R.H., Kelly P.J. The depot administration of penicillin G and gentamicin in acrylic bone cement. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1981;63:798–804.
21. Hou T., Xu J., Li Q., Feng J., Zen L. In vitro evaluation of a fibrin gel antibiotic delivery system containing mesenchymal stem cells and vancomycin alginate beads for treating bone infections and facilitating bone formation. *Tissue Eng. Part A.* 2008; 14(7): 1173–82.
22. Klemm K. Gentamicin-PMMA-beads in treating bone and soft tissue infections (author's transl). *Zentralbl. Chir.* 1979; 104: 934–942.
23. Klemm K. The use of antibiotic-containing bead chains in the treatment of chronic bone infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001;7:28–31.
24. Mader J.T., Calhoun J., Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41:415–418.
25. Nelson C.L. The current status of material used for depot delivery of drugs. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; (427):72–8.
26. Neut D., van de Belt H., van Horn J.R., van der Mei H.C., Busscher H.J. Residual gentamicin-release from antibiotic-loaded polymethylmethacrylate beads after 5 years of implantation. *Biomaterials* 2003; 24:1829–1831.
27. Penner M.J., Masri B.A., Duncan C.P. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bonecement. *J Arthroplasty* 1996;11:939–944.
28. Vuk Uskoković Nanostructured Platforms for the Sustained and Local Delivery of Antibiotics in the Treatment of Osteomyelitis. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2015; 32(1): 1–59.
29. Seeley S.K., Seeley J.V., Telehowski P., et al. Volume and surface area study of tobramycin-polymethylmethacrylate beads. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004; 420:298–303.
30. Wahlig H., Dingeldein E., Bergmann R., Reuss K. The release of gentamicin from polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1978;60:270–275.
31. Zilberman M., Elsner J.J. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *J. Control Release* 2008;130:202–215.

SUMMARY

LOCAL ANTIBIOTIC THERAPY OF OSTEO MYELITIS USING NONABSORBABLE IMPLANT (REVIEW)

Tuleubaev B., Saginova D., Abiyev T., Davletbaev M., Koshanova A.

Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Despite the variety of treatments available, including surgical procedures and antimicrobial therapy, bone infections is still a medical problem, because they are difficult to treat. Optimal treatment should stabilize the bone, promote the biological recovery of bone defects and destroy bacterial infection. Systemic antibiotics are part of the standard therapy after surgical treatment of infected bone, but their effectiveness is limited due to malnutrition and low absorption at the site of infection. Moreover, long-term treatment and higher doses are associated with serious side effects. In contrast, the antibiotic impregnated bone cements or fillers can act as a local anti-infective drug delivery system, which not only fills the dead space after debridement, but also provide high concentrations of antibiotics in a potential site of infection, no increase levels of antibiotics in serum. The review analyzed the use of antibiotic-impregnated cement as local delivery of antibiotics systems. Gentamycin impregnated polymethylmethacrylate (PMMA) beads, for the topical treatment of orthopedic infections clinically used for over 30 years. Application of antibiotic delivery systems using cement in the infected region is common method of treatment that continues to improve. On the downside of PMMA is that the material does not biodegradable requires subsequent invasive procedures necessary to remove the implant.

Keywords: osteomyelitis, implant, antibiotic prophylactics, polymethylmethacrylate.

РЕЗЮМЕ

МЕСТНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОМИЕЛИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕРАССАСЫВАЮЩИХСЯ МАТЕРИАЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Абиев Т.М., Давлетбаев М.Ж., Кошанова А.А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Несмотря на разнообразие имеющегося лечения, включая хирургические процедуры и антимикробную

терапию, инфекционные заболевания кости все еще остаются медицинской проблемой, поскольку трудно поддаются лечению. Оптимальное лечение должно стабилизировать кость, способствовать биологическому восстановлению костных дефектов и уничтожить бактериальную инфекцию. Системные антибиотики являются частью стандартной терапии после хирургической обработки инфицированной кости, однако их эффективность ограничена ввиду нарушения питания и низкого уровня всасывания в очаге инфекции. Более того, длительное лечение и высокие дозы связаны с серьезными побочными эффектами. В противоположность этому, пропитанные антибиотиком костные наполнители или цементы могут выступать в качестве местной антиинфекционной системы высвобождения лекарства, которые не только заполняют мертвое пространство после хирургической обработки раны, но и обеспечивают высокие концентрации антибиотиков в потенциальном месте инфекции, без увеличения содержания антибиотиков в сыворотке. В обзоре проанализировано использование цемента, импрегнированного антибиотиками, как системы локальной доставки антибиотиков. Гентамицин содержащие полиметилметакрилат шарики, для местного лечения ортопедических инфекций, клинически применяются более 30 лет. Применение систем доставки антибиотиков с помощью цемента в инфицированный очаг является распространенным методом лечения, который продолжает совершенствоваться. Недостатком ПММА является то, что материал не биодegradирует, требует в последующем инвазивные процедуры, необходимые для удаления имплантата.

რეზიუმე

ოსტეომიელიტის ადგილობრივი ანტიბაქტერიული თერაპია (ლიტერატურის მიმოხილვა)

ბ. ტულეუბაევი, დ. საგინოვა, ტ. აბიევი,
მ. დავლეტბაევი, ა. კოშანოვა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

მიუხედავად არსებული მკურნალობის მეთოდების მრავალფეროვნებისა, მათ შორის ქირურგიული

პროცედურების და ანტიბიოტიკული თერაპიის, ძელის ინფექციური დაავადებები ჯერ კიდევ რჩება სამედიცინო პრობლემად, ვინაიდან ისინი ძნელად ექვემდებარებიან მკურნალობას. ოპტიმალურმა მკურნალობამ უნდა დაასტაბილუროს ძვალი, ხელი შეუწყოს ძვლოვანი დეფექტების აღდგენას და ბაქტერიული ინფექციების განადგურებას.

სისტემური ანტიბიოტიკები წარმოადგენენ ქირურგიული დამუშავების შემდეგ ინფიცირებული ძელის სტანდარტული თერაპიის ნაწილს, მაგრამ მათი ეფექტურობა შეზღუდულია კვების დარღვევის და ინფექციის კერაში შეწოვის დაბალი დონის გამო. გარდა ამისა ხანგრძლივი მკურნალობა და მაღალი დოზები იწვევენ სერიოზულ გვერდით ეფექტებს. ამის საპირისპიროდ, ანტიბიოტიკებით გაჯერებული ძვლოვანი დანამატები ან ცემენტი შეიძლება გამოყენებული იყოს, როგორც წამლების გამონთავისუფლების ადგილობრივი ანტიინფექციური სისტემები, რომლებიც არამარტო ავსებენ მკვდარ გარემოს ჭრილობის ქირურგიული დამუშავების შემდეგ, არამედ უზრუნველყოფენ ინფექციის პოტენციურ ადგილზე ანტიბიოტიკების მაღალ კონცენტრაციას, შრატში ანტიბიოტიკების დონის გაზრდის გარეშე.

მიმოხილვაში გაანალიზებულია ანტიბიოტიკებით გაჯერებული ცემენტის, როგორც ანტიბიოტიკების ლოკალური მიწოდების სისტემის გამოყენება. ორთოპედიული ინფექციების ადგილობრივი მკურნალობისათვის. 30 წელზე მეტია, რაც კლინიკურ პრაქტიკაში გამოიყენება გენტამიცინის შემცველი პოლიმეთილმეტაკრილატის ბურთულები.

ცემენტის საშუალებით ანტიბიოტიკების მიწოდება ინფიცირებულ კერაში წარმოადგენს ერთ-ერთ საკმაოდ გაერცელებულ მკურნალობის მეთოდს, რომლის დახვეწაზე მუშაობა ჯერ კიდევ გრძელდება. პოლიმეთილმეტაკრილატის უარყოფითი მხარეს წარმოადგენს ის, რომ მასალა არ ბიოდეგრადირდება და საჭიროებს შემდგომ ინვაზიურ პროცედურებს იმპლანტის ამოსაღებად.

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФОРМЫ РЕЛЬЕФА БАЗИСА ПЛАСТИНОЧНОГО ПРОТЕЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМПЛЕКСНОЙ МЕТОДИКИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОТЕЗНЫХ СТОМАТИТОВ

Зверхановский А.А.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Протезирование съемными протезами - сложная и многогранная проблема современной ортопедической стоматологии. Несмотря на широкое распространение методов дентальной имплантации, сложные зубосохраняющие процедуры и методики, количество больных, которым изготавливают съемные протезы, постоянно растет [3,10].

Особенно актуальны проблемы, связанные с применением пластиночных протезов у больных с полным отсутствием зубов. Эти протезы ввиду конструктивных особенностей вызывают протезный стоматит – воспаление слизистой, связанное с влиянием на нее базиса пластиночного протеза. Среди таких негативных факторов: изменение температуры под базисом (так называемый «парниковый эффект»), травмирование переходной складки краями протезов, неестественная передача жевательного давления [6,14].

Лечение протезного стоматита проводится по различным методикам; в последние годы их количество постоянно возрастает [11,12]. Среди наиболее удобных для пациента, доступных и эффективных следует выделить применение гелей и масел лечебных растений, применяемых пациентом в первые месяцы пользования съемным протезом [9].

Однако, применение гелей осложняется отсутствием методики, позволяющей воздействовать на слизистую протезного ложа локально и длительное время [4]. Нанесение на внутреннюю поверхность протеза геля нарушает его фиксацию, усложняет пользование протезом. Нами разработана методика подготовки внутренней поверхности базиса при изготовлении протеза, позволяющая удерживать лекарственное вещество под протезом, не нарушая его фиксацию [7].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась разработка формы резервуаров лекарственного вещества для удержания растительных масел под базисом протеза.

Материал и методы. Стендовые исследования проводились на образцах полиметилметакрилата. Группой сравнения служили гладкие пластины из полиметилметакрилата (рис. 1).

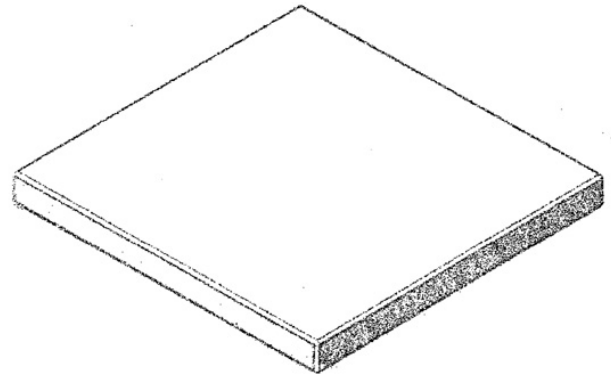


Рис. 1. Гладкая пластина из полиметилметакрилата

В исследовании использовались две группы пластин из полиметилметакрилата с углублениями на одной стороне в виде квадрата со сторонами 2 мм и глубиной каналов – 1 мм (рис. 2). Третью группу составили экспериментальные пластины с ромбовидными насечками, с аналогичными параметрами (рис. 3).

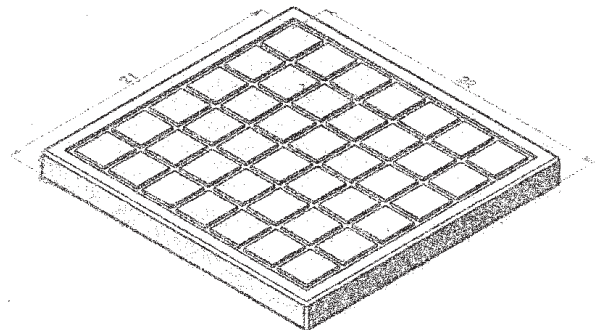


Рис. 2. Пластина из полиметилметакрилата с квадратной сеткой

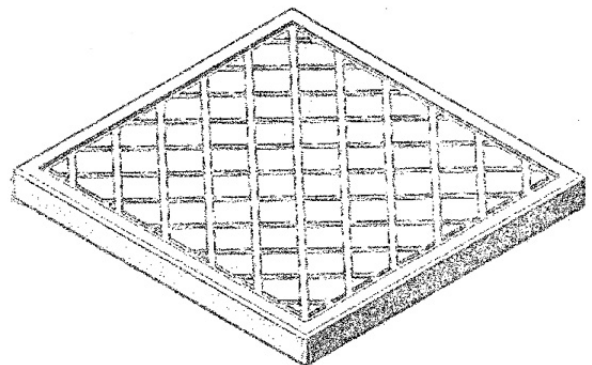


Рис. 3. Пластина из полиметилметакрилата с ромбовидной сеткой

Основным показателем прочности любого материала является предел прочности ($\sigma_{\text{пр}}$), который соответствует разрушению материала. Очевидно, что для обеспечения прочности тела необходимо, чтобы возникающие в нем рабочие (расчетные) напряжения были меньше, чем предел прочности. Однако, если рабочие напряжения очень близки к предельным значениям (пусть даже меньше по значению), то прочность тела или конструкции гарантировать нельзя. Поэтому при расчете на прочность рабочие (расчетные) напряжения сравнивают не с предельными, а с допустимыми $[\sigma]$. Предел прочности материала $\sigma_{\text{пр}}=120$ МПа. Для пластмассы (полиметилметакрилата) принимается допустимое напряжение $[\sigma]=60$ Мпа.

За допустимый прогиб принимается $[f]=[f]=L/100$ где L — большая сторона опытного образца $[L]=22/100=0.22$ мм.

Фактический прогиб в реальных условиях не является постоянным и зависит как от температуры среды в текущий момент времени, так и от показателей пластичности материала, определяемой механическими.

Расчет опытного образца на статическую нагрузку равную 2 кг/см^2 проводили с учетом площади индентора $S=2 \text{ мм}^2$ и прикладываемым усилие испытательной машиной (1) нагрузка, действующая в центре пластинки будет равна $F = 0,4\text{Н}$.

$$q = 2 \frac{\text{кг}}{\text{см}^2} \quad (1)$$

Для решения задачи методом конечных элементов необходимо всю конструкцию представить в виде набора конечных элементов: стержней, треугольных и четырехугольных пластин, параллелепипедов, соединенных между собой в узлах.

Процесс создания конечно-элементной модели конструкции в современных компьютерных программах автоматизирован.

Основная задача сводилась к построению твердотельной модели конструкции, правильному выбору типов конечных элементов и заданию исходных данных - нагрузок, граничных условий, свойств материала и других факторов. Для этого использовали комплекс Ansys, математической основой которого является МКЭ и который позволяет решать указанные задачи практически во всех инженерных приложениях. В работе использовали математический аппарат механики деформируемого твердого тела и основные зависимости теории упругости [13].

Результаты и их обсуждение. Свод основных уравнений механики — это совокупность трех групп уравнений: статических, геометрических и физических:

Статические уравнения. В эту группу входят дифференциальные уравнения равновесия внутри тела - уравнение Навье (2) и условия на поверхности - статистические граничные условия (3).

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial \sigma_x}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{xz}}{\partial z} + X &= 0 \\ \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_y}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{yz}}{\partial z} + Y &= 0 \\ \frac{\partial \tau_{zx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{zy}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_z}{\partial z} + Z &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

$$\left. \begin{aligned} \sigma_x l + \tau_{xy} m + \tau_{xz} n - \bar{X} &= 0 \\ \tau_{yx} l + \sigma_y m + \tau_{yz} n - \bar{Y} &= 0 \\ \tau_{zx} l + \tau_{zy} m + \sigma_z n - \bar{Z} &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (3),$$

где X, Y, Z — объемные силы; $\bar{X}, \bar{Y}, \bar{Z}$ — силы на поверхности.

Геометрические уравнения - это уравнение Коши, устанавливающее связь между деформациями и перемещениями (4) и уравнения совместности деформаций, называемые часто тождествами Сен-Венана (5).

$$\left. \begin{aligned} \epsilon_x = \frac{\partial u}{\partial x}, \gamma_{xy} = \frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \\ \epsilon_y = \frac{\partial v}{\partial y}, \gamma_{yz} = \frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial y} \\ \epsilon_z = \frac{\partial w}{\partial z}, \gamma_{zx} = \frac{\partial w}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial z} \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial^2 \epsilon_x}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \epsilon_y}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 \gamma_{xy}}{\partial x \partial y} \\ \frac{\partial^2 \epsilon_x}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 \epsilon_z}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 \gamma_{xz}}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \epsilon_y}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 \epsilon_z}{\partial y^2} - \frac{\partial^2 \gamma_{yz}}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial \gamma_{xy}}{\partial z} + \frac{\partial \gamma_{xz}}{\partial y} - \frac{\partial \gamma_{yz}}{\partial x} \right) = \frac{2\partial^2 \epsilon_x}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial \gamma_{xy}}{\partial z} - \frac{\partial \gamma_{xz}}{\partial y} + \frac{\partial \gamma_{yz}}{\partial x} \right) = \frac{2\partial^2 \epsilon_y}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial}{\partial z} \left(-\frac{\partial \gamma_{xy}}{\partial z} + \frac{\partial \gamma_{xz}}{\partial y} + \frac{\partial \gamma_{yz}}{\partial x} \right) = \frac{2\partial^2 \epsilon_z}{\partial x \partial y} \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

Физические уравнения - это уравнения обобщенного закона Гука в прямой форме (6), или в форме Ляме (обратная форма) (7).

$$\left. \begin{aligned} \epsilon_x = \frac{1}{E} [\sigma_x - \mu(\sigma_y + \sigma_z)], \gamma_{xy} = \frac{\tau_{xy}}{G} \\ \epsilon_y = \frac{1}{E} [\sigma_y - \mu(\sigma_x + \sigma_z)], \gamma_{xz} = \frac{\tau_{xz}}{G} \\ \epsilon_z = \frac{1}{E} [\sigma_z - \mu(\sigma_x + \sigma_y)], \gamma_{yz} = \frac{\tau_{yz}}{G} \end{aligned} \right\} \quad (6)$$

$$\left. \begin{aligned} \sigma_x = 2G\epsilon_x + \lambda\Delta, \tau_{xy} = G\gamma_{xy} \\ \sigma_y = 2G\epsilon_y + \lambda\Delta, \tau_{xz} = G\gamma_{xz} \\ \sigma_z = 2G\epsilon_z + \lambda\Delta, \tau_{xy} = G\gamma_{xy} \end{aligned} \right\} \quad (7),$$

$$\text{где } \Delta = \epsilon_x + \epsilon_y + \epsilon_z, \lambda = \frac{2\mu G}{1-2\mu}.$$

Уравнения (4-7) содержат 15 неизвестных: шесть напряжений, шесть деформаций и три перемещения. Для их определения имеем 15 уравнений, то есть с математической точки зрения задача может быть решена путем интегрирования этих уравнений при удовлетворении граничных условий.

В зависимости от того, какие величины принимаются в качестве основных неизвестных, различают решения в напряжениях, перемещениях и смешанной форме.

При исследовании в первой группе исследования проводили на гладкой пластине. Исходные параметры следующие:

- толщина пластины $\delta=2$ мм;
- коэффициент Пуассона $\mu=0,25$;
- модуль упругости $E=2770$ Мпа;
- габаритный размер большей стороны $a=22$ мм;
- габаритный размер меньшей стороны стекла $b=21$ мм;
- плотность пластины $\rho=1190$ кг/см³.

Граничные условия — меньшие стороны опытных образцов закреплены шарнирными опорами (рис. 4).

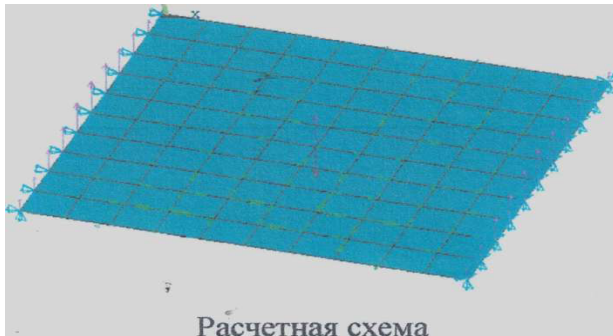


Рис 4. Расчетная схема пластины из акриловой пластмассы

В срединном узле пластины приложена вертикальная нагрузка $q=2$ кг/см² ($F=0,4$ Н).

Максимальные вертикальные перемещения составили $\Delta_{\text{макс}}=0,000316$ мм (рис. 5). Максимальные расчетные напряжения составили $\sigma=0,258$ Мпа (рис. 6).

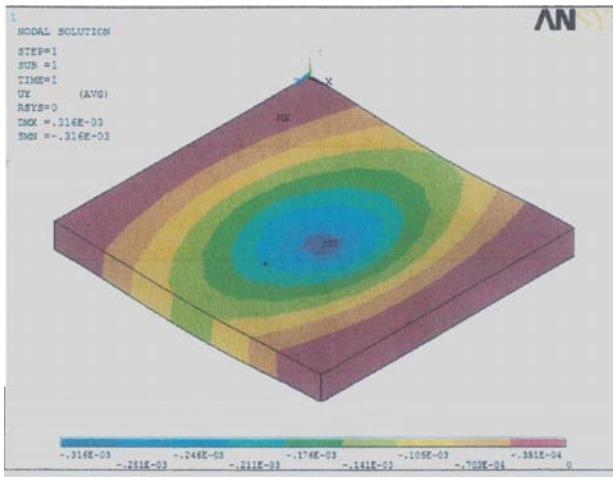


Рис. 5. Математическая модель вертикальных нагрузок (мм)

При моделировании 2-го варианта (пластина акриловой пластмассы с нанесением на одну поверхность квадратной сетки) граничные условия и свойства материала были такие же, как и в первом варианте (рис. 7). Максимальные вертикальные перемещения составили $\sigma=0,000679$ мм. Максимальные расчетные напряжения составили $\Delta=0,187$ Мпа (рис. 8).

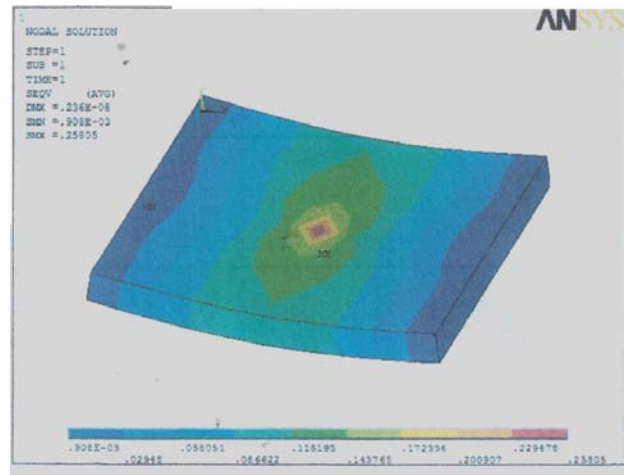


Рис. 6. Математическая модель вертикальных напряжений по гипотезе Губера-Мизеса

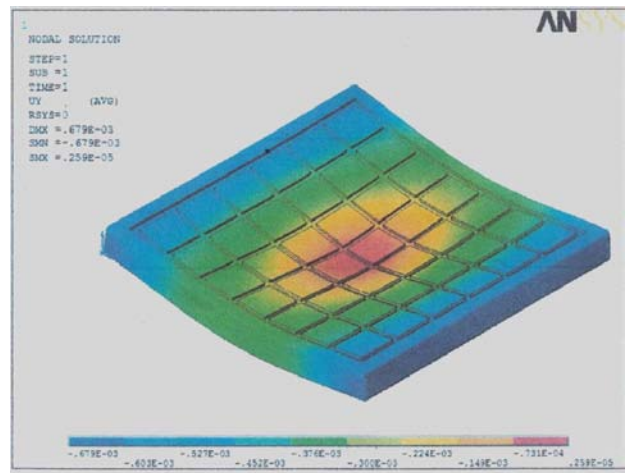


Рис. 7. Математическая модель вертикальных напряжений у пластин 2 варианта, мм

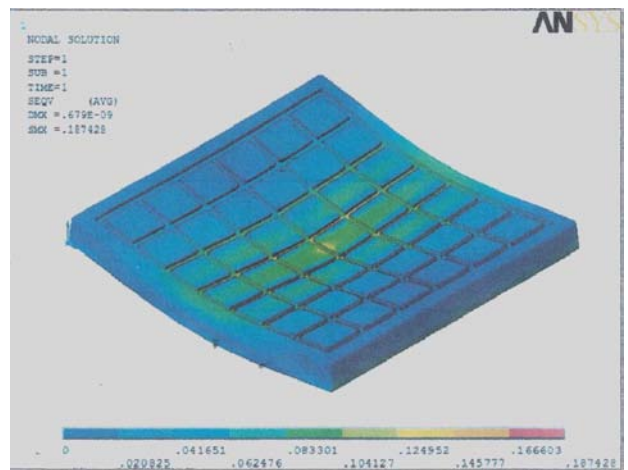


Рис. 8. Схема эквивалентных напряжений по гипотезе Губера-Мизеса во второй группе исследований

При моделировании нагрузок с третьим вариантом пластин - с ромбической сеткой, граничные условия и свойства материала были аналогичными расчетам с гладкими пластинами - 1-й вариант (рис. 8).

Максимальные вертикальные перемещения составили $\Delta=0,000721$ мм. Максимальные расчетные напряжения составили $\sigma=0,117859$ (рис. 9).

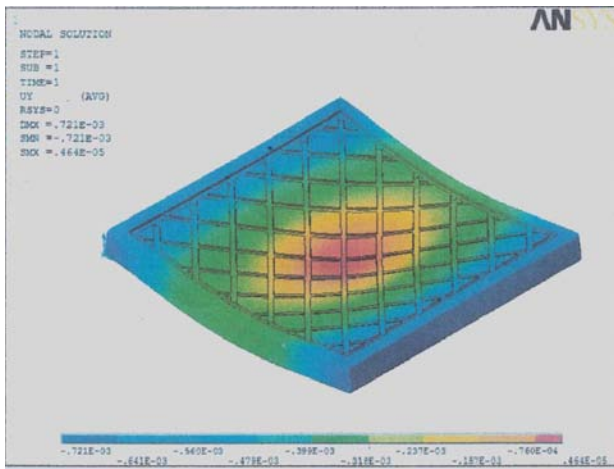


Рис. 9. Схема вертикальных перемещений у пластин третьей группы, мм

Из результатов исследований видно, что условия прочности и жесткости выполняются для расчетных моделей (таблица). Наименьшие значения напряжений возникают в пластине с ромбической сеткой, они на 54% меньше, чем в гладкой пластине и на 37% меньше, чем в пластине с квадратной решеткой (прочностные характеристики наилучшие у пластины с ромбической решеткой).

Эквивалентные перемещения у пластины с ромбической решеткой на порядок меньше, чем у гладкой пластины и на 5,8% больше, чем у пластины с квадратной решеткой, что позволяет судить о хороших показателях пластичности конструкции с ромбической решеткой.

Полученные результаты расчетов позволяют заключить, что предложенная нами конструкция позволяет экранировать слизистую оболочку полости рта от негативного влияния материала акрилового базиса протеза за счет применения депо амарантового масла без ухудшения фиксации протеза [8].

Сравнивая полученные результаты с аналогичными методами решения этой проблемы за последние годы [1,2,5] отмечаем явные преимущества предлагаемой методики. Так в работе Генковой Ю.А. [2] для профилактики возникновения протезных стоматитов предлагается нанести тонкий слой (0,05 мм) эпоксидного лака, или обработать поверхность Н-бутиловым эфиром уксусной кислоты. Авторы также предлагают вводить в состав базисной пластмассы различные лечебные средства: склариол, лиофилат окопника, ϵ -аминокапроновую кислоту, а также полимеризацию акриловой пластмассы в присутствии поливинилового спирта и насыщение протезов лизоцимом [5]. Однако во всех подобных методиках выход лечебного вещества происходил в течение 5-14 дней, что недостаточно для профилактики возникновения протезного стоматита. Выход вещества является не дозированным, затрудняет гигиену протеза. Поверхность протезов некоторыми авторами экранировалась смесью восков эфиромасличных растений (шалфея, лаванды, розы), покрытием золотом, серебром, нитритом титана и др. Однако указанные методы имеют тот же недостаток. Все компоненты, которые вносятся в состав пластмассы, неустойчивы, быстро разрушаются и требуют повторного частого нанесения.

Выводы. Базис с ромбической решеткой на поверхности, обладает наилучшими показателями по напряженно-деформированному состоянию в сравнении с другими рассмотренными моделями (гладкая пластина, пластина с квадратной решеткой).

Разработанная методика модифицированного базиса с применением амарантового масла позволяет добиться полного выздоровления пациента и полного устранения травматического этиологического фактора протезного стоматита;

- Сетка воспроизводит анатомическую структуру неба, не влияет на фиксацию и стабилизацию протеза;
- Применение высокоэффективного амарантового

Таблица. Результаты проведенных исследований по расчетному напряжению и вертикальному перемещению

Допустимое значение напряжения	Расчетное значение напряжения и перемещения	Заключение
60 МПа	Гладкая пластина $\sigma=0,25805$ МПа $\Delta=0,000316$ мм	Эксплуатация возможна
	Квадратная сетка $\sigma=0,187$ МПа $\Delta=0,000679$ мм	
	Ромбическая сетка $\sigma=0,117859$ МПа $\Delta=0,000721$ мм	

масла, содержащего 8% сквалена, улучшает работу желудочно-кишечного тракта и общее состояние организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василишин У.Р., Ерстенюк Г.М. Клініко-імунологічна оцінка ефективності застосування імудону як засобу імунпрофілактики та імунотерапії інфекційно-алергічних захворювань слизової оболонки порожнини рота при користуванні знімними конструкціями зубних протезів. Галицький лікарський вісник 2007; 1: 25-27.
2. Генкова Ю.А. Клинико-экспериментальная оценка антимикробной обработки съёмных ортопедических конструкций из базисных пластмасс. Автореф. дисс. ... канд.мед. Новосибирск: 2006; 22.
3. Мирзоева П.Р. Частота и характер дефектов в зубных рядах как фактор, определяющий ортопедическую стоматологическую нуждаемость взрослого населения города Баку. Современная стоматология 2014; 3: 104-107.
4. Применение лечебно-профилактических гелей в стоматологической практике. Под ред. В. Г. Сунцова. Омск: ОмГМА; 2007: 164.
5. Рыжова И.П. Современные технологии в протезировании съёмными протезами. Современная стоматология 2006; 6: 34-35.
6. Цисар М.П., Матвиенко Р.Ю., Смолич Ю.И. Особенности адаптационного периода, правила пользования и уход за полными съёмными пластиночными протезами (рекомендации для врачей и пациентов). Зубное протезирование 2010; 1: 8-12.
7. Чулак Л.Д., Зверхановський А.А., Чулак О.Л., Чулак Ю.Л. Патент на изобретение UA 09977 Способ профилактики и лечения протезных стоматитов при полном отсутствии зубов. Одесский национальный медицинский университет. Заявка а 2014 05708 от 27.10.2014. Публ. 26.10.2015 Бюл. № 20.
8. Чулак Л.Д., Зверхановський А.А., Чулак О.Л., Чулак Ю.Л. Положительное решение на выдачу патента Украины от 14.08.2015. Способ профилактики и лечения протезных стоматитов при полном отсутствии зубов. Заявка а 2014 05708.
9. Kennedy T.J., Hall J.E. A drug — free oral hydrogel wound dressing for pain management in immediate denture patients. General dentistry 2009; 57(4): 420-427.
10. Kumar D.R., Raju D.S., Naidu L. et al. Prosthetic status and prosthetic needs amongst geriatric fishermen population of Kutch coast, Gujarat, India. Roczn Panstw Zakl Hig. 2015; 66(2): 167-171.
11. Malakhov A., Wen J., Zhang B.X. et al. Rechargeable anticandidal denture material with sustained release in saliva. Oral Dis. 2016; 8: 1011-1021.
12. Santos C.M., Hilgert L.B., Padiha D.M., Hugo F.N. Denture stomatitis and its risk indicators in south Brazilian older adults. Gerontology 2010; 27(2): 134-140.
13. Shahmiri R., Das R., Aarts J.M., Bennani V. Finite element analysis of an implant-assisted removable partial

denture during bilateral loading: occlusal rests position. J Prosthet Dent. 2014; 112(5): 1126-1133.

14. Wieder M., Faigenblum M., Eder A., Louca C. An investigation of complete denture teaching in the UK: part 1. A survey of undergraduate teaching. Br Dent J. 2013; 215(4): 177-181.

SUMMARY

PHYSICAL AND MATHEMATICAL GROUNDS LANDFORMS BASIS PLATE DENTURES WHEN APPLYING THE COMPLEX METHOD OF PREVENTION OF PROSTHETIC STOMATITIS

Zverkhanovsky A.

Odessa National Medical University, Ukraine

Objective - to develop the form of the drug reservoir to hold the vegetable oils under the basis of the prosthesis. The research was conducted on the Bench PMMA samples. The comparison group consisted of smooth plate PMMA. Two study groups were PMMA plates with grooves on one side of a square with sides of 2 mm and depth of channel - 1 mm. The third group consisted of the experimental plate with diamond-shaped notches with the same parameters. The lowest value of the stress in the plate having a rhombic grid, they are 54% less than in the smooth plate and 37% less than in the plate with a square lattice (the best strength characteristics in a rhombic plate with grille). Equivalent move from the plate with a rhombic lattice is less than an order of magnitude than that of a smooth plate and by 5.8% more than at the plate with a square lattice, which indicates good performance design plasticity with rhombic grid. Basis with the rhombic lattice on the surface has the best record on the stress-strain state in comparison with other models considered (smooth plate with a square lattice plate).

Keywords: PMMA, strength, ductility, prosthetic stomatitis.

РЕЗЮМЕ

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФОРМЫ РЕЛЬЕФА БАЗИСА ПЛАСТИНОЧНОГО ПРОТЕЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМПЛЕКСНОЙ МЕТОДИКИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОТЕЗНЫХ СТОМАТИТОВ

Зверхановский А.А.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования - разработка формы резервуаров лекарственного вещества для удержания растительных масел под базисом протеза.

Стендовые исследования проводились на образцах полиметилметакрилата. Группой сравнения служили гладкие пластины из полиметилкрилата. Двумя группами исследований были пластины из полиметилкрилата с углублениями на одной стороне в виде квадрата со сторонами 2 мм и глубиной каналов – 1 мм. Третью группу составили экспериментальные пластины с ромбовидными насечками с аналогичными параметрами.

Наименьшие значения напряжений возникают в пластине с ромбической сеткой, они на 54% меньше, чем в гладкой пластине и на 37% меньше, чем в пластине с квадратной решеткой (прочностные ха-

рактеристики наилучшие у пластины с ромбической решеткой). Эквивалентные перемещения у пластины с ромбической решеткой на порядок меньше, чем у гладкой пластины и на 5,8% больше, чем у пластины с квадратной решеткой, что позволяет судить о хороших показателях пластичности конструкции с ромбической решеткой.

Базис с ромбической решеткой на поверхности, обладает наилучшими показателями по напряженно-деформированному состоянию в сравнении с другими рассмотренными моделями (гладкая пластина, пластина с квадратной решеткой).

რეზიუმე

პლასტიკური პროტეზის ბაზისის რელიეფური ფორმის ფიზიკო-მათემატიკური დასაბუთება პროტეზით გამოწვეული სტომატიტის პროფილაქტიკის კომპლექსური მეთოდის გამოყენების პირობებში

ა. ზვერხანოვსკი

ოდესის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უიკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პროტეზის ბაზისის ქვეშ მცენარეული ზეთების რეზერვუარის ფორმის შემუშავება პროტეზით გამოწვეული სტომატიტის აცილების მიზნით.

სტენდური გამოკვლევები ჩატარდა პოლიმეტილმეტაკრილატის ნიმუშებზე. შედარებისათვის გამოყენებული იყო პოლიმეტილკრილატის გლუვი ფორმები. კვლევის ორ ჯგუფში გამოყენებული იყო 2 მმ ზომის და 1 მმ სიღრმის არხით კვადრატის ფორმის ფირფიტები ერთმხრივი ღრმულებით. მესამე ჯგუფში გამოყენებული იყო რომბისმაგვარი ფორმის და ანალოგიური პარამეტრების ექსპერიმენტული ფირფიტები. ძაბვის უმცირესი მნიშვნელობა განვითარდა

ფირფიტებში რომბისმაგვარი ბადით, რომელშიც ძაბვა 54%-ით ნაკლები იყო, ვიდრე გლუვი ფირფიტაში და 37%-ით ნაკლები, ვიდრე კვადრატული მესერით, რომბისმაგვარი მესერით ფირფიტებს ჰქონდა საუკეთესო გამძლეობითი მახასიათებლები. რაც შეეხება ექვივალენტურ გადაადგილებას, რომბისმაგვარი მესერით ფირფიტებს ნაკლები ჰქონდა, ვიდრე გლუვი ფირფიტებს და 5,8%-ით მეტი, ვიდრე კვადრატული მესერით ფირფიტებს, რაც მიუთითებს რომბისმაგვარი მესერით კონსტრუქციის პლასტიკურობაზე. ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა რომბისმაგვარი მესერით ფირფიტების საუკეთესო მაჩვენებლები სხვა გამოსაცდელ ფირფიტებთან (გლუვი, კვადრატული მესერით) შედარებით.

ULTRASOUND AND CT GUIDED THORACIC BIOPSY APPROACHES - EFFECTIVENESS AND COMPLICATIONS

¹Azrumelashvili T., ¹Mizandari M., ²Dundua T., ¹Magalashvili D.

¹Tbilisi State Medical University, High Technology Medical Center - University Clinic; ²Clinic Cortex, Tbilisi, Georgia

Acquiring tissue for histopathologic diagnosis is an important step in the management of thoracic pathology, for the correct diagnosis establishment and thus, for adequate treatment tactics selection in clinical practice of oncology, oncohematology, phtysiatry etc. There are several alternative methods of obtaining tissue samples from tho-

racic lesions for hystopathological analysis. These include surgical techniques such as thoracotomy, video assisted thoracoscopy (VAT), cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy; needle biopsy techniques such as transbronchial needle biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsies [6,7,9].

Percutaneous needle biopsy of thoracic pathology has gained popularity showing a good accuracy with a less invasive procedure [1,3,11,12,15,17]. Percutaneous thoracic biopsies are usually performed with computed tomographic (CT) and ultrasonographic (US) guidance because these modalities allow precise localization and documentation of the biopsy needle and target lesion. Percutaneous transthoracic needle biopsy performed with image guidance allows access to virtually all mediastinal regions, including those that are inaccessible with mediastinoscopy, transbronchial biopsy, and endoscopic US-guided biopsy. However, the presence of major vessels, bones, the lung, and the trachea often precludes a direct approach to thoracic lesions. A major limitation of this technique is the risk of pneumothorax; another limitation of this approach is that a negative needle biopsy result does not definitively rule out malignancy and may require a repeat biopsy or mediastinoscopy for further evaluation, especially in patients with lung cancer. All above mentioned makes the thorough selection of maximally adequate puncture site and biopsy needle path critical from the point of view of adequate material obtaining and procedure safety [2,4,5,8-10,13,14,16,18].

The purpose of the paper is to present our experience of ultrasound and CT guided thoracic biopsy approaches regarding procedure effectiveness and complications.

Material and methods. 398 Image guided percutaneous core biopsy procedures of thoracic pathology (mediastinum, lung, pleura, bone and soft tissue) has been performed to 380 patients. In 18 cases the repeated biopsy procedure has been performed as the obtained specimen appeared to be non-informative. According to imaging guidance type the patients were subdivided in two main groups - US guided biopsy (108 patients, 108 procedures) and CT guided biopsy (272 patients, 290 procedures). All lesions were categorized into three groups on the basis of size: up to 2 cm, from 2 to 5 cm, and larger than 5 cm. Tru-cut biopsy device with 18 G and 16 G needles; in bone lesion cases, when the "target" was located beneath intact cortex 14.5 G cutting-aspiration bone needle independently or coaxial technique using 14.5 G needle to traverse the cortex, followed by a tru-cut 18 G needle was applied. According to puncture approaches patients were divided in two main groups – transpulmonary approaches and extrapulmonary approaches. Extrapulmonary cases were subdivided in following groups: parasternal, paravertebral, suprasternal, subxipoid, all intercostal (different lines) approaches, transpedicular, sternal and costal approaches.

After consideration of the patient history and indications for the biopsy, an informed consent is obtained from the patient and the family. The consent should include the discussion of the potential risks and benefits in details. The baseline chest CT images are carefully reviewed and the procedure is planned based on the size and location of the lesion.

Sedation and intravenous analgesic medications are usually not required with the liberal use of chest wall local anesthetic.

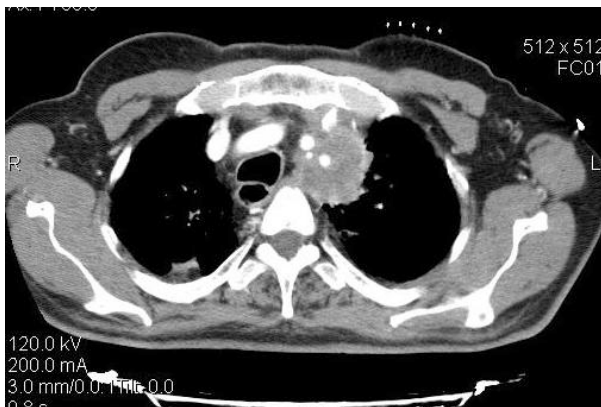
The biopsy site was finalized, obtaining the CT or US image deciding the approach to the lesion, avoiding critical anatomic structures. Using US or CT guidance needle entry site on the skin is marked. The patient is prepped and draped in a sterile fashion. As the needle tip is advanced, local anesthetic is injected. The patient is informed to notify the physician if pain is experienced, but to expect to feel pressure.

Extrapulmonary approaches.

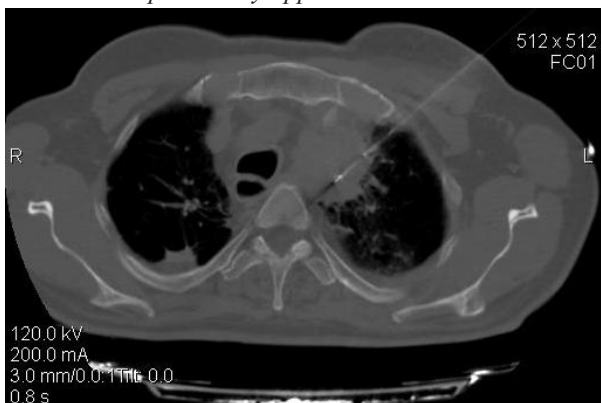
Parasternal approach is usually performed with CT guidance. However, US guidance can also be used for biopsy of anterior mediastinal or lung lesions that extend to the anterior parasternal chest wall. US is the most often used imaging modality for accessing the peripheral, pleural-based lesions producing acoustic window as ultrasound beam does not pass through air. The advantages of US guidance include the real-time, continuous monitoring of the needle during advancement and sampling; the availability of oblique needle paths; and the ability to perform the biopsy at the bedside of critically ill patients or to have patients with dyspnea who cannot tolerate a supine position in semi-sitting positions during the biopsy.

In the parasternal extrapulmonary approach, the needle is inserted either directly to the lesion which is adjacent to the chest wall or lateral to the sternum and advanced through the parasternal muscles and mediastinal fat into the target lesion. CT scans are obtained between incremental needle advancements to check the trajectory of the needle and ensure that the internal mammary vessels are not in the needle path. The internal mammary arteries and veins are located on either side of the sternum, approximately 1.3 cm from its edge; the arteries are usually situated lateral to the vein. However, there can be significant variation in the position of the vessels, and the distance from the edge of the sternum can range from 0.42 to 1.66 cm for the medial vessels and from 0.98 to 2.42 cm for the lateral vessel. Three internal mammary vessels (two veins and one artery) can be seen in approximately 20% of patients. These vessels can be easily identified on the CT scans of most patients, even without intravenous administration of a contrast medium, and should be looked for when planning the needle path for a parasternal biopsy. Injury to the internal mammary vessels can be avoided by selecting a path that passes immediately adjacent to the sternum and medial to the vessels. Alternatively, if the lesion or mediastinal fat is in contact with the anterior chest wall lateral to the internal mammary vessels, the needle can be advanced lateral to the vessels. When extrapleural parasternal contact is lacking in patients in the supine position, lateral decubitus positioning may occasionally shift the mediastinum laterally and bring the lesion or the mediastinal fat into direct contact with the parasternal chest wall. special technique (hydrodissection

or artificial pneumothorax) is used to displace the pleura and/or lung. In case of hydrodissection it is achieved by saline injection in mediastinal fat using puncture needle, positioned there by CT guidance - thus, the lung tissue is pushed away from needle trajectory by bulging saline. In cases of artificial pneumothorax pleural tube was placed before the procedure for lung tissue controlled collapse; it enables the biopsy device to pass extrapulmonally so that after biopsy air aspiration and tube withdrawal there is no risk of pneumothorax. For a US-guided extrapulmonary parasternal biopsy, the parasternal access window should be large enough to allow space for the transducer face and for simultaneous needle placement. Because of the small size of the access window, a small-footprint transducer is used, and a freehand technique is preferred over needle-attachment guides. It is essential to identify and avoid the major mediastinal vessels including the internal mammary vessels; if needed, color Doppler imaging can be used for this purpose. The parasternal approach is appropriate for biopsy of an anterior or middle mediastinal lesion when the lesion itself or the intervening mediastinal fat is in direct contact with the anterior chest wall, lateral to the sternum. Although the parasternal approach is used mostly for needle biopsy of prevascular lesions or masses in the aortopulmonary window, it can also occasionally be used for pretracheal or paratracheal lesions or lung lesions adjacent to the chest wall. The needle can be advanced between the major vessels for biopsy of pre- or paratracheal lesions that do not extend up to the anterior chest wall.



Pict. 1. Transpulmonary approach

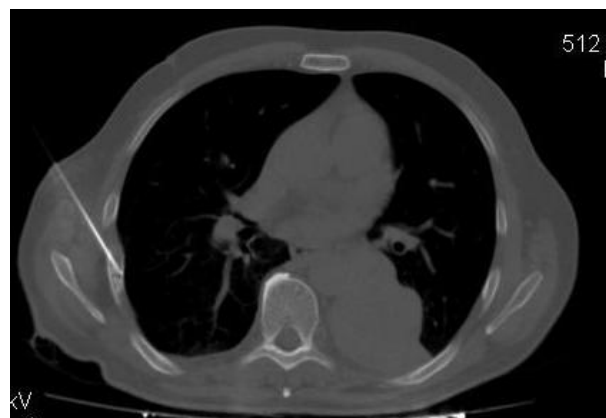


Pict. 2. Biopsy device is in the "target"

Paravertebral puncture can be used for mediastinal, lung and bone lesion using extrapulmonary pass. For mediastinal lesions paravertebral approach, the patient is placed in the prone or prone oblique position; a lateral decubitus position can be used in patients who are unable to lie prone. The needle is advanced immediately lateral to the vertebral body between the endothoracic fascia and the parietal pleura. The endothoracic fascia, located outside the parietal pleura, lines the walls of the thorax and merges with the prevertebral fascia posteromedially. In some patients, the paravertebral extrapleural space may be wide enough to allow needle biopsy without traversing the pleura. The paravertebral approach allows access to posterior mediastinal lesions and is used mostly for biopsy of subcarinal lesions from the right side. Occasionally, a saline injection may cause sufficient displacement of the descending aorta to allow retroaortic access from the left side for biopsy of subcarinal, periesophageal, or left paratracheal masses. The right paravertebral approach can also sometimes be used for accessing middle mediastinal lesions located in the pre- or paratracheal spaces. However, in most patients, special technique (hydrodissection or artificial pneumothorax) is used to displace the mediastinal parietal pleura to gain extrapleural access. Lung lesions adjacent to the chest wall or bone lesions also can be biopsied using paravertebral extrapulmonary approaches.



Pict. 3. Costal approach



Pict. 4. Biopsy device is in the "target"

Using suprasternal approach both CT and US can be used to guide mediastinal biopsies performed with the suprasternal approach. The major advantages of using US guidance with this approach are its multiplanar imaging capability, allowing use of combined angled approaches for needle placement in the craniocaudal and mediolateral planes (which would not be possible with CT guidance), and the ability to continuously monitor the needle tip relative to the lesion and the major vessels.

For US-guided procedures, a small-footprint transducer, which permits easy placement in the suprasternal notch and leaves enough room for simultaneous placement of the biopsy needle, is necessary. A 3.5-MHz or higher-frequency (5–7.5-MHz) transducer may be used, depending on the depth of the target lesion from the suprasternal notch. The patient is placed in a supine position with pillows under the shoulder to keep the neck hyperextended. Because of limited space, a freehand technique is preferred over needle-attachment guides. Anterior mediastinal lesions that are large enough to extend above the cranial edge of the manubrium can be directly accessed. However, in most patients, the lesions are hidden behind the sternum. In these cases, the transducer is positioned in the notch and angled downward to scan the mediastinum in various sagittal and coronal oblique planes to locate the lesion and identify a safe, avascular route for needle placement. The soft tissues around the trachea and great vessels provide an adequate acoustic window, and the large arteries and veins are anatomic guides for orientation in the superior mediastinum. For pre- or paratracheal lesions, the needle is advanced between the vessels to reach the lesion. A subxiphoid approach can occasionally be used for biopsy of mediastinal masses. Mediastinal biopsy with the subxiphoid approach can be performed under CT and US guidance. With this approach, the needle is inserted below the xiphoid process of the sternum and is angled cranially. This approach allows biopsy of anterior pericardial lymph nodes and other pericardial masses. This approach can also be used for biopsy of posterior mediastinal masses by advancing the needle through the liver in a cranial direction. Sonography performed with the transducer placed in the subxiphoid region and angled cranially allows visualization of posterior mediastinal lesions through the liver.

Performing thoracic bone lesions biopsy, patient positioning depended on the target lesion location, obtaining preliminary images from above to below the lesion. Biopsy was aimed at the most superficial and largest lesion. US guided puncture used when lesion is adjacent to the chest wall and has interrupted cortex. If the bone lesion has not interrupted cortex or either with interrupted cortex but is not located adjacent to the chest wall CT guidance should be used.

On CT guided biopsies compartmental anatomy can be clearly defined, and the exact course of a needle tract

can be accurately planned to avoid entering uninvolved compartments. CT also allows for better visualization of lesions, lesions with a large amount of overlying cortex, and deep-seated lesions with extensive overlying soft tissue. CT-guided percutaneous biopsy has a lot advantages performing spinal biopsy of not superficial spinal lesions. If the lesion is in the vertebral body, a transpedicular or paravertebral pathway is used. The transpedicular approach is optimal for accessing centrally or posteriorly located vertebral body and pedicle lesions. The pedicle provides a safe passageway to the vertebral body. Parasternal approach is helpful for paravertebral soft tissue masses or vertebral body masses; this approach also helps to keep the needle away from the pleura and exiting nerve roots. Sternal approach we used just for sternal lesions, In all cases of presented material it was possible to find the through-soft-tissue approach for any biopsy “Target” either by US, or by CT guidance and there was no need to perform trans-sternal passes. Extrapulmonary costal approach is used to access the the rib lesions under US (in cases when the interrupted cortex) or CT guidance (in cases of uninterrupted cortex) using any line depending on target location.

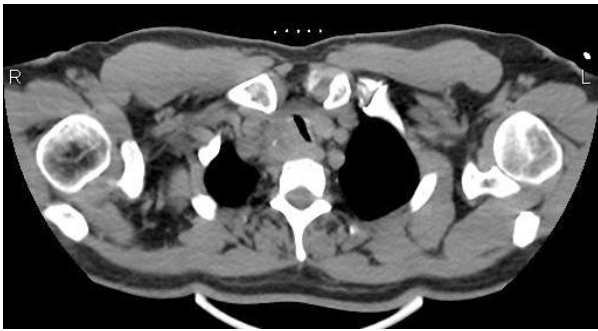
Thoracic soft tissue lesions can be biopsied using US or CT guidance. If the target can be visualized on US, It is better to use US guided biopsy, otherwise CT guided biopsy can be used. Thoracic soft tissue lesions might be accessed from any line depending on the “target” location.

Transpulmonary Approach

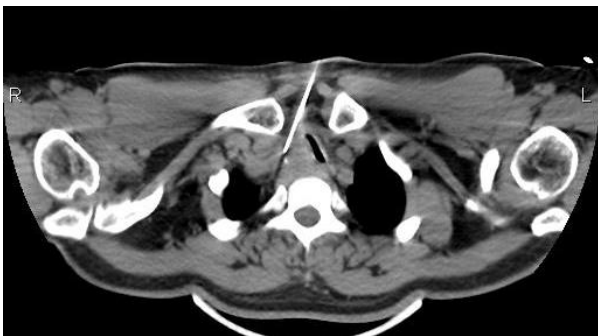
Transpulmonary biopsies of mediastinal, lung and bone masses are performed under CT guidance. The transpulmonary approach for thoracic lesion biopsy allows access to masses in various anterior, middle, and posterior mediastinal locations, in different location in lung and bone. This approach is generally used for biopsy of lesions that are not accessible with an extrapulmonary approach. The patient is placed in the appropriate position for easiest access to the lesion. The needle passes through the lung parenchyma and two layers of visceral pleura.

CT permits planning a trajectory that minimize passage through aerated lung, bullae, fissures or vessels and that allows possible access to central lesions. In case of more than one lesion is present, the more peripheral lesion is chosen over a deep lesion because less lung will be traversed, decreasing the risk of complications. A lesion in an upper lobe is preferred over one in a lower lobe because of less respiratory excursion in the upper lobes. All needle movements and manipulations should be performed with patient’s respiration suspended. When advancing the needle into the subpleural region, it should be done in a rapid thrust to avoid needle tip laceration to the pleura and to avoid the needle slipping into the pleural cavity during breathing later. Additionally, the patient is instructed to breath quietly, remain motionless, and repeat a breath hold of a similar size during needle manipulations throughout the procedure.

The needle should be allowed to sway to-and-fro with respiratory motion; not be held or fixed during respiration, as this will lacerate the pleura with each breath. As needle insertion is considered a dynamic process from skin to the lesion, a short segment CT should be performed always to verify the needle angle and tip position based on the last scan. Different approaches on different lines are used for transpulmonary biopsy and always should be chosen approach in which less lung tissue will be penetrated.



Pict.6. Suprasternal approach



Pict.7. Biopsy device is in the "target"

Table. Percutaneous core biopsy of mediastinum, lung, pleura, bone and soft tissue masses – complication regarding approaches

Results and their discussion. Adequate tissue material was obtained at the first attempt in 380 (95.5%) cases; in 18 (4.5%) cases the repeated procedure was needed. all repeated procedures were needed when the target size was above 2-5 or >5 cm using CT guided biopsy and it was due to tumor necrosis. The procedure was easily tolerated by patients; No complications were detected after US guided procedures; No repeated procedures were needed as the first one enable to obtain the informative biopsy specimen.

Procedure related complication were detected in 48 (12.1% of all procedures) CT guided cases in total; among them in 35 (8.8 %) cases pneumothorax, in 5 (1.3%) hemothorax and in 7(1.8 %) hemoptysis was detected. Slight bleeding along the needle pass with the hematoma formation was detected in 1 (0.2%) case for soft tissue lesion. 47 (11.9%) complications were detected on transpulmonary approach cases and only 1 (hematoma formation – 0.2%) - on extrapulmonary approach. Biopsy effectiveness, complication incidence and distribution according applied approaches is shown in Table. Hemoptysis and hemothorax was self-limiting in all cases. 23 pneumothorax cases happened to be self-limited; in 6 pneumothorax cases aspiration was needed, and in 6 cases - pleural drainage was required. Focal intraparenchymal hemorrhage along the needle tract is seen on immediate postbiopsy CT in all cases of transpulmonary pass and required no treatment. In all cases of presented material it was possible to find the through-soft-tissue approach for any thoracic biopsy "Target" either by US or by CT guidance avoiding the transsternal passe.

Occasionally using parasternal extrapulmonary approach, the space between the lateral edge of the sternum and the internal mammary vessels may be too small to allow safe parasternal needle placement; so, the parasternal approach has the potential risk of accidental puncture of the internal

US-108 Diagnostic material obtained on first attempt in 108 cases	CT-290 (Diagnostic material obtained on first attempt in 272 cases, repeated biopsy was needed in 18 cases)											
	Extrapulmonary								Transpulmonary			
No complication	paravertebral	parasternal	suprasternal	subxipoid	Intercostal all other lines	Transpedicular	Sternal	Costal				
	Hematoma for mention	No complication							Pneumothorax n=36		Hemotorax n=5	Hemoptysis n=7
	1	No complication							Drainage	Aspiration	Self-limited	Self-limited
								6	6	34		

mammary vessels, which can occasionally result in substantial extrapleural and pleural hemorrhage. Moreover, the degree of contact between the mediastinum and the parasternal chest wall may alter with breathing during the biopsy procedure, precluding the use of the parasternal approach or resulting in inadvertent transgression of the lung or pleural space. Breathing can also cause a small mediastinal lesion to move out of the biopsy plane. An inadequate acoustic window and poor lesion visualization can be problems when a US-guided parasternal approach is used for mediastinal biopsy; thus, the use of this approach is limited to biopsy even the large anterior mediastinal lesions. In addition, curvature of the anterior ribs or costal cartilage may not allow enough space for the US probe and the biopsy needle.

Osteophytes may preclude paravertebral extrapleural access on paravertebral extrapulmonary approach. A narrow intercostal space and the orientation of the transverse process also may interfere with needle placement. Inadequate mediastinal widening may result in inadvertent pleural or pulmonary transgression. The paravertebral approach has the potential risk of injury to the azygos vein, paravertebral vessels, intercostal vessels and nerves, spinal nerves, vagus nerves, and esophagus. An injury to the intercostal artery may result in an extrapleural hematoma or hemothorax. Rarely reported neural complications, such as vasovagal reactions; intercostal neuritis transient Horner syndrome caused by irritation or injury of the sympathetic ganglion were not detected on our material.

Angled suprasternal approaches performed with CT guidance by using a gantry tilt or semicoronal route, which require excellent patient cooperation and quite time-consuming and cumbersome triangulation method were not used on our cases, as we succeed to access the biopsy "targets" using just axial CT or US guidance. An inadequate acoustic window is a frequent problem with US guidance, limiting its use to biopsy of anterior or middle mediastinal lesions located above the level of the aortic arch. US detection of small lesions situated immediately posterior to the sternum is also restricted.

Subxiphoid approach may not always be possible to interpose the pleural fluid between the skin and the target lesion, especially in the presence of pleural thickening and septations. The visceral pleura may be inadvertently punctured when using an approach through the pleural space during attempts to create an iatrogenic pneumothorax, resulting in air leakage. Moreover, inaccurate placement of the blunt needle outside the parietal pleura may result in dissection of injected air into the extrapleural soft tissues.

Transpulmonary approach is generally used for biopsy of lesions that are not accessible with an extrapulmonary approach. It is mainly used for mediastinal and lung lesions which attempts should be made to avoid fissures, emphysematous bullae, and major intrapulmonary vessels.

In high risk patients with concomitant lung problem (severe decrease of breathing surface, bullous emphysema), who needed the lung to be traversed by biopsy device in order to reach the "target" under CT guidance, the special preventive techniques has been used - hydrodissection by saline injection or artificial controlled pneumothorax. Both techniques allowed avoiding the lung tissue puncture, thus preventing potentially very hazardous pneumothorax for these particular patients. In case of hydrodissection it is achieved by saline injection in mediastinal fat using puncture needle, positioned there by CT guidance - thus, the lung tissue is pushed away from needle trajectory by bulging saline. In cases of artificial pneumothorax pleural tube was placed before the procedure for lung tissue controlled collapse; it enables the biopsy device to pass extrapulmonally so that after biopsy air aspiration and tube withdrawal there is no risk of pneumothorax.

Conclusion:

On our material Percutaneous image-guided core biopsy of thoracic lesions is an accurate and safe procedure, which enables to get the tissue material from all thoracic compartments. Procedure related complications were detected in 48 (12.1% of all procedures) CT guided cases in total; 47 (11.9%) complications were detected on transpulmonary approach cases and only 1 (hematoma formation - 0.2%) - on extrapulmonary approach. The vast majority of complications should be expected on transpulmonary approach cases. Ultrasound is a "Gold Standard" for procedure guidance if the "target" can be adequately imaged by this technique

REFERENCES

1. Billich C, Muche R, Brenner G, et al. CT-guided lung biopsy: incidence of pneumothorax after instillation of NaCl into the biopsy track. *Eur Radiol.* 2008; 18:1146–1152.
2. Birchard KR. Transthoracic needle biopsy. *Semin Intervent Radiol.* 2011; 28:87–97.
3. Boskovic T, Stanic J, Pena-Karan S, et al. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance. *Journal of Thoracic Disease* 2014;6(Suppl 1):S99-S107.
4. Carol C. Wu, Michael M. Maher, Jo-Anne O. Complications of CT-Guided Percutaneous Needle Biopsy of the Chest: Prevention and Management. *American Journal of Roentgenology* 2011; 196: 678-682.
5. Cham MD, Lane ME, Henschke CI, Yankelevitz DF. Lung biopsy: special techniques. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29:335–349.
6. Chen F, Jiang TA, Zhao QY. Percutaneous biopsy of anterior mediastinal mass guided by real-time US fused with CT. *J Clin Ultrasound.* 2011; 39:38–40.
7. Fang WT, Xu MY, Chen G, Chen Y, Chen WH. Minimally invasive approaches for histological diagnosis of anterior mediastinal masses. *Chin Med J (Engl).* 2007; 120(8):675-9.
8. Heyer CM, Reichelt S, Peters SA, Walther JW, Müller KM, Nicolas V. Computed tomography-navigated trans-

thoracic core biopsy of pulmonary lesions: which factors affect diagnostic yield and complication rates? Acad Radiol. 2008; 15:1017–1026.

9. Jae LI, June IH, Miyeon Y, Kwansoep L, Yul L, Hoon BS. Percutaneous core needle biopsy for small (<10 mm) lung nodules: accurate diagnosis and complication rates. Diagn Interv Radiol. 2012; 18:527–530 .

10. Jiao de C, Li TF, Han XW, et al. Clinical applications of the C-arm cone-beam CT-based 3D needle guidance system in performing percutaneous transthoracic needle biopsy of pulmonary lesions. Diagn. Interv. Radiol. 2014; 20:470–474.

11. Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. Eur Radiol. 2008; 18:1356–1363.

12. Mathers C, Fat DM, Boerma JT. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organisation, 2008.

13. Naidich DP, Muller NL, Krinsky GA, et al. Computed tomography and magnetic resonance of the thorax. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 621–665.

14. Priola AM, Priola SM, Cataldi A, et al. Diagnostic accuracy and complication rate of CT-guided fine needle aspiration biopsy of lung lesions: A study based on the experience of the cytopathologist. Acta Radiologica 2010; 51:527–533.

15. Rimondi E, Staals EL, Errani C. et al. Percutaneous CT-guided biopsy of the spine: results of 430 biopsies. European Spine Journal 2008; 17(7): 975–981.

16. Rimondi E, Rossi G, Bartalena T, et al. Percutaneous CT-guided biopsy of the musculoskeletal system: results of 2027 cases. Eur J Radiol. 2011;77: 34-42.

17. Tsukushi S, Nishida Y, Yamada Y, et al. CT-guided needle biopsy for musculoskeletal lesions. Arch Orthop Trauma Surg. 2009;130:699-703.

18. Werner MK, Aschoff P, Reimold M, et al. FDG-PET/CT-guided biopsy of bone metastases sets a new course in patient management after extensive imaging and multiple futile biopsies. Br J. Radiol. 2011; 84:e65–e67.

19. Wu CC, Maher MM, Shepard JAO. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196:678–682.

SUMMARY

ULTRASOUND AND CT GUIDED THORACIC BIOPSY APPROACHES - EFFECTIVENESS AND COMPLICATIONS

¹Azrumelashvili T., ¹Mizandari M., ²Dundua T.,
¹Magalashvili D.

¹Tbilisi State Medical University, High Technology Medical Center - University Clinic; ²Clinic Cortex, Tbilisi, Georgia

Percutaneous needle biopsy of thoracic pathology has gained popularity showing a good accuracy with a less invasive procedure. The purpose of the paper is to pres-

ent our experience of ultrasound and CT guided thoracic biopsy approaches regarding procedure effectiveness and complications.

398 Image guided percutaneous core biopsy procedures of thoracic pathology (mediastinum, lung, pleura, bone and soft tissue) has been performed to 380 (95.5%) patients. In 18 (4.5%) cases the repeated biopsy procedure has been performed as the obtained specimen appeared to be non-informative. All repeated procedures were needed when the target size was above 2-5 or >5 cm using CT guided biopsy and it was due to tumor necrosis. No complications were detected after US guided procedures; No repeated procedures were needed as the first one enable to obtain the informative biopsy specimen. Procedure related complication were detected in 48 (12.1% of all procedures) CT guided cases in total; among them in 35 (8.8%) cases pneumothorax, in 5 (1.3%) hemothorax and in 7(1.8%) hemoptysis was detected. Slight bleeding along the needle pass with the hematoma formation was detected in 1 (0.2%) case for soft tissue lesion. 47 (11.9%) complications were detected on transpulmonary approach cases and only 1 (hematoma formation – 0.2%) - on extrapulmonary approach.

Percutaneous image-guided core biopsy of thoracic lesions is an accurate and safe procedure, which enables to get the tissue material from all thoracic compartments. The vast majority of complications should be expected on transpulmonary approach cases.

Keywords: thoracic lesions, percutaneous biopsy, US guidance, CT guidance, approaches, complication.

РЕЗЮМЕ

ЧРЕСКОЖНАЯ БИОПСИЯ ТОРАКАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКА И ПОД КОНТРОЛЕМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОСЛОЖНЕНИЯ

¹Азрумелашвили Т.С., ¹Мизандари М.Г.,
²Дундуа Т.Т., ¹Магалашвили Д.З.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Центр высоких Медицинских технологий Университетская клиника; ²Клиника Кортекс, Тбилиси, Грузия

Цель исследования – анализ собственного опыта чрескожной биопсии торакальных патологий под контролем ультразвукового исследования и компьютерной томографии для оценки эффективности и прогноза осложнений.

Проведено 398 процедур чрескожной тканевой биопсии под радиологическим контролем при торакальных (средостение, легкие, плевра, кости и мягкие ткани)

патологиях у 380 (95,5%) больных. В 18 (4,5%) случаях понадобилась повторная биопсия, т.к. полученный материал оказался неинформативным; во всех случаях размер «цели» биопсии составлял 2-5 см или более 5 см и неинформативно был связан с частичным некрозом.

При УЗИ нацеливании осложнения не отмечались. Повторное вмешательство не понадобилось. При КТ нацеливании выявлено 48 (12,1%) осложнений, среди них пневмоторакс - 35 (8,8%), гемоторакс - 5 (1,3%) и гемопневмоторакс - 7 (1,8%), гемакома в мягких тканях - 1 (0,2%). 48 (12,1%) осложнений отмечено при транспульмональном и лишь одно (0,2%) - при экстрапульмональном доступе.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что чрескожная тканевая торакальная биопсия под радиологическим контролем является достаточно безопасной процедурой, позволяющей получить материал из любого отдела грудной клетки. Подавляющее большинство осложнений отмечается при применении транспульмонального доступа.

რეზიუმე

ულტრაბგერითი და კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული კონტროლით შესრულებული გულმკერდის წარმონაქმნთა ქსოვილოვანი ბიოფსია - მიდგომები, ეფექტურობა და გართულებები

¹თ. აზრუმელაშვილი, ¹მ. მიზანდარი, ²თ. დუნდუა, ¹დ. მაღალაშვილი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი, საუნივერსიტეტო კლინიკა; ²კლინიკა კორტეჟსი, თბილისი, საქართველო

პერკუტანული ქსოვილოვანი ბიოფსია გულმკერდის პათოლოგიათა შემთხვევაში მეტად აქტუალური სადიაგნოსტიკო მეთოდია, ვინაიდან

ნაკლებად ინვაზიური და გამოირჩევა მაღალი ინფორმატიულობით. სტატიაში წარმოდგენილია გულმკერდის წარმონაქმნთა პერკუტანული ქსოვილოვანი ბიოფსიის ეფექტურობა, მიდგომები და გართულებები ულტრაბგერითი და კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული (კტ) კონტროლის გამოყენების შემთხვევაში.

380 პაციენტს ჩაუტარდა 398 პერკუტანული ქსოვილოვანი ბიოფსია გულმკერდის პათოლოგიის დროს (შუასაყარი, პლევრა, ფილტვი, ძვალი და რბილი ქსოვილები). 18 შემთხვევაში საჭირო გახდა განმეორებითი ბიოფსია, ვინაიდან მიღებული მასალა აღმოჩნდა არაინფორმატიული. განმეორებითი ბიოფსია საჭირო იყო კტ კონტროლით შესრულებული 2-5 და >5 სმ-ზე ზომის წარმონაქმნების შემთხვევაში და განპირობებული იყო მიღებული მასალის ნეკროზული ხასიათით. ულტრაბგერითი კონტროლის შემთხვევაში გართულებები არ დაფიქსირებულა, რასაც ადგილი ჰქონდა კტ კონტროლით შესრულებულ 48 (12,1%) შემთხვევაში; მათგან 35 (8,8%) შემთხვევაში განვითარდა პნევმოთორაქსი, 5-ში (1,3%) - ჰემოთორაქსი, 7-ში (1,8%) - ჰემოპტიზისი. რბილი ქსოვილების წარმონაქმნის ბიოფსიის 1 (0,2%) შემთხვევაში დაფიქსირდა უმნიშვნელო სისხლდენა პემატომის ფორმირებით. გართულებების დროს 47 (11,9%) შემთხვევაში მიდგომა იყო ტრანსპულმონური და მხოლოდ 1 (0,2%) შემთხვევაში - ექსტრაპულმონური.

გულმკერდის წარმონაქმნთა პერკუტანული ქსოვილოვანი ბიოფსია წარმოადგენს ეფექტურ და უსაფრთხო მეთოდს; გამოსახვის მეთოდთა გამოყენებით მანიპულაციის კონტროლი საშუალებას იძლევა ბიოფსია შესრულდეს გულმკერდის ნებისმიერი ლოკალიზაციის წარმონაქმნიდან. გართულებების დიდი უმრავლესობა მოსალოდნელია ტრანსპულმონური მიდგომის გამოყენების შემთხვევაში.

RISK FACTORS OF THYROID PATHOLOGY FORMATION IN OUTPATIENT PREGNANT POPULATION

Morchiladze N., Tkeshelashvili B., Gagua D., Gagua T.

Tbilisi State Medical University, David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

The complex variety of medical – biological and social – hygienic factors account for high prevalence indices of thyroid gland dysfunction in reproductive age and pregnant females [2,5,7]; these factors most importantly involve deterioration of ecologic and radiation environment, technical exposures, genetic predisposition and effects of other strumogenic factors [9,13].

The researches implemented by nowadays indicate that low physical activity, sleep disorders or deprivation and diet regimen, together with obesity and chronic stress circumstances also are presented as the chief risk factors for the development of thyroid pathology [11,12,14]. The problem is further aggravated by low economical state, malnutrition and the deficit of Iodine and microelements [18,19].

According to data by WHO and International Board for Control of Iodine Deficit Disorders, the obvious Iodine deficit has been identified in 38 European countries, including Georgia. The large-scale study implemented in different regions of Georgia has identified the low Iodine levels in soil, water and food products [1]. By epidemiologic findings, endemic goiter is revealed in 43.5% of population in Georgia, including 38% of children. Prevalence of endemic goiter is most extensive in high mountainous regions (high mountains of Adjara – 53%, Mestia – 54%, Racha-Lechkhumi – 60%, Lower Svaneti – 60%). The studied endemic sites have demonstrated alarming trend to lowered intellectual abilities in children; psychomotor/mental retardation and cretinism cases are also increasingly observed [1].

It is known that specific factors of thyroid gland stimulation in pregnancy involve overproduction of estrogens, chorionic gonadotropin and thyroxin-binding globulins, activation of de-Iodization of placenta and increased renal clearance of Iodine. Relationship of estrogens and thyroid hormone receptors is of ultimate importance. Estrogens' effects increase the level of thyroxin-binding globulin in liver and related thyroid hormone levels (75%). The abovementioned events account for transitory decrease in free, biologically active fractions of thyroid hormones and for activation of thyrotropic hormone production by way of negative feedback [4,10].

The above listed mechanisms carry physiological character and provide for adaptation of endocrine system to pregnancy conditions. However, the effects of Iodine deficit and/or other additional supporting risk factors lower the adaptive capabilities of thyroid gland, thus leading to thyroid pathology.

Currently, the identified risk factors of thyroid gland dysfunction include: female gender, age over 50 years, pregnancy and postpartum period, use of tobacco, Iodine deficit, diet modalities, radiation and stress [5,11,15]. The authors also indicate genetic predisposition to thyroid pathologies and infectious diseases [14,16].

Despite numerous studies, the risk factors promoting thyroid diseases in pregnant females are not ultimately identified by far. In addition, the data of new studies significantly differ from previously believed concepts, which determines the necessity of extensive study in this direction.

The aim of our study was to identify the priority risk factors for thyroid gland pathology in outpatient population of pregnant women and their quantitative assessment.

Material and methods. Observational “case-control” study was performed at the base of “David Gagua” Hospital Ltd., aiming to detect qualitative and quantitative indices of risk factors for development of thyroid pathology in pregnant women. 292 patients were included in the study group, with thyroid pathology diagnosed by clinical and laboratory / ultrasound studies.

The study of thyroid status involved detection of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and anti-thyroid peroxidase antibodies (AbTpo). Control group included 58 conditionally healthy pregnant women without thyroid pathology who had not been under follow-up with endocrinologist prior to conception.

The patients' age, ethnical group, premorbid background, severity of main disease, concomitant pathologies and other factors were taken into account during selection of study and control groups, to ensure the homogeneity of the groups for comparison.

Inclusion criteria for study group involved:

1. Reproductive age 16-44 years;
2. I trimester of pregnancy;
3. Thyroid pathology diagnosis verified by clinical and laboratory / ultrasound studies;
4. Informed consent on participation in the study, obtained from pregnant participants.

The study of risk factors involved initial (primary) interviewing (filing of medical history notes for pregnant participants) and specialized medical recording. Thus, we used two-stage model of interviewing.

The medical history, hereditary burden, socio-economic factors, level of physical activity, unhealthy habits (alcohol consumption, smoking), concomitant diseases, etc... were assessed in outpatient population of pregnant females. The medical recording included the detailed study of dietary habits (in relevance with calorie needs, timing and frequency of meals, absence of breakfast, overconsumption of fat and carbohydrate-rich meals, poor or increased appetite, etc...) and sleep patterns (time of falling asleep and awaking, types of sleep disorders).

Quantitative indices were identified for the studied factors: odds ratio (OR) and attributable risk (AR), taking into account 95% confidence interval (CI). During interpretation of quantitative data for odds ratio, the main attention was paid to the risk factors, whose OR did not exceed 1 (3,6).

Pearson's value (criterion) χ^2 with respective P significance was defined for analysis of Table 2x2 contents (indices). The calculator developed by international society of evidence-based medicine specialists was used in the process of material treatment.

Results and their discussion. 41.4% of pregnant participants with thyroid pathology (n=292) demonstrated hypothyroidism, 35.6% - isolated hypothyroxinemia, and 4.5% - hyperthyroidism. High levels of anti-thyroid peroxidase antibodies were observed in 18.5% of cases. Nodular goiter was diagnosed in 38 patients (13%), 12.3% from this group was associated with hypothyroidism and 23% - with isolated hypothyroxinemia.

The mean age of studied pregnant participants (n=350) was 25±3,9 years. Odds ratio (OR) for the chance of de-

velopment of thyroid pathology in pregnant women over 30 years of age was 1.32, and additional (attributable) risk (AR) – 0.03.

The study of education level (did not complete secondary school, completed secondary school, graduated university) was performed as the component of assessment of socio-economic factors; study of family situation, quality of life (living conditions, family income), etc... also were included under the same topic (Table 1).

In socio-economic factors, low economical income appeared to be significant statistically as well as determined by quantitative risk indices (OR-2.66, χ^2 -8.102, P=0.005) and unfavorable living conditions (OR-3.20, χ^2 -8.297, P=0.004).

Behavioral risk factors (eating habits, level of physical activity, sleep hygiene, harmful habits) were investigated in detail within the study frames (Table 2).

The table data evidently shows that a specific role in the development of thyroid pathology can be attributed to altered behavioral factors. According to our data, the chance (probability) for development of thyroid pathology in pregnant women is exceptionally high in the presence of unhealthy dietary habits (OR-4,80,AR-0.23, χ^2 -28.149, P=0.0001).

According to medical history data, hereditary burden for thyroid gland pathologies and some somatic diseases was established in 90% of cases, including 63% of the study group and 27.0% of the control group (OR-4.47, AR-0.3, χ^2 -23.374, P=0.0001) (Table 3).

Table 1. Quantitative indices of social-economical risk factors in studied population (n=350)

Risk Factors	Study group (n=292)	Control group (n=58)	O OR	CI	AR	χ^2	P
Did not complete secondary school	20(10.9%)	6(15.5%)	0.60	0.25-1.44	-0.07	1.063	0.303
Completed secondary school	35(11.9%)	11(18.9%)	0.58	0.22-1.04	-0.08	1.499	0.221
Low economical income	127(43.5%)	13(22.4%)	2.66	1.36-5.61	0.12	8.102	0.005
Unfavorable living conditions	99(33.9%)	8(13.8%)	3.20	1.39-7.63	0.13	8.297	0.004
Conflicts in family	29(9.9%)	10(1.7%)	0.53	0.23-1.27	-0.10	1.925	0.165

Table 2. Quantitative indices of behavioral risk factor in the studied population (n=350)

Risk Factors	Study group (n=292)	Control group (n=58)	O OR	CI	AR	χ^2	P
Disturbed diet behavior	210(71.9%)	21(36.2%)	4.80	2.54-9.11	0.23	28.14	0.000
Low physical activity	231(79.1%)	45(77.5%)	1.19	0.56-2.46	0.02	0.105	0.746
Disturbed sleep hygiene	62(21.2%)	10(17.2%)	1.32	0.60-2.96	0.03	0.323	0.569
Tobacco smoking	58(19.9%)	8(13.8%)	1.54	0.66-3.75	0.05	0.802	0.371

Table 3. Quantitative indices of hereditary risk factors in the studied population (n=350)

Hereditary risk factors	Study group (n=292)	Control group (n=58)	O OR	CI	AR	χ^2	p
Thyroid pathology:	59 (20,2%)	4(6,9%)	3.16	1.04-10.76	0.11	4.19	0.040
Hypothyroidism	53(18.1%)	3(5,2%)	4.06	1.16-16.94	0.13	5.13	0.023
Thyreotoxicity	6 (2,1%)	1(1.7%)	1.19	0.13-27.29	0.02	0.000	1.000
Obesity	75(25,7%)	13(22,4%)	1.19	0.58-2.47	0.02	0.12	0.710
Diabetes	34(11,6%)	2(3,4%)	3.69	0.83-22.86	0.12	2.69	0.101
Arterial hypertension	94(32,1%)	17(29,35)	1.14	0.59-2.23	0.01	0.07	0.782

Table 4. Prognostic value of risk factors (Correlation intensity ratio K)

Risk factors	Hypothyroidism	Isolated hypothyroxinemia	AbTpo	Nodular goiter
Age > 30 years	1.25	1.28	1.3	1.83
Low economical state	1.9	2.14	1.9	1.64
Low education level	1.1	0.6	1.3	1.1
Conflicts in family	0.7	0.7	1.1	1.2
Hereditary history:				
- thyroid pathology	1.1	0.7	1.4	0.5
- obesity	1.1	1.0	1.3	1.2
- diabetes	3.6	2.8	3.8	6.9
- arterial hypertension	1.0	1.2	1.3	0.7
Behavioral risk factors:				
- Unhealthy dietary habits	2.0	2.1	2.0	2.8
- Disturbed sleep hygiene	1.5	1.2	1.3	2.1
- Low physical activity	1.2	0.7	1.2	1.3
Dysmenorrhea	2.6	0.9	1.8	2.3
Use of contraception	1.8	1.6	7.5	3.0
Obesity	1.5	1.28	1.7	2.1

Hereditary history of thyroid gland dysfunction was observed in 20.2% of study group and 6.9% of control group (χ^2 -4.19, P=0.040). Hereditary history of hypothyroidism appeared to be statistically significant (χ^2 -5.13, P- 0.023).

Obesity (OR-1.19,AR-0.02) and arterial hypertension (OR-1.14, AR-0.01) prevailed in the study group in the aspect of hereditary burden for somatic diseases. In this case, odds ratio was above 1, although the mentioned hypothesis was not evidenced by χ^2 and P data. According to odds ratio (OR-3.69) and attributable risk (AR-0.12) indices, hereditary history of diabetes can be considered as one of the risk factors for the development of thyroid pathology in pregnant women.

As for concomitant diseases, allergic pathologies (OR-1.19,AR-0.02), variceal veins disease of lower extremities (OR-2.90, AR-0.10), chronic renal pathology (OR-2.27, AR-0.08) and calculous cholecystitis (OR-1.52, AR-0.05) were prevalent in the study group.

Obesity before conception was identified in 29.4% of the study group, which was 7 times higher as compared with

control group data (OR-1.65, AR-0.06, χ^2 -1.903, P-0.168). The use of hormonal contraception was reported by 14.4% patients of the study group and 8.6% participants of the control group (OR-1.78, AR-0.06, χ^2 0,931, P-0.335); dysmenorrhea was reported by 31.8% patients of study group and 22.4% participants of control group (OR-1.61, AR-0.06, χ^2 -1.618, P-0.204).

The strength of correlation between the mentioned factors and development of thyroid pathology, i.e. the risk factor influence value was assessed based on the calculation of odds ratio (OR) and attributable risk (AR) indices.

Identification of prognostic significance of risk factors in different clinical patterns of thyroid pathology was one of the components of multifaceted assessment of studied variables. Correlation intensity ratio (K) was used to perform this detection, which is calculated by proportioning of risk factor frequency indices in affected and healthy groups. The data are presented in Table 4.

Thus, the analysis of our data demonstrated that low economical income, unfavorable living conditions, unhealthy

eating habits and hereditary history of thyroid pathology and diabetes compose statistically significant risk factors for development of thyroid gland pathology in pregnant women.

We should consider the fact that most of the identified risk factors are manageable and comply with corrections, which is highly important in the aspect of timely application of preventive measures in order to reduce harm to mother and fetus.

This research did not receive any specific grant from any funding agencies in the public commercial or not for profit section.

REFERENCES

1. Garuchava N. Specificities of development of endemic goiter in Georgia and influence of several microelements on the disease incidence. 2006; Chapter 2 (introduction), 82-102.
2. Бурко И.И., Данилова Л.И. Патология щитовидной железы и беременность. Учебно-методическое пособие. Глава 2; Минск: 2011; 5.
3. Подольная М.А., Кобринский Б.А., Показатели и методика расчета эпидемиологических характеристик риска. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2000; 6: 52-54.
4. Трошина Е.А.. Йододефицитные заболевания и беременность. Современные аспекты профилактики. Журнал «Трудный пациент» 2012; 8-9.
5. Фадеев В., Перминова С., Назаренко Т., Ибрагимов М., Топалян С. Патология щитовидной железы и беременность. Журнал «Врач» 2008; 5; 11-16.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Глава 5, М.: 2006; 135.
7. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012; 97(8): 2543–2565.
8. Elizabeth N., Pearce et al. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and, multivitamin use. Endocr. Pract. 2008; 14(1): 33-39.
9. Fitzpatrick DL, Russel MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol. Clin. North. Am. 2010;37:173-93.
10. Glinioer D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. GrowthHorm IGF Res. 2003; 13Suppl A: 45-54.
11. Hitt E., Murata P., New Guidelines Released for Thyroid Dysfunction in Pregnancy CME/CE CME/CE Released: 08/30/2012; From Medscape Education Clinical Briefs.
12. Knudsen N. Risk factors for benign thyroid disease. Danish Medical Bulletin 2005; 4(52): 160-85.
13. Lazarus J. Thyroid function in pregnancy. British Medical Bulletin 2011;97:137-48.
14. Mannucci E, Ricca V, Filetti S, Boldrini M, Rotella CM. Eating behavior and thyroid disease in female obese patients. Endocrine Unit, Department of Clinical Pathophysiology, University of Florence, Italy. Psychoneuroendocrinology. 2006.
15. Mizokami T. et. al. Stress and thyroid autoimmunity. Thyroid. 2004; 14(12): 1047-55.
16. Negro R., Mestman J.H. Thyroid disease in pregnancy. Best Practice & Research 2011; 25(6): 927–943.
17. Ohashi M., Furukawa S., Michikata K., Kai K., Sameshima H., Ikenoue T. Study Risk-Based Screening for Thyroid Dysfunction during Pregnancy. Journal of Pregnancy 2013; 5.
18. Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. J Clin Endocrinol. Metab. 2009;94: 21-25.
19. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011; 21:1081.

SUMMARY

RISK FACTORS OF THYROID PATHOLOGY FORMATION IN OUTPATIENT PREGNANT POPULATION

Morchiladze N., Tkeshelashvili B., Gagua D., Gagua T.

Tbilisi State Medical University, David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Several medical – biological and social – hygienic factors have been found to account for the definite increase in the incidence of thyroid gland disorders in reproductive age and pregnant women.

Aim of our study was to identify the risk factors for development of thyroid gland pathology in outpatient pregnant women.

Observational study – “case – control” study has been conducted at the base of David Gagua Hospital Ltd. Main (study) group involved 292 pregnant patients with established thyroid pathology. Control group included 58 conditionally healthy pregnant participants without any demonstrated thyroid pathology. Study of risk factors was performed by initial interviewing and specialized questionnaire recording process (so-called two-stage model of interviewing). Characteristics of diet, sleep, physical activity, including harmful habits, socio-economic and hereditary factors were studied; quantitative indices of risk for each component were calculated: odds ratio (OR) and attributable risk (AR), taking into account 95% confidence interval (CI). The Pearson’s criterion χ^2 with respective P value and the calculator developed by International Soci-

ety of Evidence-based Medicine were used to obtain the final results.

Statistically significant risk factors for development of thyroid pathology were identified, which included: Thyroid gland diseases and hereditary history of diabetes mellitus; low economic income, unfavorable living conditions, unhealthy dietary habits. Despite of the difficulty of assessment of causative relationship between above mentioned components, their strong correlation should be taken into account when defining the strategy of preventive measures, moreover the most part of identified risk factors are manageable.

Keywords: pregnancy, thyroid pathology, risk factors.

РЕЗЮМЕ

РИСК-ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У АМБУЛАТОРНЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Морчиладзе Н.А., Метрели Д.С.,
Ткешелашвили Б.Д., Гагуа Д.А., Гагуа Т.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Медицинский университет им. Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия

Широкое распространение и неуклонный рост тиреоидной патологии среди беременных обусловлены медицинскими, биологическими и социально-гигиеническими факторами.

Целью работы явилось изучение возможных факторов риска тиреоидной патологии среди беременных, находящихся под амбулаторным наблюдением.

На базе ООО «Клиника Давида Гагуа» проведено исследование по типу «случай-контроль». Основную группу составили 292 беременных с той или иной патологией щитовидной железы. Контрольную группу составили 58 практически здоровых беременных женщин без патологий щитовидной железы. Изучение риск-факторов проводилось в процессе первичного опроса и специализированного анкетирования (т.н. двухэтапный опрос). Детально изучены режимы питания и сна, особенности физической активности, социально-экономические и наследственные факторы, наличие вредных привычек, в отношении которых были определены количественные показатели риска, соотношение шансов (OR) и атрибутный риск (AR), с учетом интервала 95% надежности (CI). Для получения окончательных результатов использовали χ^2 (критерий Пирсона) и соответствующее значение P, а также калькулятор Международного Общества Специалистов Доказательной Медицины.

Выявлены следующие статистически достоверные риск-факторы формирования тиреоидной патологии: низкий материально-экономический уровень, неудовлетворительные бытовые условия, нарушение режима питания, наследственная отягощенность тиреоидной патологией и сахарным диабетом.

Несмотря на трудность оценки причинно-следственных отношений среди упомянутых факторов, необходимо учитывать степень взаимосвязи между ними при определении мер профилактики, тем более, что большая часть выявленных риск-факторов управляема и поддается коррекции.

რეზიუმე

თირეოიდული პათოლოგიის ფორმირების რისკ-ფაქტორები ორსულთა ამბულატორიულ პოპულაციაში

ნ. მორჩილაძე, ბ. ტყეშელაშვილი, დ. გაგუა,
თ. გაგუა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

რეპროდუქციული ასაკის ქალებსა და ორსულებში ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებათა გავრცელების მაჩვენებლების განუხრელ ზრდას განაპირობებს სამედიცინო-ბიოლოგიური და სოციალურ-ჰიგიენური ფაქტორები.

შრომის მიზანი წარმოადგენდა ორსულთა ამბულატორიულ პოპულაციაში თირეოიდული პათოლოგიის ფორმირების რისკ-ფაქტორების გამოვლენა.

შპს „დავით გაგუას კლინიკის“ ბაზაზე ჩატარდა ობსერვაციული კვლევა - „შემთხვევა-კონტროლი“. ძირითად (შემთხვევათა) ჯგუფში გაერთიანდა 292 ორსული, რომელთაც დაუდგინდათ თირეოიდული პათოლოგია. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 58 პირობითად ჯანმრთელმა ორსულმა, თირეოიდული პათოლოგიის გარეშე. რისკ-ფაქტორები შესწავლილია პირველადი გამოკითხვისა და სპეციალიზებული ანკეტირების პროცესში (ე.წ. გამოკითხვის ორეტაპიანი მოდელი). დეტალურადაა შესწავლილი კვების, ძილის, ფიზიკური აქტივობის თავისებურებები, აგრეთვე, მავნე ჩვევები, სოციალურ-ეკონომიკური და მემკვიდრული ფაქტორები, რომელთა მიმართ განისაზღვრა რისკის რაოდენობრივი მაჩვენებლები: შანსების თანაფარდობა (OR) და ატრიბუტული რისკი (AR) 95%-იანი სანდობის (CI) ინტერვალის გათვალისწინებით. საბოლოო შედეგების მისაღებად გამოიყენებულია χ^2 (პირსონის კრიტერიუმი), P-ს შესაბამისი მნიშვნელობა და მტკიცე-

ბიტი მედიცინის სპეციალისტთა საერთაშორისო საზოგადოების კალკულატორი.

გამოვლინდა თირიოდული პათოლოგიის ფორმირების სტატისტიკურად სარწმუნო რისკის ფაქტორები: ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები და შაქრიანი დიაბეტით შემკვიდრული დატვირთვა, დაბალი ეკონომიკური შემოსავალი, არადაამაკმაყო-

ფილებელი საყოფაცხოვრებო პირობები, კვებითი ქცევის დარღვევები. აღნიშნულ მოვლენათა შორის მიზეზ-შედეგობრივი დამოკიდებულებების შეფასების სირთულის მიუხედავად, პროფილაქტიკურ ღონისძიებათა განსაზღვრისას აუცილებელია მათ შორის ურთიერთკავშირის ხარისხის გათვალისწინება, მით უფრო, რომ გამოვლენილი რისკ-ფაქტორების უდიდესი ნაწილი მართვადია.

ESTROGEN RELATED MECHANISMS OF HYPERTENSION IN MENOPAUSAL WOMEN

Buleishvili M., Lobjanidze N., Ormotsadze G., Enukidze M., Machavariani M., Sanikidze T.

David Agmashenebeli University, Tbilisi, Georgia; Tbilisi State Medical University, Georgia

Arterial hypertension is a common cause of cerebral stroke, myocardial infarction and heart failure. The risk of hypertension increases with age. After menopause increase of the systolic blood pressure is more common, so the frequency of hypertension in menopausal women is equal to that in men. The pathogenesis of hypertension in menopause is not established yet. It is assumed the important role of hormonal changes that develop during menopause, which largely contribute to the development of hypertension in this period of a woman's life. A lot of studies reveal effects of estrogens on regulation of cardiovascular system [6,24,26,27]. These effects are related with endothelium-dependent and independent vasodilatation. It's well known that estrogens inhibit vascular smooth muscle proliferation (block collagen secretion), reduce permeability of potassium-dependent calcium channels [12], resulting in their antihypertensive activity.

The aim of our investigation was to establish the role of estrogens in the pathogenesis of hypertension during menopause.

Material and methods. This study is a case-control analysis in which parameters of vasoactive compounds content was compared between menopausal women with and without hypertension.

Patients: Women in early menopause with hypertension (Group 1 - 25 women (40-55 years)) who was subjected to outpatient examination at "The N. Kipshidze Central University Clinic" (Tbilisi, Georgia) during 2011-2015 and with hypertension were investigated. In study were included patient with elevated blood pressure while in a sitting position in the morning, exceeding $160 \pm 10 / 90 \pm 10$ mm Hg, for three consecutive measurements over a pe-

riod of at least 4 weeks. Patients did not receive regular medicament treatment. The control group (Group 2) represented by healthy normotensive 20 women (40-55 years)) of menopausal period. Determination and verification of menopause was provided based on the criteria of at least 12 months of amenorrhea.

The following exclusion criteria were used: kidney stone, cystic disease, ovariectomy, or using hormone replacement therapy, thyroid, neurological, and immunological diseases. Patients were also excluded if they were heavy drinkers, smokers or habitual drinkers of espresso coffee. Individuals enrolled were not receiving estrogen replacement therapy or any medication affecting lipid metabolism, and were not taking vitamin, mineral, or phytoestrogen supplements. All the patients had given their informed consent before any procedure. Study protocol was approved by Local Ethical Committee of Davit Agmashenebeli University.

In each group 10 ml of venous blood was collected from the patients (in the morning) and estradiol, free nitric oxide (NO), nitrosylated hemoglobin (HbNO), endothelin-1 and angiotensin-II contents were measured.

Estradiol content was measured by immune enzymatic assay with "Human Diagnosticum" reagents.

Free nitric oxide (NO) and nitrosylated hemoglobin (HbNO) were measured by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) method on the radiospectrometer P3-1307 (Russia). For the detection of free NO spin-trap sodium diethyldithiocarbamate (DETC) (Sigma) was used. EPR spectra of NO-Fe^{2+} (DETC)₂ complexes were measured at the temperature of liquid nitrogen at microwave power 20 mVt.

Endothelin-1 content in blood was measured by immune enzymatic assay with DRG (German-USA) standard - test reagents.

Angiotensin II content was measured by immune enzymatic assay with “Abcam” reagent.

Statistical analyses of the obtained results were performed by SPSS (version 10.0) program package. Result was obtained in form of standard deviation of average values. Difference between groups was assessed by student’s t+ criteria test). In all cases statistical confidentiality was defined according to <math><0.05</math> index. In order to determine the relationship between the obtained parameters correlation analyses were carried out.

Results and their discussion. The level of estradiol, free nitric oxide (NO), endothelin-1, angiotensin II (ANG II) and nitrosilated hemoglobin (NOHb) was examined in the menopausal women blood with and without hypertension (Fig. 1). The research results revealed that in menopausal hypertensive women blood free NO content decreased (by 10%) endothelin and ANG II content increased (by 14% and 12%, respectively) in comparison to normotensive menopausal women. In some patients with hypertension in blood low intensity of NOHb EPR signal ($1,5\pm 0,07$ mm/mg) was detected. The level of estradiol in blood of menopausal women with hypertension was statistically significant lower as in normotensive menopausal women ($p<0.01$).

Nitric oxide (NO) is an extremely pleiotropic molecule, characterized by multiple cellular activities dependent on the level and site of its production and surrounding redox environment. There are many contradictory reports in the literature concerning its physiological and pathophysiological role. Decrease in nitric oxide content usually is associated with hypertension. Statistically significant decrease in free NO content in menopausal women’ blood with hypertension detected in our study may be conditioned to the decrease of NO synthesis (at the expense of the reduction constitution endothelial NO-synthase (eNOS-ase) activity, or enzyme content), as well as the oxidative degradation of NO (transformation to peroxynitrite in the oxidative stress conditions), or deposition in form of HbNO complexes. Estrogen initiated cytoplasmic signaling events upon binding to estrogenic receptor, leading to cyclic Adenosine monophosphate (cAMP) production and phosphorylation of factors such as extracellular signal-regulated kinases 1/2 (ERK1/2), p38, and Akt (Protein kinase B (PKB), also known as Akt, is a serine/threonine-specific protein kinase that plays a key role in multiple cellular processes) ultimately induce activation of eNOS [21]. We detected a statistically significant correlation between estrogen level and NO content in blood of hypertensive

postmenopausal women ($r=-0,7935$, $p=0,0061$); in normotensive postmenopausal women correlation between blood estrogen and NO level was not statistically significant ($r=-0,4342$, $p=0,2429$).

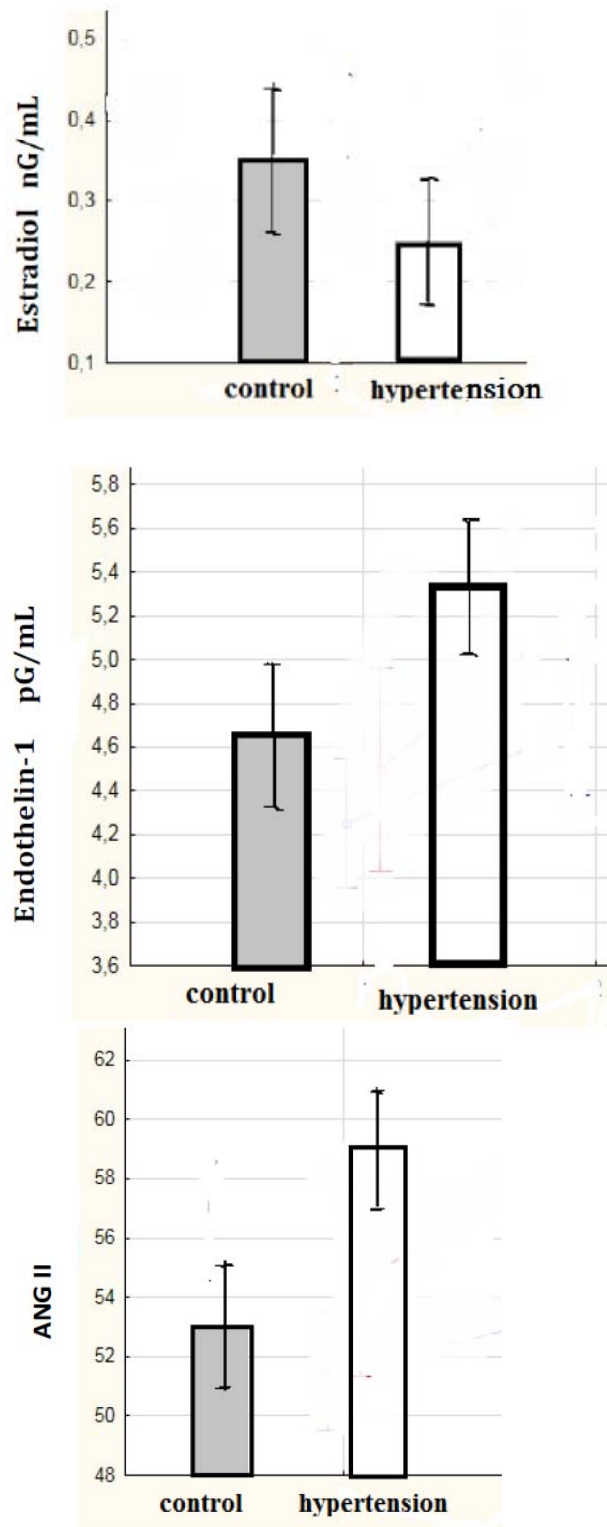


Fig. 1. Free nitric oxide (NO) endothelin-1 and ANG II content in blood of menopausal women with and without hypertension ($p<0,05$)

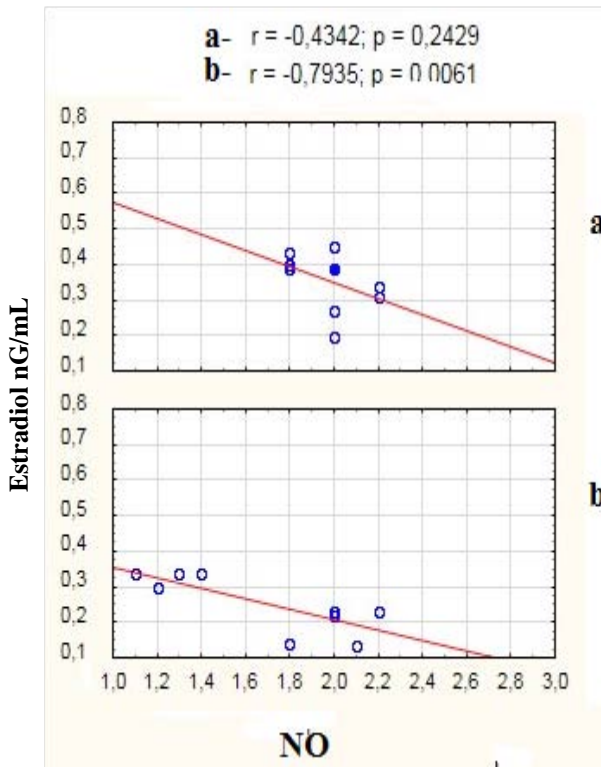


Fig. 2. Correlation between blood estradiol and NO content in normotensive (a) and hypertensive (b) menopausal women

Therefore, reduction in estrogen levels during menopause may cause the decrease activity of eNOS and NO production and contributes disruption its vasodilator effect. These data indicate on the important role of estrogen-regulated eNOS activity in menopausal hypertension.

There was not revealed statistically significant correlation between HbNO EPR signal intensity and estradiol content in blood of menopausal women with hypertension ($r = -0,2939$, $p = 0,1290$) (Fig. 3).

Endothelin-1 is a potent vasoconstrictor peptide and increase in its synthesis/release intensity induces increase of sodium reabsorption in the kidney and is associated with vaso-occlusion and increase of blood pressure [22,32]. The biological activity of endothelin is mediated by two receptors, the endothelin A (ETA) and endothelin B (ETB) receptors. The majority of the vasoconstrictor action of endothelin is thought to be mediated via the ETA receptors [2].

Being an important mediator of vascular dysfunction, endothelin has also been identified as one of the targets for estrogen action in the vasculature. Estradiol and its major endogenous metabolites inhibit endothelin-1 synthesis by an estrogen receptors-independent mechanism [6,16]. Increased endothelin level is also a factor in endothelial dysfunction that occurs with aging. Consequently, lack of

estrogen content during menopause possibly is responsible to age related vasoconstriction and development of hypertension in menopause [20].

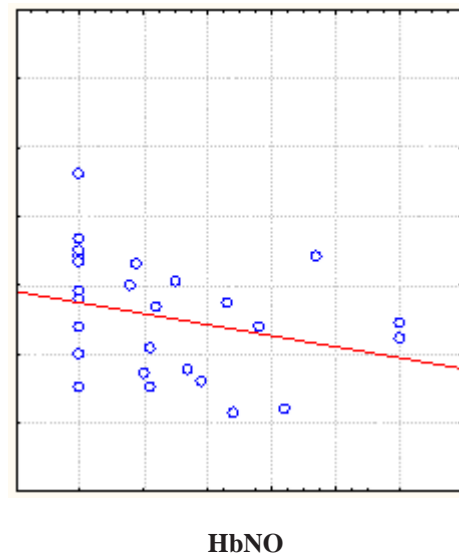


Fig. 3. Correlation between the NOHb EPR signal intensity and estradiol content in blood of menopausal women with hypertension

A major system for controlling BP and body fluid volume (i.e. pressure-natriuresis relationship) is the renin-angiotensin system (RAS) [13,14]. ANG II is one of the most highly recognized factors implicated in the pathogenesis of hypertension, atherosclerosis, congestive heart failure, and associated cardiovascular disease. ANG II has a significant influence on the heart and blood vessels via its effects on systemic hemodynamics and blood volume, and it also exerts long-term structural effects through its direct hypertrophic and proliferative actions. ANG II increases proximal sodium reabsorption by the kidney by stimulating epithelial transport. Thus the renin-angiotensin system monitors the levels of sodium and body fluid volume and adjusts its levels according. However, when ANG II level is too high for the existing volume in the body, hypertension occurs [29]. The major cardiovascular actions of ANG II have been reported to be mediated by Type 1 ANG II receptor, which belongs to the G-protein-coupled receptor superfamily with seven transmembrane-spanning domains, which exerts vasoconstriction, aldosterone release, sodium and water retention, and cellular growth [35]. While the AT1 receptor antagonist, losartan, decreased, but not normalized blood pressure in postmenopausal hypertensive rats [34] that indicates that RAS activation is not the only contributor to the postmenopausal increases in their blood pressure.

It was established that estradiol via classic genomic estrogen signaling mechanism using cytoplasmic and nuclear estrogen receptors (ERs) leads to time-dependent down regulation of AT1 receptor mRNA in vascular smooth

muscle cells (VSMCs) [35] and therefore inhibits AT1 receptor mediated DNA synthesis, cellular proliferation, cell migration, collagen synthesis via extracellular signal-regulated kinase (ERK) inactivation at the level of members of the mitogen-activated protein kinase phosphatase (MKP) family, including MKP-1 [7]. Reduction in estrogens upregulates the AT1 receptor expression and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor activity [8,17,23]. The beneficial cardiovascular effects of estrogen may be mediated in part by down regulation of ACE with a consequent reduction in the circulating level of the vasoconstrictor ANG II [10].

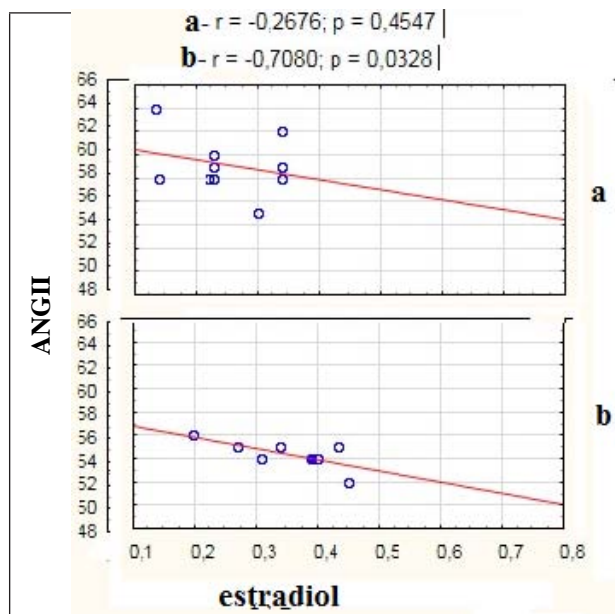


Fig. 4. Correlation between blood estradiol and ANGII content in normotensive (a) and hypertensive (b) menopausal women

As a result of our research the statistically significant correlation ($r=-0,7080$, $p=0,0328$) between estrogen level and ANG II content in blood of hypertensive postmenopausal women was detected; in normotensive postmenopausal women correlation between blood estrogen and ANGII level was not statistically significant ($r=-0,2676$, $p=0,4547$). These data indicate that in postmenopausal women in the regulation of arterial pressure in addition to the estrogens other factors involve.

In menopausal women blood pressure may also increased by contributing to oxidative stress, that acquires as result of excess growing of its inductors (endothelin-1 and ANG-II [22,30]) on the background of lack of enzymatic and non enzymatic (estrogens) nature antioxidants [3] and also due to vasoconstrictive activity of its metabolites (superoxide radical, isoprosan) [11,30,36]. Oxidative stress by itself is responsible for degradation of vasodilator NO in peroxinitrate and following arterial hypertension [25].

The results of our studies and numerous literature data [11,30,34,36] according of estrogen-dependent alterations of vasoactive compounds (NO, endothelin-1, ANG II) during menopause indicate on the complexity mechanisms of hypertension in postmenopausal women [5,11,30,34,36]. As it seems pathogenesis of postmenopausal hypertension depends on different factors. Identification of these factors, including their cause-effect relations, is necessary for the timely prevention and effective correction of hypertension in postmenopausal women.

REFERENCES

- Alexander BT, Cockrell KL, Rinewalt AN et al. Enhanced renal expression of preproendothelin mRNA during chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol.* 2001; 280: R1388-R1392.
- Ballew JR, Fink GD. Role of endothelin ETB receptor activation in angiotensin II-induced hypertension: effects of salt intake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H2218-25.
- Buleishvili M, Lobjanidze N, Ormotsadze G, Ratiani L, Sanikidze T. Some aspects of pathogenesis of hypertension in menopausal women. *Actual Topics on Women's Health* 2014; 6: 32-44.
- Chen Y-F, Naftilan AJ, Oparil S. Androgen-Dependent Angiotensinogen and Renin Messenger RNA Expression in Hypertensive Rats. *Hypertension* 1992;19:456-463.
- Dobarro D, Gómez-Rubín MC, Sanchez-Recalde A, Moreno R, Galeote G, Jimenez-Valero S, Calvo L, López de Sá E, López-Sendón JL. Current pharmacological approach to restore endothelial dysfunction. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2009; 7(3):212-22.
- Dubey RK, Jackson EK, Keller PJ, Imthurn B, Rosselli M. Estradiol Metabolites Inhibit Endothelin Synthesis by an Estrogen Receptor-Independent Mechanism. *Hypertension* 2001;37:640-644.
- Dubey RK, Gillespie DG, Mi Z, Rosselli M, Keller PJ, Jackson EK. Estradiol inhibits smooth muscle cell growth in part by activating the cAMP-adenosine pathway. *Hypertension* 2000; 35: 262-266.
- Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res.* 2002;53:688-708.
- Duerrschmidt N, Wippich N, Goettsch W et al. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2000; 269: 713-717.
- Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension* 1999; 33(1 pt 2): 323-328.
- Griendling KK, Sorescu D, Usio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86: 494-501.
- Grossini E, Molinari C. Intracoronary Genistein Acutely Increases Coronary Blood Flow in Anesthetized Pigs through β -Adrenergic Mediated Nitric Oxide Release and Estrogenic Receptors. *Endocrinology.* 2008; 149: 2678-2687.

13. Hall JE, Brands MJ, Henegar JR. Angiotensin II and Long-Term Arterial Pressure Regulation: The Overriding Dominance of the Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:S258–S265.
14. Hall JE, Guyton AC, Brands MJ. Control of sodium excretion and arterial pressure by intrarenal mechanisms and the renin-angiotensin system. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Second Edition. Raven Press; New York: 1995; 1451–75.
15. Komatsumoto S, Nara M. Changes in the level of endothelin-1 with aging. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1995; 32: 664-669.
16. Lekontseva O., Chakrabarti S., Davidge S. T. Endothelin in the female vasculature: a role in aging? *AJP - Regu Physiol.* 2010; 298, 3: R509-R516.
17. Licy L. Yanes, Jane F. Reckelhoff, Postmenopausal Hypertension *Am J Hypertens.* 2011 Jul; 24(7).
18. Lima Roberta, Marion Wofford, Jane F. Reckelhoff Hypertension in Postmenopausal Women. *Curr Hypertens Rep.* 2012; 14(3): 254–260.
19. Mansego ML, Redon J, Marin R, González-Albert V, Martin-Escudero JC, Fabia MJ, Martínez F, Chaves FJ. Renin polymorphisms and haplotypes are associated with BP levels and hypertension risk in postmenopausal women. *J Hypertension* 2008;26:230–237.
20. Masood Durr-e-Nayab, Emir C. Roach, Katie G. Beauregard, Raouf A. Khalil. Impact of Sex Hormone Metabolism on the Vascular Effects of Menopausal Hormone Therapy in Cardiovascular Disease. *Curr Drug Metab.* 2010; 11(8): 693–714.
21. Massafra C, D Gioia I, C De Felice I, E Picciolini, V De Leo, M Bonifazi and A Bernabei. Effects of estrogens and androgens on erythrocyte antioxidant superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities during the menstrual cycle. *Journal of Endocrinology* 2000; 167:447–452.
22. Mortensen LH, Pawloski CM, Kanagy NL, Fink GD. Chronic hypertension produced by infusion of endothelin in rats. *Hypertension* 1990;15:729–33.
23. Nickenig G, Bäumer AT, Grohè C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, Stäblein A, Beckers F, Smits JF, Daemen MJ, Vetter H, Böhm M. Estrogen Modulates AT1 Receptor Gene Expression in Vitro and in Vivo. *Circ.* 1998;97:2197–2201.
24. Pelzer T, de Jaeger T, Muck J., Stimpel M, Neyses L. Oestrogen action on the myocardium in vivo: specific and permissive for angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Hypertens.* 2002; 20:1001-1006.
25. Pryor WA, Squadrito GL. The Chemistry of Peroxynitrite: a Product from the Reaction of Nitric Oxide with Superoxide. *Am J Physiol* 1995; 268: L699-L722.
26. Ratiani L, Parkosadze G, Koptonashvili L, Ormotsadze G, Sulaqvelidze M, Sanikidze T. Correlation of atherogenic biomarkers and estradiol changes in postmenopause. *Georgian Med News* 2011; 195:100-5.
27. Ratiani L., Khorava M., Dgebuadze M., Zhvania N., Sanikidze T. The role of estrogens in pathogenesis of age-related arterial hypertension. *Georgian medical news* 2012; 7-8: 71-76.
28. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of

- BP. *Hypertension.* 2001;37:1199–1208.
29. Romero JC, Reckelhoff JF. Role of Angiotensin and Oxidative Stress in Essential Hypertension. *Hypertension.* 1999;34:943–9.
30. Sasser JM, Pollock JS, Pollock DM. Renal endothelin in chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol* 2002; 283: R243-R248.
31. Weinberger MH, Fineberg FS. Sodium and volume sensitivity of BP. Age and pressure change over time. *Hypertension.* 1991;18:67–71.
32. Wilkins FC, Alberola A, Mizelle HL et al. Systemic hemodynamics and renal function during long-term pathophysiological increases in circulating endothelin. *Am J Physiol.* 1995;268:375-381.
33. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens.* 2011; 24(7):740-9.
34. Yanes LL, Romero DG, Iliescu R, Zhang H, Davis D, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension: Role of the Renin Angiotensin System. *Hypertension.* 2010;56:359–363.
35. Yuko Takeda-Matsubara, Hironori Nakagami, Masaru Iwai, Tai-Xing Cui, Tetsuya Shiuchi, Masahiro Akishita, Clara Nahmias, Masaharu Ito, Masatsugu Horiuchi Estrogen Activates Phosphatases and Antagonizes Growth-Promoting Effect of Angiotensin II. *Hypertension* 2002; 39: 41-45.
36. Yura T, Fukunaga M, Kahn R et al. Free-radical-generated F2-isoprostane stimulates cell-proliferation and endothelin-1 expression in endothelial cells. *Kidney Int.* 1999; 56: 471-478.

SUMMARY

ESTROGEN RELATED MECHANISMS OF HYPERTENSION IN MENOPAUSAL WOMEN

Buleishvili M., Lobjanidze N., Ormotsadze G., Enukidze M., Machavariani M., Sanikidze T.

David Agmahenebeli University, Tbilisi, Georgia; Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of our investigation was to establish the role of estrogens in the pathogenesis of hypertension during menopause. Menopausal women (40-55 years) with hypertension who had been admitted to “The N. Kipshidze Central University Clinic” (Tbilisi, Georgia) during 2011-2015 and without hypertension were investigated. Essential hypertension was defined as elevated blood pressure while in a sitting position, exceeding $160 \pm 10 / 90 \pm 10$ mm Hg for three consecutive measurements over a period of at least 4 weeks. Determination and verification of menopause was provided based on the criteria of at least 12 months of amenorrhea. All the patients had given their informed consent before any procedure. Study protocol was approved by Local Ethical Committee of Davit Agmashenebeli University. In each group blood content of estradiol, free nitric oxide (NO) and nitrosilated hemoglobin (HbNO), endothelin-1 and angiotensin II (ANG) were investigated.

Decrease free nitric oxide (NO) (by 10%) and increase in endothelin-1 (by 14%) and Angiotensin II (ANG) (by 12%) content in the blood of menopausal women with hypertension were identified. In some patients with hypertension it was detected low intensity of NOHb EPR signal in blood ($\sim 1,5 \pm 0,07$ mm/mg). In blood of hypertensive postmenopausal women there was revealed statistically significant correlation between estrogen level and NO content ($r = -0,7935$, $p = 0,0061$), estrogen level and ANG II content ($r = -0,7080$, $p = 0,0328$), statistically nonsignificant dependence between NOHb EPR signal intensity and estradiol content ($r = -0,29$, $p = 0,12$). In normotensive postmenopausal women correlation between blood estrogen and NO level, blood estrogen and ANGII level was not statistically significant ($r = -0,4342$, $p = 0,2429$; $r = -0,2676$, $p = 0,4547$). These data indicate that in postmenopausal women in the regulation of arterial pressure in addition to the estrogens involve other factors, like as was shown in our previous investigation, oxidative stress.

The results of our studies indicate on the complexity mechanisms of hypertension in postmenopausal women. Identification of these factors, including their cause-effect relations, is necessary for the timely prevention and effective correction of hypertension in postmenopausal women.

Keywords: menopausal women, blood estrogen, free nitric oxide, hypertension.

РЕЗЮМЕ

ЭСТРОГЕН-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ МЕНОПАУЗЫ

Булеишвили М.Л., Лобжанидзе Н.Г.,
Ормоцадзе Г.Л., Энукидзе М.Г.,
Мачавариани М.Г., Саникидзе Т.В.

Университет Давида Агмашенебели, Тбилиси; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью проведенного исследования явилось определение роли эстрогенов в патогенезе артериальной гипертензии в период менопаузы. Исследованы женщины с менопаузой в возрасте 40-55 лет с артериальной гипертензией, которые в 2011-2015 гг. лечились в «Центральной клинике им. Н. Кипшидзе» (Тбилиси, Грузия) и без артериальной гипертензии. В группу гипертензии включены женщины с повышением уровня кровяного давления ($160 \pm 10/90 \pm 10$ мм рт ст) минимум три раза в течение не менее 4 недель. Критерием менопаузы являлась по меньшей мере 12-месячная аменорея. В крови пациентов определяли содержание эстрадиола, свободного оксида азота (NO) и нитрозилированного гемоглоина (HbNO), эндотелина-1 и ангиотензина-2.

Выявлено уменьшение уровня свободного оксида азота (NO) на 10%, увеличение эндотелина на 14% и ангиотензина-2 на 12% в крови менопаузальных женщин с гипертензией. У некоторых пациентов с гипертензией в крови обнаружен сигнал ЭПР низкой интенсивности HbNO ($\sim 1,5 \pm 0,07$ мм/мг). В крови женщин в постменопаузальном периоде выявлена достоверная корреляция между содержанием эстрадиола и NO ($r = -0,7935$, $p = 0,0061$), эстрадиола и ангиотензина-2 ($r = -0,7080$, $p = 0,0328$), статистически недостоверная корреляция между содержанием эстрадиола и NOHb ($r = -0,29$, $p = 0,12$). У постменопаузальных женщин, не страдающих гипертензией, корреляции между содержанием эстрадиола и NO, эстрогена и ангиотензина-2 статистически не достоверны ($r = -0,4342$, $p = 0,2429$; $r = -0,2676$, $p = 0,4547$). Эти данные указывают, что в регуляции артериального давления у женщин в период менопаузы помимо эстрогенов участвуют и другие факторы, в том числе, окислительный стресс. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что патогенез постменопаузальной гипертензии достаточно сложен и зависит от различных факторов. Идентификация этих факторов и их причинно-следственных связей необходима для своевременного предупреждения и эффективной коррекции артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе.

რეზიუმე

ჰიპერტენზიის ესტროგენდამოკიდებული მექანიზმები პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში

მ. ბუღეიშვილი, ნ. ლობჯანიძე, გ. ორმოცაძე,
მ. ენუქიძე, მ. მაჭავარიანი, თ. სანიკიძე

დავიდ აგმაშენებელის უნივერსიტეტი, თბილისი;
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენს ესტროგენების როლის დადგენა ჰიპერტენზიის პათოგენეზში პოსტმენოპაუზის პერიოდის ქალებში.

შესწავლილია პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალები ჰიპერტენზიით (40-55 წლის), რომლებმაც 2011-2015 წწ. გაიარეს მკურნალობის კურსი «ნ. ყიფშიძის სახ. საუნივერსიტეტო კლინიკაში» (თბილისი, საქართველო) და ჰიპერტენზიის გარეშე ჰიპერტენზია განისაზღვრებოდა მომატებული არტერიული წნევის ($160 \pm 10/90 \pm 10$ mmHg) მისევეთ მინიმუმ სამჯერ 4 კვირის განმავლობაში. მენოპაუზის კრიტერიუმი - არანაკლებ 12 თვის ამენორეა.

პაციენტების სისხლში განისაზღვრა ესტროდიოლის, თავისუფალი აზოტის უანგის (NO), ნიტროზილირებული ჰემოგლობინის (HbNO) და ანგიოტენზინის შემცველობა.

ჰიპერტენზიის მქონე პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალების სისხლში თავისუფალი NO-ს შემცველობა 10%-ით ნაკლებია, ხოლო ენდოთელინის და ანგიოტენზინ II-ის შემცველობა მეტია 14%-ით და 12%-ით, შესაბამისად (ჰიპერტენზიის არმქონეებთან შედარებით). ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების სისხლში გამოვლინდა HbNO-ს დაბალი ინტენსივობის ეპრ სიგნალი (~1,5±0,07 მმ/მგ). ჰიპერტენზიის მქონე პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალების სისხლში გამოვლენილია სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია ესტრადიოლის და თავისუფალი NO-ს შემცველობას ($r=-0,7935$, $p=0,0061$), სტრადიოლის და ანგიოტენზინ-2-ის შემცველობას ($r=-0,7080$, $p=0,0328$) შორის, სტატისტიკურად არასარწმუნო კორელაცია NOHb-ს შემცველობასა და ესტრადიოლის შემცველობას შორის ($r=-0,29$, $p=0,12$). ნორმო-

ტენზიულ პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში კორელაცია სისხლის ესტრადიოლისა და NO-ს, ესტრადიოლისა და ანგიოტენზინ-2-ის შემცველობებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის ($r=-0,4342$, $p=0,2429$; $r=-0,2676$, $p=0,4547$). ეს მონაცემები მეტყველებენ, ესტროგენების გარდა, სხვა მექანიზმების (მაგალითად, ოქსიდაციური სტრესი) მონაწილეობაზე ჰიპერტენზიის განვითარების მექანიზმებში პოსტმენოპაუზის ქალებში.

პოსტმენოპაუზის ასაკის ჰიპერტენზიის მექანიზმი მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული, რომელთა იდენტიფიკაცია და მიზეზ-შედეგობრივი დამოკიდებულებების დადგენა აუცილებელია პოსტმენოპაუზის ჰიპერტენზიის პრევენციისა და ეფექტური კორექციისათვის.

COMPLEX EVALUATION OF THE HEALTH STATUS OF PRIMARY-SCHOOL AGED CHILDREN (ADJARA REGION)

Jorjoliani Ts., Jorjoliani L., Adamia N.

David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

Goal of the research was complex evaluation of the health status of the primary-school aged children residing in various regions (urban, rural) of Adjara.

Cross-section, one-stage research was conducted in the City of Batumi and village Tsikhisdziri. In the process of survey health status of children of 4 public schools, from 6 to 9 years old was studied. Observations covered up to 800 school children in total. Screening included consultations of the multidisciplinary group of specialists, additional laboratory and instrumental studies intended for the purpose of accurate diagnostics.

Performed studied showed that 28.3% of the studied population was actually healthy, 55% had functional disorders and 16.7% - chronic diseases. In both, urban and rural areas the share of the digestion system, blood and blood-generating organs, nervous system, ophthalmological pathologies and locomotion system diseases prevailed.

Study of the negative trends in the primary-school aged children health, with respect of necessity of timely elimination of the key causes and risk factors of morbidity and adequate diseases management.

Health care of children and adolescents is one of significant social problems for the society, as they comprise the

future reproductive, intellectual and social reserves for the state [3,8].

According to the data of numerous researches, in the recent years the situation, with respect of children's health is unfavorable: number of absolutely healthy children has reduced (their number among the students is no more than 10-12%), frequency of functional disorders has increased, 68% of the pre-school children has multiple functional disorders, 13.5% has physical development anomalies and 17% of them has chronic diseases [7,9,10,12]. Structure of chronic pathologies has changed; share of the digestive organs, locomotion and nervous systems has increased. There are many cases of body posture anomalies, myopia, impairment of the functional capabilities of cardio-respiratory system and this plays significant role in organism resistance reduction and high morbidity [4,5,15,18,20].

Socioeconomic situation in the country, specific nature of demographic processes, general education level, environmental and climatic conditions, day regimen, diet, hygiene and other factors impact the adolescents' health [11,13,14,16,17].

According to the statistical data, in Georgia, most children in Georgia have chronic diseases and over 50% of them have weak health.

Trends of impairment of children's and adolescents' health were identified - increasing frequency of chronic somatic diseases, anomalies of physical development, neuro-psychic and congenital anomalies [2].

According to the results of project "Program for Active Identification of the Population Morbidity in the Target Group (Healthy School)" implemented in 2012, in Autonomous Republic of Adjara, 34% of the surveyed beneficiaries (students of the first-eighth forms) had various health disorders, including: 40% - orthopedic, 19% - endocrine, 32% - ophthalmological. In 58% of studied population the diseases were diagnosed for the first time [1].

Regarding the above, morbidity data due to children's chronic diseases are quite concerning. Given geographic-relief complexity Adjara region, for the population in high-mountain Adjarian villages services of medical specialists are still insufficient. In these conditions, one of the main objectives is evaluation and monitoring of the adolescents' health status, using easy and informative criteria of morbidity analysis [19].

Goal of research - complex evaluation and comparative analysis of the primary-school aged children residing in different regions of Adjara (urban and rural).

Material and methods. To accomplish the research objectives the cross-section, single-stage research was conducted in the City of Batumi and village Tsikhisdziri. Public schools' selection was provided by cluster randomization method. In the process of research health status of children of 4 public schools aged from 6 to 9, inclusive, was conducted. Observations covered 800 children in total.

In the screening process the children were examined by the multidisciplinary team (pediatrician, orthopedist, surgeon, neurologist, laryngologist, endocrinologist, cardiologist, gastroenterologist etc.). Upon screening, for the purpose of more accurate diagnostics, the children were subjected to laboratory and instrumental tests.

Based on the specialists' conclusion, the studied population was classified into certain health groups: I group (children of normal physical and psychical development); II group (children with functional and morphological-functional disorders); III group (children with chronic diseases at the clinical remission stage); IV group (children with chronic diseases with frequent recurrence pattern); and V group (children with severe chronic diseases) [3,12].

Criteria for inclusion into the research:

- Children's age (from 6 to 9, inclusive);
- Satisfactory health condition at a time if study;
- Classification into I, II or III groups;
- Informed consent of the parents.

Criteria for exclusion:

- Classification into IV and V groups;
- Rejection on participation proposal;
- Problems of availability (change of the residence address or city).

Ambulatory cards of the children participating in the research were studied. Simultaneously, the interviews with the parents, teachers and school doctors were conducted. Social-hygienic (parents' education level, family economic level, life conditions, family environment) and biological (obstetrical anamnesis, early childhood period, inherited chronic diseases) data were studied.

Mathematical analysis of the research results was provided using Microsoft Excel 2010 and SPSS/v12 software packages. To study statistical significance of the differences between the groups X^2 and P values were calculated. < 0.05 was assumed as the critical value of P statistical significance.

Results and their discussion. Regarding inclusion criteria, 480 students classified into the groups I, II and III comprised the target group. 240 of them were residents of Batumi and 240 – lived in Tsikhisdziri.

66.7% of children were 6-7 years old and 33.3% of them were 8-9 years old. Numbers of girls and boys in the groups were equal, comprising 50-50%.

According to the anamnesis data, at a time of birth, the parents' age was within 22-28 years, 70% of parents had incomplete secondary or secondary education. Most children, both, in the urban and rural areas, lived in the two-parent families. Mostly, the situation in the families could be characterized as favorable. The respondents mentioned the conflict situations mostly in the rural area. In many cases, the family incomes were low, especially in the village, compared with the urban population (56.4 ± 2.2 and 28.8 ± 4.8 , respectively, $p < 0.05$).

Based on the multidisciplinary study, 136 children (28.3%) were classified into the health group I, 264 children (55.0%) with functional and morpho-functional disorders were included into the group II and 80 students (16.7%) with chronic diseases diagnosed in the research process were included into the group III.

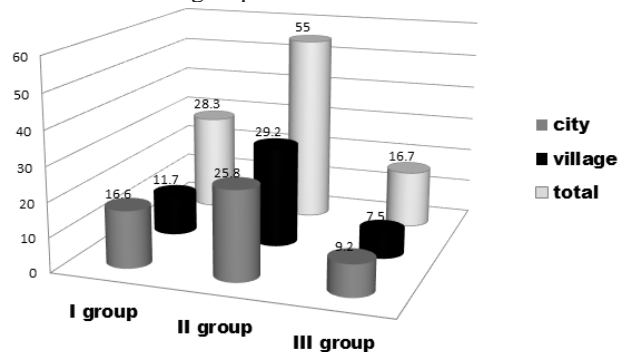


Fig. Distribution of studied population into the health groups (n=480)

Table 1. Distribution of the studied population in the health groups by gender (n=480)

Health groups	Total (n=480)		Boys (n=240)		Girls (n=240)		X ²	P
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%		
Group I	136	28.3	70	29.2	66	27.5	0.092	0.761
Group II	264	55.0	128	53.3	136	56.7	0.412	0.520
Group III	80	16.7	42	17.5	38	15.8	0.135	0.713

Table 2. Distribution of the studied population in health groups by ages (n=480)

Health groups	Total (n=480)	Age				X ²	P	
		6-7 years (n=320)		8-9 years (n=160)				
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.			%
Group I	136	28.3	96	20.0	40	8.3	1.079	0.299
Group II	264	55.0	168	35.0	96	20.0	2.131	0.144

According to our data, 16.6% of children from group I were residents of urban area (City of Batumi) and 11.7% of them were from the rural area (village Tsikhisdziri). Prevalence of functional disorders was higher in the rural area (Tsikhisdziri) (29.2% vs 25.8% in the city) and prevalence of the chronic diseases was higher in the urban area (9.2%).

Study of health groups by gender showed that in all through health groups the girls and boys were equally represented. In our materials no any statistically significant differences were found, as evidenced by X² and P values.

Distribution of children by age in the groups showed that number of actually healthy students aged 6-7 was two times greater and comprised 20.0% (Table 2).

Our materials showed negative trends in health status related

with the age. Number of children in health group II, i.e. those, who had functional disorders, as well as the number of children with the chronic diseases, was 1.5-2 times higher in children aged 6-7, compared with the children aged 8-9.

Morpho-functional disorders, i.e. second health group included the children:

- Convalescents of severe infectious diseases with no indications of chronic diseases;
 - With delayed physical development without endocrine pathologies;
 - With body weight deficiency or excessive body weight;
 - With high morbidity with acute respiratory diseases;
- Children with light physical disorders after trauma or surgery.

In the process of research the percentage of chronic diseases by structural classes of diseases was studied. Table 3.

Table 3. Structural classes of the diseases in the studied population

Classes (DSC-10)	Disease groups	Total (n=480)	Urban (n=240)	Rural (n=240)	X ²	P
I	Infectious and parasitic diseases	8(1.7%)	5(2.1%)	3(1.25%)	0.127	0.721
II	Diseases of blood and blood generating systems	14(2.9%)	12(5.0%)	2(0.8%)	5.960	0.015
III	Endocrine system diseases	44(9.2%)	28(11.7%)	16(6.7%)	3.028	0.081
IV	Nervous system diseases	36(7.5%)	26(10.8%)	10(4.2%)	6.794	0.012
VI	Eye diseases	32(6.7%)	22(8.3%)	10(4.2%)	4.051	0.044
VII	Ear diseases	4(0.8%)	1(0.4%)	3(1.25%)	0.252	0.615
VIII	Diseases of blood circulatory system	26(5.4%)	14(5.8%)	12(5.0%)	0.041	0.840
IX	Respiratory systems diseases	48(10.0%)	28(11.7%)	20(8.3%)	1.134	0.287
X	Diseases of digestion system	76(15.8%)	51(21.3%)	25(10.4%)	9.771	0.002
XI	Diseases of skin and subcutaneous tissues	12(2.5%)	7(2.9%)	5(2.1%)	0.085	0.770
XII	Locomotion system diseases	35(7.3%)	24(10.0%)	11(4.9%)	4.438	0.035
XIV	Genitourinary system diseases	18(3.75%)	10(4.2%)	8(3.3%)	0.058	0.810

Percentage of digestion system ($\chi^2=9.771, p=0.002$), blood and blood generating organs ($\chi^2=5.960, p=0.015$), nervous system ($\chi^2=6.794, p=0.012$), ophthalmological ($\chi^2=4.051, p=0.044$) and locomotion systems ($\chi^2=4.438, p=0.035$) is almost twice as higher in urban area, compared with the rural village. As for the other systems, the chronic diseases showed equal distribution.

With respect of digestion system pathologies, multiple caries (52.6%), gastroduodenitis (21.1%) and biliary dyskinesia (15.8%) paid particular attention.

Diseases of the respiratory system were diagnosed in 10.0% of the surveyed students, percentage of chronic tonsillitis (66.7%) was particularly high. Chronic bronchitis was diagnosed in 10.4% of cases and bronchial asthma – in 8.3%.

Endocrine pathologies were identified in 9.2% of cases, of them, 27.3% had obesity and 18.2% - endemic goiter.

With respect of nervous system (7.6%), high percentage of borderline neuropsychical disorders (cerebrotonic syndrome – 33.3%, neurotic conditions 11.1%). 4 cases of children's cerebral paralysis were identified.

With respect of cardiovascular diseases, in 7 cases carditis of different etiologies were indicated, 6 cases of mitral valve prolapse and 3 cases of congenital heart disorder. In 8 patients non-apparent vegetovascular dystonia episodes were identified.

According to our data, 32 patients (6.7%) had ophthalmological pathologies. Among them – 12 cases of myopia, 6 – accommodation spasm, 9 children with astigmatism and hyperopia and 5 cases of inflammatory ophthalmological diseases.

In all cases of blood and hematopoietic system diseases (14) the anemia with iron deficiency was identified, while genitourinary system diseases were represented with pathologies of infectious genesis and congenital pathologies with equal frequencies.

7.3% of the students were diagnosed the diseases of locomotion systems, basically represented as orthostatic pathology (8.1%) and talpes (7.1%), few cases of juvenile arthritis and other diseases of joints were diagnosed.

Thus, complex study of the health status of the primary-school aged children in Adjara Region showed that only 28.3% of the studied population was actually healthy, functional disorders were indicated in 55% of the population and chronic diseases – in 16.7%. With respect of the health groups' breakdown by gender and age, we have not obtained any statistically significant difference. Prevalence of both, functional disorders and chronic diseases was two times greater in the 6-7 years' group, compared with the group of 8-9 years-old children.

In the morbidity structure of the students living in the urban and rural areas the digestion system, blood and blood generating organs, nervous system, ophthalmological pathologies and locomotion system diseases prevailed. Obtained results showed statistically significant higher morbidity in urban areas. This hypothesis was evidenced by X^2 and P values.

Negative trends in health status of primary school aged children, given the regional characteristics, evidences necessity of timely identification of the key causes of morbidity and adequate diseases' management and this is of great importance, with respect of reduction of the children's morbidity burden.

REFERENCES

1. პროგრამა - დაავადებათა პრევენციისა და პროფილაქტიკის პროგრამა ქვეპროგრამა - მოსახლეობის ავადობის აქტიური გამოვლენა სამიზნე ჯგუფში (ჯანსაღისკოლა). 2013.
2. ჯანმრთელობის დაცვა. სტატისტიკური ცნობარი, 2014. საქართველო, თბილისი.
3. Баранов А.А. Состояние здоровья детей дошкольного возраста. Дошкольное воспитание 2009; 9:6-10.
4. Баранов А.А., Ямпольская Ю.А. Проведение мониторинга состояния здоровья детей и подростков и организация их оздоровления. Методические рекомендации. М.: 2006; 47.
5. Бурханов А.И. Хорошева Т.А. Морфофункциональные особенности развития организма учащихся начальных классов. Гигиена и санитария 2006;3: 58-60.
6. Валеева, Д.С. Состояние здоровья детей и подростков школьного возраста. Сборник материалов XVII Съезда педиатров России. М.: 2013; 99.
7. Гатиятуллина Л. Р. Состояние здоровья и качество жизни детей младшего школьного возраста в Республике Башкортостан: Автореф. дис... канд. мед. наук. Уфа: 2014; 1.
8. Ильин А.Г., Агапова Л.А. Функциональные возможности организма и их значение в оценке состояния здоровья подростков. Гигиена и санитария 2011; 5: 43-46.
9. Калмыкова В. С. Особенности формирования и многофакторная проспективная оценка соматического здоровья детей младшего детского возраста. Автореф. дисс... канд. мед. наук. 2010.
10. Калмыкова В.С., Джанибекова А.С. Структура значимой соматической патологии у детей младшего школьного возраста. Материалы XVIII итоговой научной конференции молодых ученых и студентов. Ставрополь: 2010; 478.
11. Лукина Г. П. Физическое развитие и состояние здоровья младших школьников, получавших дополнительные образовательные услуги с трехлетнего возраста. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2010.
12. Мозжухина Л.И., Черная Н.Л., Шубина Е.В. Об оценке здоровья детей. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2010; 5: 8-12.

13. Параничеса Т.М., Тюрина Е.В. Динамика состояния здоровья детей дошкольного и младшего возраста. Журнал Новые исследования 2012; 4(33).
14. Федько Н.А., Калмыкова В.С. Структура значимой соматической патологии школьников младших классов города Ставрополя. Материалы XIV Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2010; 827.
15. Bruner C. From child health coverage to healthy child development. J. Pediatrics. 2010;157(1):3-4.
16. Donnelly J.E., Lambourne K. Classroom-based physical activity, cognition, and academic achievement. Prev Med. 2011; 52 Suppl 1: 36-42.
17. Kohen D., Brehaut J., Garner R., Miller A. et al. Conceptualizing childhood health problems using survey data: a comparison of key indicators. BMC Pediatrics 2007;7:40.
18. Payne D., Valentine J. Putting adolescent health at the heart of pediatrics. J. Pediatr. 2010;157(4):524-526.
19. Poretskova G. Yu.. Results of regular health examination of schoolchildren as basis for developing customized prevention programs in the framework of medical support for educational process. State Medical University, Samara: 2015.
20. Sawyer S.M., Drew S., Yeo M., Britto C.B. Adolescents with a chronic conditions challenges living, challenges treating. Lancet 2007; 369(9571):1481-1489.

SUMMARY

COMPLEX EVALUATION OF THE HEALTH STATUS OF PRIMARY-SCHOOL AGED CHILDREN (ADJARA REGION)

Jorjoliani Ts., Jorjoliani L., Adamia N.

David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

Goal of the research was complex evaluation of the health status of the primary-school aged children residing in various regions (urban, rural) of Adjara.

Cross-section, one-stage research was conducted in the City of Batumi and village Tsikhisdziri. In the process of survey health status of children of 4 public schools, from 6 to 9 years old was studied. Observations covered up to 800 school children in total. Screening included consultations of the multidisciplinary group of specialists, additional laboratory and instrumental studies intended for the purpose of accurate diagnostics.

Performed studied showed that 28.3% of the studied population was actually healthy, 55% had functional disorders and 16.7% - chronic diseases. In both, urban and rural areas the share of the digestion system, blood and blood-generating organs, nervous system, ophthalmological pathologies and locomotion system diseases prevailed.

Keywords: primary-school aged children, health status, Adjara.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (РЕГИОН АДЖАРИИ)

Жоржوليანი Ц.В., Жоржوليანი Л.Д., Адамия Н.А.

Университет Давида Агмашенбели, Тбилиси, Грузия

Целью исследования являлась комплексная оценка состояния здоровья детей младшего школьного возраста, проживающих в различных регионах Аджарии (в городе, сельской местности).

Проведено кросс-секционное, одноэтапное исследование детей в школах г. Батуми и с. Цихидзири. В процессе исследования оценивалось состояние здоровья учеников 4 публичных школ, в возрасте от 6 до 9 лет. Общий объем исследования: до 800 учеников. Скрининговое исследование включало консультации многопрофильной группы специалистов, дополнительные лабораторные и инструментальные исследования для уточнения диагноза.

В результате проведенных исследований установлено, что 28,3% исследованного контингента составляли практически здоровые дети, у 55% отмечались функциональные нарушения и у 16,7% - хронические болезни. Как в городе, так и в сельской местности, преобладали заболевания пищеварительной системы, крови и кроветворных органов, нервной системы, офтальмологические патологии и заболевания опорно-двигательного аппарата.

რეზიუმე

უმცროსი სასკოლო ასაკის ბავშვთა ჯანმრთელობის მდგომარეობის კომპლექსური შეფასება (აჭარის რეგიონი)

ც. ჟორჯოლიანი, ლ. ჟორჯოლიანი, ნ. ადამია

საქართველოს დავით აღმაშენებლის უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენდა ქ. ბათუმში და სოფ. ციხისძირში მცხოვრებ უმცროსი სასკოლო ასაკის ბავშვთა ჯანმრთელობის მდგომარეობის კომპლექსური შეფასება.

ჩატარდა კროს-სექციური, ერთმომენტიანი კვლევა. კვლევის პროცესში შესწავლილ იქნა 4 საჯარო სკოლის 6–9 წლის ასაკის მოსწავლეების ჯანმრთელობის მდგომარეობა. დაკვირვებ

ბათა საერთო მოცულობა შედგენდა 800–მდე მოსწავლეს. სკრინინგული კვლევა მოიცავდა სპეციალისტების მულტიდისციპლინური ჯგუფის კონსულტაციებს, დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით – დამატებით ლაბორატორიულ და ინსტრუმენტულ კვლევებს. ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ პრაქტიკულად ჯანმრთელი იყო გამოკვლეული კონტინგენტის

28.3%, ფუნქციური დარღვევები აღენიშნებოდა 55%–ს, ხოლო ქრონიკული დაავადებები – 16.7%–ს. როგორც ქალაქის, ისე სოფლის არეალში პრევალირებდა საჭმლის მომწელებელი სისტემის, სისხლისა და სისხლწარმოქმნელი ორგანოების, ნერვული სისტემის, ოფთალმოლოგიური პათოლოგიისა და საყრდენ–მამოძრავებელი აპარატის დაავადებათა ხვედრითი წილი.

GALECTIN-3 AS A PREDICTOR OF STATIN TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Samura B.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Endothelial damage and perivascular plasma cells infiltrates are vital in the development of multiple myeloma. Recent studies have found that endothelial dysfunction might be result in multiple myeloma progression and adverse effects of drug implementation [3]. On the other hand, there is a direct correlation between microvessel density in multiple myeloma and parameters of disease progression [12].

Galectins are a family of lectin molecules that have emerged as key players in inflammation and tumor progression by displaying intracellular and extracellular activities [6]. Galectin-3 (Gal-3) has been found to be involved in many biological processes, such as cell-cell and cell-extracellular matrix adhesion, cell growth and differentiation, the cell cycle, signaling, apoptosis and angiogenesis. Consequently, Gal-3 is involved in the regulation of development, immune reactions, tumorigenesis, tumor growth and metastasis [8].

It is now well recognized that interactions between tumor cells and stromal cells in the tumor microenvironment play a determinant role in cancer initiation and progression [14]. The production of soluble growth factors, cytokines and chemokines by stromal cells in the presence of tumor cells is one among the several mechanisms by which the tumor microenvironment affects cancer cells [9]. Among these soluble factors is interleukin-6 (IL-6) that promotes the self-seeding of circulating tumor cells and contributes to a stress response that protects tumor cells from drug action [11]. It was reported that the production of Gal-3 binding protein by tumor cells was one mechanism that stimulated

the expression of IL-6 in bone marrow mesenchymal stem cells and in monocytes/macrophages [4].

Moreover, elevated Gal-3 associates with increased cardiovascular risk [7,10]. In response to acute and chronic damage, the immune cells recruit to the cardiomyocytes, with the production of cell-signaling proteins and the activation of fibroblasts and myofibroblasts, which lead to the deposition of procollagen into the extracellular matrix and cardiac fibrosis [2]. The up-regulation of myocardial Gal-3 has been demonstrated in a rat model of heart failure prone hypertensive hearts [13], interferon 6-induced murine chronic active myocarditis and cardiomyopathy, and rat angiotensin II-induced hypertension. This up-regulation was associated with the concomitant activation of macrophages. Gal-3 has also been found to be significantly up-regulated in the hypertrophied hearts of patients with aortic stenosis and in the plasma of patients with acute and chronic heart failure. Numerous experimental studies have shown the important role of Gal-3 in cardiac remodeling due to fibrosis, independent of the fibrosis etiology. Some clinical studies have confirmed the predictive value of Gal-3 in all-cause mortality in patients with heart failure.

In our study, we aim to analyze the role of Gal-3 in the development of cardiovascular events, its value in screening and clinical decision making and its possible predictive application in follow-up as a “routine” test in addition to established biomarkers, such as N-terminal pro-brain natriuretic protein (NT-proBNP).

In this context there is possibility to use statins in dyslipidemic patients with regression of multiple myeloma to prevent unfavorable cardiovascular outcomes under control of Gal-3 level.

The aim of the study: to investigate an interrelationship between pre-treatment Gal-3 level and one-year survival rate, cardiovascular events in subjects with multiple myeloma.

Material and methods. Eighty nine out subjects with full or partial remission of multiple myeloma were enrolled in the study. All subjects gave their written informed consent to participation in the study. Diagnosis and staging of multiple myeloma were defined by current clinical practice guidelines [1]. To be achieving remission chemotherapy was used accordingly contemporary clinical guidelines. All subjects were at full or partial remission stage at baseline. Patients were divided into 2 groups based on whether or not statins were included in their treatment: a statin group (n=43) and no statin group (n=46). Only patients with dyslipidemia were treated with statins. None of the patients had received any lipid-modulating medications, including statins or fibrates, before enrollment. Of the 43 patients in the statin group, 31 patients received 20-mg/day atorvastatin and 12 patients received 40-mg/day atorvastatin.

Echocardiography in B-mode was performed accordingly to Recommendation of American Society of Echocardiography on the scanner "MyLab 50" (Italy) using a transducer with a frequency of 2.5-3.5 MHz. End-diastolic and end-systolic LV volumes were obtained using a two-dimensional reference sector according to Simpson's method, and LV ejection fraction (LVEF) was calculated by accordingly conventional methods [5].

All blood samples were collected after fasting in cooling vacutainer and after that it was immediately centrifuged (4°C for 6.000 × 15 min). After centrifugation serum was blind coded and stored at -70° until used. Human Gal-3, IL-6 and NTproBNP were measured by ELISA technique (ELISA kits manufactured by R&G, United Kingdom) used for examination. All determinations were done by duplicating. Fasting plasma glucose (FPG) was quantified by the glucose oxidase procedure; HbA1c was measured by ion-exchange high-performance liquid chromatography (HPLC; Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

Concentrations of total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) cholesterol and high density lipoprotein (HDL) cholesterol were determined by direct enzymatic methods using Dimension Clinical Chemistry System (Dade Behring Inc, Newark, NJ).

Clinical Events: Screening and Diagnostics

Clinical interviews were carried out every month for three years after baseline. The following are the clinical events verified: newly diagnosed strokes or TIAs; death for any reasons and sudden cardiac death; coronary ischemic events (myocardial infarction, unstable angina) that needed hospital admission for cardiovascular reasons, new-onset chronic heart failure. Newly diagnosed strokes were confirmed with CT. All clinical events were presented as cumulative.

All statistical analyses were performed in SPSS for Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All values were given as mean and 95% confidence interval [CI] or median and percentiles. An independent group t-test was used for comparisons for all interval parameters meeting the criteria of normality and homogeneity of variance. For interval parameters not meeting these criteria, the non-parametric Mann-Whitney test was used to make comparisons between the groups. Comparisons of categorical variables between the groups were performed using the Chi2 test, and the Fisher exact test. The potential factors that may be associated with cardiovascular events was identified first by the univariate analysis, then multivariate logistic regression analyses were used to identify the predict factors. A calculated difference of P<0.05 was considered significant.

Results and their discussion. The baseline characteristic of both cohorts of the patients depending treatment regime is presented in the Table 1. All patients were matched accordingly age, sex, cardiovascular events, diabetes presentation rate, serum biomarker concentration, and concomitant medications.

All of the patients in the statin group tolerated the treatment well, and no serious side-effects were reported during the follow-up period. The effect of both statin regimes is reported in the Table 2. One can see, lipid lowering effect in statin user was associates with declined serum Gal-3 level, whereas in not statin users similar response was not appeared. No any changes in hemodynamics and other biomarkers between both cohorts were found.

Ninety two cumulative clinical events occurred in 36 patients (40,5%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 8 cardiovascular deaths, 46 cardiac arrhythmias, 8 cardiac ischemic events, 2 strokes, 8 chronic heart failures and 22 hospital admissions for cardiovascular reasons.

Table 3 is reported characteristics of the multiple myeloma patients with vs without cardiovascular events. One can see, free-events subjects had lower levels of Gal-3, IL-6 and NT-proBNP than subjects with cardiovascular events. The data suggested that Gal-3 plasma levels were directly related to NT-pro-BNP (r = 0.52, P = 0.009). No relations were found in Gal-3 and IL-6.

Table 1. Baseline Clinical Characteristics

Variables	Statin users (n=43)	Never Statin users (n=46)	P-value
Age, years	59.09±8.10	59.78±9.02	0.71
Males, n (%)	15 (34.9)	25 (54.4)	0.07
Hypertension, n (%)	6 (14.0)	9 (19.6)	0.49
T2DM, n (%)	3 (7.0)	1 (2.2)	0.58
BMI, kg/m ²	27.67±4.55	26.30±3.51	0.11
Obesity, n (%)	7 (16.3)	3 (6.5)	0.15
Overweight, n (%)	14 (32.6)	13(28.3)	0.67
Adherence to smoking, n (%)	1 (2.2)	3 (7.0)	0.35
GFR, mL/min/1.73 m ²	100.26±21.51	102.75±19.89	0.57
HbA1c, %	5.15±0.79	5.04±0.70	0.50
Fasting blood glucose, mmol/L	7.78±0.67	4.60±0.58	0.18
Creatinine, μmol/L	70.42±15.85	70.22±12.62	0.95
Gal-3, ng/ml	10.48±9.54	11.76±40.41	0.98
NT-pro-BNP, pg /mL	11.50±10.40	12.23±13.38	0.758
IL-6, pg/ml	2.27±1.76	2.22±2.18	0.76
ACEI or ARAs, n (%)	8 (18.6)	11 (23.9)	0.55
Acetylsalicylic acid or clopidogrel, n (%)	36 (88.4)	38 (82.7)	0.89
Metformin, n (%)	2 (4.7)	1 (2.2)	0.53
Loop diuretics, n (%)	6 (14.0)	8 (17.4)	0.67
Mineralcorticoid receptor antagonists, n (%)	7 (16.3)	5 (10.9)	0.46

note: * - statistically differences between parameters in the two groups ($P<0.05$); CI – confidence interval; T2DM – type two diabetes mellitus, GFR - Glomerular filtration rate, BMI - Body mass index, BNP – brain natriuretic peptide, ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARAs – angiotensin-2 receptors antagonists

Table 2. Change in Clinical Characteristics According to Statin Treatment

Variables	Statin users (n=43)			Never Statin users (n=46)		
	Baseline	At 12 months (% change)	P-value	Baseline	At 12 months (% change)	P-value
Total cholesterol, mmol/L	5.18±0.96	4.41±0.98	<0.001	4.88±0.59	4.88±0.59	0.00 93
LDL-C, mmol/L	3.07±1.03	2.33±0.79	<0.001	2.78±0.52	2.81±0.61	0.77 9
HDL-C, mmol/L	1.47±0.37	1.45±0.38	0.06	1.53±0.32	1.45±0.34	0.91 8
Systolic BP, mm Hg	125.44±13.25	122.29±10.20	0.133	126.24±13.44	125.34±12.35	0.76 9
Heart rate, beats per 1 min.	80.28±9.6 7	75.04±20. 47	0.109	80.09±8.9 8	77.79±13. 07	0.22 5
LVEF, %	57.67±4.5 8	58.29±5.4 7	0.494	57.04±4.2 7	55.60±6.3 3	0.03 9
E/Am, U	1.12±0.24	1.11±0.25	0.965	1.20±0.24	1.10±0.24	0.08 6
E/Em, U	6.84±1.60	6.29±1.83	0.106	8.16±2.12	8.98±2.08	0.02 7
Gal-3, ng/mL	10.48±9.5 4	-6.2±0.23	0.05	11.76±40. 41	-2.1±0.26	0.86
NT-pro-BNP, pg /mL	11.50±10. 40	-3.1±0.12	0.88	12.23±13. 38	-2.9±0.15	0.92
IL-6, pg/mL	2.27±1.76	-7.6±0.17	0.04	2.22±2.18	-5.2±0.15	0.14

Table 3. Characteristics of the multiple myeloma patients with vs without CV events

Variables	Free-events subjects (n=53)	Subjects with CV events (n=36)	P-value
Age, years	59±8.57	61±8.35	0.61
Males, n (%)	19 (35.9)	21 (58.3)	0.37
Hypertension, n (%)	7 (13.2)	12 (22.2)	0.29
Dyslipidemia, n (%)	12 (22.6)	6 (16.7)	0.43
T2DM, n (%)	3 (5.1)	1 (2.7)	0.47
BMI, kg/m ²	26.74 (25.69-27.79)	27.40 (25.82-28.98)	0.55
Obesity, n (%)	7 (13.2)	3 (8.3)	0.62
Overweight, n (%)	18 (40.0)	9 (25.0)	0.55
Adherence to smoking, n (%)	1 (1.9)	4 (11.1)	0.61
GFR, mL/min/1.73 m ²	101.30±20.97	102.00±20.22	0.63
HbA1c, %	5.01±0.67	5.27±0.85	0.18
Fasting blood glucose, mmol/L	4.63±0.57	4.8±0.73	0.40
Creatinine, µmol/L	68.71±13.23	73.67±15.61	0.11
Total cholesterol, mmol/L	5.09±0.85	4.77±1.01	0.17
LDL-C, mmol/L	2.94±0.84	2.89±0.79	0.25
HDL-C, mmol/L	1.50±0.32	1.50±0.39	0.33
Gal-3, ng/ml	5.17 (2.87-7.48)	17.57 (11.36-23.79)	<0.001
NT-pro-BNP, pg /mL	5.68±6.34	23.8±18.47	0.004
IL-6, pg/ml	1.80±6.34	2.95±6.34	0.32
Systolic BP, mm Hg	124.3±12.71	129.0±14.02	0.5
Heart rate, beats per 1 min.	80.56±8.63	79.43±10.51	0.87
LVEF, %	58.11±4.18	55.84±4.52	0.60
E/Am, U	1.12±0.28	1.17±0.22	0.08
E/Em, U	7.14±1.71	8.29±2.30	0.03

note: * - statistically differences between parameters in the two groups ($P < 0.05$); CI – confidence interval; T2DM – type two diabetes mellitus, GFR - Glomerular filtration rate, HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C - Low-density lipoprotein cholesterol, BP – blood pressure, BMI - Body mass index, BNP – brain natriuretic peptide, LVEF - Left ventricular ejection fraction, U – unit, Em - early diastolic myocardial velocity, Am - late diastolic myocardial velocity, E – peak velocity of early diastolic left ventricular filling

Univariate logistic regression had exhibited that Gal-3 (odds ratio [OR]=1.17; 95% CI=1.04–1.29; $P=0.002$), NT-proBNP (OR = 1.04; 95% CI 1.02–1.10; $P < 0.05$) and statin therapy (OR=1.07; 95% CI = 1.02–1.11; $P = 0.001$) predicted one-year cumulative CV events. After adjustment on statin therapy, Gal-3 remained independent predictor one-year cumulative cardiovascular events (OR = 1.08; 95% CI = 1.06–1.11; $P = 0.001$). When initial serum Gal-3 level has incorporated into prediction model, statin therapy was found as predictor for improving survival in patients with elevated serum Gal-3 level (>14 ng/ml). The results of the study have confirmed an assumption regarding statins' positive effect on survival in higher risk subjects with multiple myeloma. Although this is a preliminary result, probably, it is required more investigations to explain the role of pretreatment level of Gal-3 as independent predictor of long-term clinical outcomes in stable individuals with multiple myeloma.

Conclusions. Gal-3 has a high predictive value in terms of prognosis and an additive value to natriuretic peptide measurement. The results of the study have exhibited that elevated pre-treatment Gal-3 level might be a powerful predictor of positive effect of statins on survival in patients with chronic lymphocytic leukemia.

Complementary prospective studies are still needed to confirm its prognostic value and to determine the target population for combined biomarker analysis and, maybe in the future, for using Gal-3 as a target for preventive treatment of cardiovascular events in patients with multiple myeloma.

REFERENCES

1. Anderson K.C., Alsina M., Bensinger W et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2009; 7(9): 908-42.

2. Creemers E.E., Y.M. Pinto Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc. Res.* 2011; 89 (2): 265–272.
3. Dimopoulos M.A., Terpos E. Multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (7): 143–150.
4. Fukaya Y., Shimada H., Wang L.C. et al. Identification of Gal-3 binding protein as a factor secreted by tumor cells that stimulates IL-6 expression in the bone marrow stroma. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (27): 18573–18581.
5. Gardin J.M., Adams D.B., Douglas P.S. et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15(3): 275–290.
6. Giordano M., Croci D.O., Rabinovich G.A. Galectins in hematological malignancies. *Curr. Opin. Hematol.* 2013; 20 (4): 327–335.
7. Jagodzinski A., Havulinna A.S., Appelbaum S. Predictive value of Gal-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population based FINRISK 1997 cohort. *Int. J. Cardiol.* 2015; 192(1): 33–39.
8. Krzeslak A., Lipinska A. Gal-3 as a multifunctional protein. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2004; 9 (2), 305–328.
9. Nefedova Y., Landowski T.H., Dalton W.S. Bone marrow stromal-derived soluble factors and direct cell contact contribute to de novo drug resistance of myeloma cells by distinct mechanisms. *Leukemia.* 2003; 17 (6): 1175–1182.
10. Samura B.B. Gal-3 and N-terminal of prohormone brain natriuretic peptide as prognostic biomarkers in patients with regression of chronic lymphocytic leukemia. *Biological Markers and Guided Therapy.* 2015; 2 (1): 1–11.
11. Scheller J., Ohnesorge N., Rose-John S. IL-6 transsignalling in chronic inflammation and cancer. *Scand. J. Immunol.* 2006; 63 (5): 321–329.
12. Sezer O., Niemoller K., Jakob C. et al. Relationship between bone marrow angiogenesis and plasma cell infiltration and serum beta2-microglobulin levels in patients with multiple myeloma. *Ann. Hematol.* 2001; 80 (10): 598–601.
13. Sharma E.C., Pokharel S., van Brakel T.J. et al. Gal-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004; 110 (19); 3121–3128.
14. Witz I.P. Tumor-microenvironment interactions: dangerous liaisons. *Adv. Cancer Res.* 2008; 100: 203–229.

SUMMARY

GALECTIN-3 AS A PREDICTOR OF STATIN TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Samura B.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

The aim of the study: to investigate an interrelationship between pre-treatment galcetin-3 (Gal-3) level and one-

year survival rate, cardiovascular events in subjects with multiple myeloma.

Eighty nine subjects with full or partial remission of multiple myeloma were enrolled in the study. Patients were divided into 2 groups based on whether or not statins were included in their treatment: a statin group (n=43) and a no statin group (n=46). Among the 43 patients in the statin group, 31 patients received 20mg/day atorvastatin and 12 patients received 40-mg/day atorvastatin. None of the patients had received any lipid-modulating medications, including statins or fibrates, before enrollment. Observation period was up to 1 year. Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of galectin-3, interleukin-6 and NT-pro-brain natriuretic peptide were used.

Lipid lowering effect in statin user was associates with declined serum Gal-3 level, whereas in not statin users similar response was not appeared. No any changes in hemodynamics and other biomarkers between both cohorts were found. Univariate logistic regression had exhibited that galtctin-3 (odds ratio [OR] = 1.17; 95% CI = 1.07–1.29; P = 0.002), NT-pro-brain natriuretic peptide (OR=1.04; 95% CI=1.02–1.10; P<0.05) and statin therapy (OR=1.07; 95% CI = 1.02–1.11; P = 0.001) predicted one-year cumulative CV events. After adjustment on statin therapy, galectin-3 remained independent predictor one-year cumulative cardiovascular events (OR=1.08; 95% CI=1.06–1.11; P=0.001). When initial serum galectin-3 level has incorporated into prediction model, statin therapy was found as predictor for improving survival in multiple myeloma patients with elevated serum galectin-3 level (>14 ng/ml).

Elevated pre-treatment galectin-3 level was found a powerful predictor of positive effect of statins on survival in patients with regression of multiple myeloma.

Keywords: galectin-3, interleukin-6, NT-pro-brain natriuretic peptide, multiple myeloma, statin, survival, prognosis.

РЕЗЮМЕ

ГАЛЕКТИН-3 КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СТАТИНАМИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Самура Б.Б.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между уровнем галектина-3 до лечения, кардиоваскулярными событиями и коэффициентом годичной выживаемости у пациентов с множественной миеломой.

Исследованы 89 пациентов с регрессией множественной миеломы. Пациенты в зависимости от наличия статинов в их лечении разделены на две группы: группа, получавшая статины (n=43) и группа без статинов (n=46). Из 43 пациентов, получавших статины, 31 пациент получал 20 мг аторвастатина в сутки, 12 пациентов - 40 мг аторвастатина в сутки. До включения в исследование ни один из пациентов не получал препараты, модулирующие липидный обмен, включая статины и фибраты. Период наблюдения составил 1 год. Проводился забор крови для исследования биомаркеров. Уровень циркулирующего галектина-3, интерлейкина-6, NT-фрагмента мозгового натрийуретического пептида определяли иммуносорбентным методом.

Гиполипидемический эффект статинов ассоциировался со снижением уровня галектина-3, хотя ответ у пациентов, получавших статины, был неодинаков.

Значимых различий в гемодинамических показателях и других биомаркерах не выявлено. Посредством унивариантной логистической регрессии выявлено, что галектин-3 (отношение шансов [ОШ] = 1.17; 95% доверительный интервал [ДИ]=1.07–1.29; P=0.002), NT-proBNP (ОШ=1.04; 95% ДИ=1.02–1.10; p<0.05) и терапия статинами (OR=1.07; 95% CI=1.02–1.11; P=0.001) обладают предикторными свойствами кардиоваскулярных событий на протяжении 1 года. После лечения статинами галектин остался независимым предиктором кумулятивных кардиоваскулярных событий (ОШ=1.08; 95% ДИ=1.06–1.11; P=0.001).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что повышенный уровень галектина-3 (>14 нг/мл) является мощным предиктором позитивного эффекта статинов на выживаемость пациентов с регрессией множественной миеломы.

რეზიუმე

გალექტინ-3, როგორც სტატინებით მკურნალობის ეფექტურობის პრედიქტორი პაციენტებში მრავლობითი მიელომით

ბ. სამურა

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გალექტინ-3 დონის და სიცოცხლის ხანგრძლივობას შორის ურთიერთკავშირის შესწავლა ავადმყოფებში მრავლობითი მიელომით და კარდიოვასკულარული მოვლენებით.

გამოკვლეულია 89 პაციენტი მრავლობითი მიელომის რეგრესიით. პაციენტები გაყოფილი იყვნენ ორ ჯგუფად: I ჯგუფი შეადგინა 43 ავადმყოფმა, რომელთა მკურნალობაში ჩართული იყო სტატინები; II ჯგუფი - 46 ავადმყოფმა, რომელთა მკურნალობა ტარდებოდა სტატინების გარეშე. 31 პაციენტს I ჯგუფიდან დანიშნული ჰქონდა ატორვასტატინი დოზით 20 მგ დღე-ღამეში, 12 პაციენტს კი - 40 მგ ატორვასტატინი, ასევე დღე-ღამეში. კვლევაში ჩართვამდე არც ერთი მათგანი არ ღებულობდა ლიპიდური ცვლის მოდელირებად პრეპარატებს (სტატინები და ფიბრატები). დაკვირვება მომდინარეობდა 1 წლის განმავლობაში. ხორციელდებოდა ბიომარკერების განსაზღვრა სისხლში; ცირკულირებადი გალექტინ-3, ინტერლეიკინ-6 და ტვინის ნატრიურეტული პეპტიდის NT-ფერმენტის განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით.

სტატინების ჰიპოლიპიდური ეფექტი ასოცირებული იყო გალექტინ-3-ის დონის დაქვეითებასთან, თუმცა ამ საკითხზე პაციენტების პასუხი არ იყო ერთგვაროვანი. მნიშვნელოვანი განსხვავება ჰემოდინამიკურ მაჩვენებლებში და სხვა ბიომარკერებში არ გამოვლინდა.

უნივარიანტული ლოგისტიკური რეგრესიის მეშვეობით ნაჩვენებია, რომ გალექტინ-3 (შანსების დამოკიდებულება [შდ]=1.17; 95%სარწმუნო ინტერვალი [სი]=1.07-1.29; p=0,002), NT-proBNP (შდ=1.04; 95% სი=1.02-1.10; p<0,05) და თერაპია სტატინებით (შდ=1.07; 95% სი=1.02-1.11; p=0,001) ხასიათდებიან კარდიოვასკულარული მოვლენების პრედიქტორული თავისებურებით ერთი წლის მანძილზე. სტატინებით მკურნალობის შემდგომ გალექტინი დარჩა კუმულატური კარდიოვასკულარული მოვლენების დამოუკიდებელ პრედიქტორად (შდ=1,08; 95% სი=1.06-1,11; p=0,001).

პროგნოზულ მოდელში პლაზმური გალექტინის დონის ჩართვის პირობებში სტატინებით მკურნალობამ გამოავლინა პრედიქტორული თვისებები პაციენტებში მრავლობითი მელანომით და გალექტინ-3 <14 ნგ/მლ მაჩვენებლით.

ASSESSMENT OF WARFARIN TREATMENT EFFICACY BY MEANS OF USING COAGULATION TEST RESULTS WITHIN THE THERAPEUTIC RANGE

¹Varım P., ²Varım C., ²Ergenç H., ³Uyanık M. S., ⁴Yaylacı S., ¹Vatan M.B., ¹Gündüz H.

¹Department of Cardiology, Sakarya University, Medicine Faculty, Sakarya; ²Department of Internal Medicine, Sakarya University, Medicine Faculty, Sakarya; ³Department of Hematology, Sakarya University, Medicine Faculty, Sakarya; ⁴Department of Internal Medicine, Rize Findikli State Hospital, Rize, Turkey

Warfarin is a Vitamin K antagonist and is used for preventing thromboembolism in such conditions as Atrial Fibrillation (AF), prosthetic valve disease or pulmonary embolism. Following the regimen of treatment at times presents a challenge, due to its narrow therapeutic range, high incidence of interaction with other medications, and metabolizing by cytochrome p450 enzyme system, as well as widely variable range of action in individual patients [1,2]. The follow-up study of the patients using Warfarin was conducted using the values of International Normalized Ratio (INR), which was obtained from the ratio between Prothrombin Time (PT) and standardized control serum [3]. In cases with Mechanical Prosthetic Mitral Valve Replacement (MKR), it is recommended that target INR value is kept between 2,5-3,5; in cases of mechanical prosthetic aorta valve replacement (AKR) in patients with AF, intra-cardiac thrombus or with past pulmonary emboli, the recommended target values are between 2,0-3,0 [4]. While lower INR level increases the risk of thromboembolism, high INR levels have the risk of high bleeding. In addition, TTR (Time in Therapeutic Range) is another method used to assess efficiency of Warfarin treatment in follow-up patients. Although TTR is a corrected marker, its use has some limitations. As TTR is a summary of the active anticoagulation process with time, we can only detect short-term risks and variables with INR levels [5]. Studies conducted on use of Warfarin so far, have demonstrated that efficient INR levels (TTR<60%) were ensured in less than 60% of the patients [6].

The purpose of this study was to determine the active INR levels and the TTR rates in coagulation tests in patients, using Warfarin, presented at Sakarya University Education and Research Hospital, Cardiology Polyclinic between January 01 and March 31, 2015, who had mechanical prosthetic valve with AF or non-valvular AF and using Warfarin. The study also includes the follow-ups of these patients.

Material and methods. 94 patients, using Warfarin because of mechanical prosthetic valve or AF, treated at Sakarya University Education and Research Hospital, Cardiology Polyclinic between January 01 and March 31, 2015, were included in the study retrospectively (with file scanning). The latest INR values of the patients on Warfarin treatment regimen for at least 6 months were analyzed. The Warfarin use indications of the patients were recorded. The age, gender, educational status, and CHA2DS2VASc scores of the patients were scanned. The patients were divided into 2 groups according to their indications as the Non-valvular AF and Valvular AF (prosthetic mitral valve, prosthetic aorta valve, prosthetic aorta and mitral valve). The INR levels were adjusted to 2.0-3.0 for AF and prosthetic aorta valve; and 2,5-3,5 for prosthetic mitral valve and prosthetic aorta and mitral valve. The latest 10 INR values of the patients were recorded and the TTR (Time in Therapeutic Range) rate was calculated as average value.

Statistical analysis was made by using the Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) 15.0 package program. The continuous variables in the group data were determined with average±standard deviation (Ave±SD) and the Median, Minimum, Maximum (Median, Min, Max). The categorical variables were given as numbers and percentages (n,%).

Results and their discussion. 94 patients - 58 (61,7%) female and 36 (38,3%) male - were included in the study. The average age value was 64.9±11years (37-87). The educational status of the patients was assessed. 57 (60%) of them were primary school graduates; 28 (29%) were literate; 4 (4,2%) were secondary school graduates; 4 (4,2%) were high school graduates; 1 (1,1%) was university graduate (Table 1). The patients were divided into 2 groups according to the diagnosis: with Valvular AF (n=47, 50%), and with Non-Valvular AF (n=47, 50%).

Table 1. Demographic Datas of patients

Parameters	Group1 (n=47) Valvuler AF	Group2 (n=47) Non valvuler AF	Total (n=94)
Age (years)	62,2±10,4	67,5±12,8	64,9±11,2
Gender (Male/Female)	19/28	17/30	36/50
Primary School (n)	30	27	57
Middle School (n)	2	2	4
High School (n)	2	2	4
University (n)	1	0	1
No Education (n)	12	16	28

Table 2. The distribution of prosthetic valve in valvular AF group

	n	%
Aort	17	36,2
Mitral	27	57,4
Aort+Mitral	3	6,4

Table 3. CHA₂DS₂-VASc scores of nonvalvular AF group

	n	%
1	6	12,8
2	4	8,5
3	15	31,9
4	10	21,2
5	6	12,8
6	6	12,8

Table 4. Mean INR and TTR values of patients

	Group1 (n=47) Valvular AF	Group2 (n=47) Non valvular AF	Total (n=94)
Mean INR values	2,3±0,49	2,6±0,58	2,4±0,56
Mean TTR values (%)	36,8±17,2	43,8±17,7	40,32±17,6

In cases with Valvular AF, 16 patients were on Warfarin with the diagnosis of prosthetic aorta valve (18,1%); 27 patients - due to prosthetic mitral valve (28,7%), and 3 patients - because of prosthetic aorta and mitral valves (3,2%) (Table 2). Six patients with Non-Valvular AF (12,8%), who were included in the study with CHA₂DS₂-VASc Score 1; 4 patients with Score 2 (8,5%); 15 patients with Score 3 (31,9%); 10 patients with Score 4 (21,3%); 6 patients with Score 5 (12,8%); 6 patients scored 6 (12,8%) (Table 3). 13 (13,8%) of the patients who were included in the study had a history of hospitalization due to pre-diagnosis of gastrointestinal system (GIS) bleeding at least once within the 6-month follow-up period. 6 of those who have had GIS bleeding (12,8%) were on Warfarin due to Non-Valvular AF, and 7 (14,9%) - due to Valvular AF.

The average INR value in all the patients was 2,4 (min-max: 1,3-4,3); the average of those with Non-Valvular AF was 2,6 (min-max: 1,3-4,2); and 2,3 (min-max: 1,3-4,3) in those with Valvular AF. The TTR value in all patients was found as 40,3% (min-max:10-80%): in Non-Valvular AF patients - 43,8% (min-max: 10-80); in Valvular AF patients - 36,8% (min-max: 10-80%) (Table 4).

Warfarin is the most important medication known in preventing and treating thromboembolism [6]. However, the adjustment of its dosage is extremely difficult due to the high incidence of medication-food interaction and its variable in effects on individual patients. In addition, there are frequently reported undesirable hemorrhagic

and thromboembolic events in patients during the follow-up. The follow-up of the patients using Warfarin was conducted by monitoring the INR values. The recommended value of INR in patients with two prosthetic valves and in those with Mechanical Prosthetic Mitral Valve Replacement (MKR) is between 2,5 and 3,5; in patients with Mechanical Prosthetic Aorta Valve Replacement (AKR), or with AF, intra-cardiac thrombus or pulmonary emboli history - 2,0-3,0. Low INR levels increase the risk of thromboembolism and high INR levels have the risk of high bleeding [4].

The average INR value of all patients in our study was determined as 2,4 (min 1,3 - max 4,3), and in Non-Valvular AF patients as 2,6 (min 1,3 - max 4,3). The INR values of 40,4% of the patients in Non-Valvular AF Group were in the target range. The INR average in patients with Valvular AF was determined as 2,3 (min 1,3 - max 4,2). Values in 40,5% of the patients in Valvular AF Group were in the target range.

The multi-centered AFTER (Atrial Fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry) work conducted in the country, determined that the INR levels were in the target range (2.0-3.0) in 37% of the Non-Valvular AF patients; and the INR levels in 36.1% of the cases who had Valvular AF were within the target range [7,8]. Although the values found in the study are over the country average, they are not at the adequate level.

Aside from monitoring INR values, the TTR (Time in Therapeutic Range) is also used for the treatment efficiency

follow-up in patients on Warfarin regimen. Although TTR is a corrected marker, there are some limitations in its use. Young age, female gender, black race, multiple drug intake, dementia, psychiatric diseases, and active cancer influence TTR values [5]. Although TTR is the summary of the anticoagulation process with time, short-term risks and variables may only be detected using INR levels.

The TTR values of the patients in our study in all groups was 40,3% (min: 10 - max: 80%), and the TTR durations of the Non-Valvular AF patients was determined as 43.83% (min: 10 - max: 80%); and as 36,8 (min: 10 - max: 80%) in Valvular AF patients. The TTR durations in women were determined as 38,97%; in men - 42,50%. According to the results of this study was observed that the coagulation tests determined with TTR of the patients, who were under Warfarin treatment, were not within the therapeutic range.

Another multi-centered study conducted in our country reported that the TTR average of the patients who were using Warfarin because of AF was 63.4% [9]. The study that compared TTR values below 45% and over 65% were compared, has reported that the risk of recurrent venous thromboembolism and bleeding increased respectively [10]. A study titled "ROCKET AF (Rivaroxaban - Once Daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)" included 6983 patients who used Warfarin and had high risk of stroke. The average TTR value was found to be 55.2% in these patients [11].

The effective INR value is as important as the TTR durations when the patient is under Warfarin treatment. However, as it has been demonstrated by data in previous studies, both values are affected by medication, food, comorbidities, and several other factors [12].

For these reasons, it is the most important that the patients using Warfarin are informed about the interaction effects and to start the follow-up early after the beginning of the use of this medication. On the other hand, the underlying factors of the TTR values being determined as lower in the Turkish patients population might be due to the lower socio-economic and socio-cultural status, inadequate education levels, and the insufficient information on use of the medication provided by the doctors to the patients.

Conclusion. Warfarin is the most important drug for thromboembolism prevention. In order to assess the efficiency of this medication, which is used frequently in patients with Valvular and Non-Valvular AF, INR and TTR values must be monitored in follow-up. There are various factors that affect the food-drug interaction as well as the INR and TTR. First of all, the patients using Warfarin must be educated in terms of the use and its follow-up.

REFERENCES

1. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000; 96(5):1816-9.
2. Kılıçkesmez KO, Ökçün B. Interaction of warfarin with drugs and foods. *Türkiye Klinikleri J Cardiol- Special Topics* 2010;3(2):36-41.
3. Stern R, Karlis V, Kinney L, Glickman R. Using the international normalized ratio to standardize prothrombin time. *J Am Dent Assoc* 1997;128(8): 1121-2.
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl): 160S-198S.
5. Elaine M. Hylek; Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: implications, challenges, and strategies for improvement. *J Thromb Thrombolysis* (2013) 35:333–335
- 6) Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):204S- 233S.
7. Ertaş F, Eren NK, Kaya H, et al. AFTER Investigators. The atrial fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry (AFTER). *Cardiol J* 2013; 20: 447-52.
8. Kaya H, Ertaş F, Kaya Z, et al. Epidemiology, anticoagulant treatment and risk of thromboembolism in patients with valvular atrial fibrillation: Results from Atrial Fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry (AFTER). *Cardiol J* 2014; 21: 158-62.
9. Nieuwlaat R, Connolly BJ, Hubers LM, et al. ACTIVE Investigators. Quality of individual INR control and the risk of stroke and bleeding events in atrial fibrillation patients: a nested case control analysis of the ACTIVE W study. *Thromb Res* 2012; 129: 715-719
10. Veeger N, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome: a retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005; 128: 513-519
11. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. ROCKET AF Investigators. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000067
12. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical predictors of prolonged delay in return of the International Normalized Ratio (INR) to the therapeutic range following an episode of excessive warfarin anticoagulation. *Ann Intern Med* 2001 135:393–400

SUMMARY

ASSESSMENT OF WARFARIN TREATMENT EFFICACY BY MEANS OF USING COAGULATION TEST RESULTS WITHIN THE THERAPEUTIC RANGE

¹Varim P., ²Varim C., ²Ergenç H., ³Uyanık M. S.,
⁴Yaylacı S., ¹Vatan M.B., ¹Gündüz H.

¹Department of Cardiology, Sakarya University, Medicine Faculty, Sakarya; ²Department of Internal Medicine, Sakarya University, Medicine Faculty, Sakarya; ³Department of Hematology, Sakarya University, Medicine Faculty, Sakarya; ⁴Department of Internal Medicine, Rize Findikli State Hospital, Rize, Turkey

Time in Therapeutic Range (TTR) is a value used to assess the efficacy of Warfarin treatment. The aim of our study is to determine the effective INR levels and the rate of TTR in patients on Warfarin regimen due to Atrial Fibrillation (AF) or Mechanical Prosthetic Valve (MPV). A total of 94 patients (58 female, and 36 male, mean age: 64.9±11 years) on Warfarin treatment due to AF or MPV with at least 10 INR levels measurements in the last 6 months were included in this retrospective study. The patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of the patients with Valvular AF (n=47); Group 2 included the patients with Non-Valvular AF (n=47); TTR and INR levels were compared. The average of INR values were found as 2,4 (min: 1,3, max: 4,3) in all patients; 2,3 (min: 1,3, max: 4,2) in Group 1; 2,6 (min:

1,3, max: 4,3) in Group 2. The average of TTR values was found 40.3% (min: 10%, max: 80%) in all patients; 43.8% (min: 10%, max: 80%) in Group 1; 36,8% (min: 10%, max: 80%) in Group 2. INR and TTR values are needed to assess the effectiveness of the Warfarin treatment. The patients in treatment with Warfarin should be well trained and frequently monitored. On the other hand, the underlying factors of the TTR values being determined as lower in the Turkish patient population might be due to the lower socio-economic and socio-cultural status, inadequate education levels, and the insufficient information on use of the medication provided by the doctors to the patients.

Keywords: TTR, INR, Warfarin.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВАРФАРИНОМ ПОСРЕДСТВОМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ТЕСТА: РЕЗУЛЬТАТЫ В ПРЕДЕЛАХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДИАПАЗОНА

¹Варым П., ²Варым Дж., ²Эргенч Х., ³Уянык М. С., ⁴Яйладжы С., ¹Ватан М.Б., ¹Гюндюз Х.

¹Университет Сакарья, медицинский факультет, департамент кардиологии;

²департамент внутренней медицины; ³департамент гематологии;

⁴Государственный госпиталь Ризе Финдикли, департамент внутренней медицины, Ризе, Турция

Время в терапевтическом диапазоне (ТТР) является показателем, используемым для оценки эффективности лечения пациентов варфарином.

Целью исследования явилось определение уровня INR (Международное нормализованное соотношение) и ТТР для оценки влияния терапии варфарином у больных при фибрилляции предсердий или с механическим протезом сердечного клапана (MPV). В ретроспективное исследование включены 94 пациента (58 женщин, 36 мужчин; средний возраст 64,9±11 лет) с фибрилляцией предсердий или с механическим протезом клапана сердца, при лечении которых использовался препарат варфарин, и в истории которых, в течение последних 6-и месяцев присутствовало, как минимум десять ответов на анализ INR. Пациенты разделены на две группы: в I группу вошли пациенты с клапанной фибрилляцией предсердия или с искус-

ственным клапаном (n=47); во II группу включены пациенты без искусственного клапана (n=47). Сравнили уровни ТТР и INR. Средний показатель INR составил 2,4 (мин.:1,3; макс.:4,3) у всех пациентов: в I группе – 2,3 (мин.:1,3; макс.:4,2); во II группе – 2,6 (мин.:1,3; макс.:4,3). Средний показатель ТТР у всех пациентов составил 40.3% (мин.:10%; макс.: 80%); в I группе – 36,8% (мин.:10%; макс.:80%); во II группе – 43.8% (мин.: 10%; макс: 80%). Анализ показателей INR и ТТР необходим для оценки эффективности лечения варфарином. Пациенты, которым назначен препарат варфарин, должны быть хорошо информированы о его эффектах и часто наблюдаться. У исследованных групп больных ТТР был ниже терапевтического диапазона, что, по всей вероятности, связано с более низким социально-экономическим статусом больных и их плохой информированностью со стороны врачей о рациональном применении варфарина.

რეზიუმე

ვარფარინით მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება კოაგულაციური ტესტის საშუალებით: შედეგები თერაპიული დიაპაზონის ფარგლებში

¹პ. ვარიმი, ²ჯ. ვარიმი, ³პ. პერგენი, ⁴მ. ჰუიანიკი, ⁵ს. იალაჯი, ⁶მ. ვატანი, ⁷პ. გიუნდიუზი

¹საკარეას უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, კარდიოლოგიის დეპარტამენტი; ²შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი; ³ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი; ⁴რიზეს ფინდიკლის სახელმწიფო ჰოსპიტალი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, თურქეთი

თერაპიული დიაპაზონის დრო (TTR) წარმოადგენს მაჩვენებელს პაციენტების ვარფარინით მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებისათვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა INR-ის (საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობა) და TTR-ის განსაზღვრა ვარფარინით მკურნალობის გაგების შეფასებისათვის ავადმყოფებში წინაგულების ფიბრილაციით, ან გულის სარქველის მექანიკური პროთეზით. რეტროსპექტულ კვლევაში ჩართული იყო 94 პაციენტი (58 ქალი, 36 მამაკაცი; საშუალო ასაკი - 64,9±11 წელი) წინაგულების ფიბრილაციით, ან გულის სარქველის მექანიკური პროთეზით, რომელთა მკურნალობაში გამოიყენებოდა პრეპარატი ვარფარინი და რომელთა ისტორიაში უკანასკნელი 6 თვის განმავლობაში არსებობდა INR-ის კვლევის მინიმუმ ათი მონაცემი მაინც. პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფში გაერთიანდა პაციენტები წინაგულის ფიბრილაციით ან სარქველის მექანიკური პროთეზით

(n=47), II ჯგუფში კი - პაციენტები ხელოვნური სარქველის გარეშე. შედარდა TTR-ის და INR-ის მაჩვენებლები. ყველა პაციენტში INR-ის საშუალო მაჩვენებელმა შეადგინა 2,4 (მინიმალური - 1,3; მაქსიმალური - 4,3); I ჯგუფში - 2,3 (მინიმალური - 1,3; მაქსიმალური - 4,2); II ჯგუფში - 2,6 (მინიმალური - 1,3; მაქსიმალური - 4,3). ყველა პაციენტში TTR-ის საშუალო მაჩვენებელმა შეადგინა 40,3% (მინიმალური - 10%; მაქსიმალური - 80%); I ჯგუფში - 36,8% (მინიმალური - 10%; მაქსიმალური - 80%); II ჯგუფში - 43,8% (მინიმალური - 10%; მაქსიმალური - 80%).

ვარფარინით მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებისათვის აუცილებელია INR-ის და TTR-ის მაჩვენებლების ანალიზი. პაციენტები, ვისაც ენიშნება ვარფარინი, კარგად უნდა იყვნენ ინფორმირებულნი მისი ეფექტურობის შესახებ და იმყოფებოდნენ მუდმივი მეთვალყურეობის ქვეშ.

STRUCTURAL HEART ANOMALIES (LITERATURE REVIEW)

Osovska N., Kuzminova N., Ovcharuk M., Serhiychuk O.

National Pyrohov Memorial Medical University, Internal Medicine Department N1, Vinnitsa, Ukraine

Small structural heart anomalies (SHA) is a large heterogeneous group of cardiovascular system malformations, characterized by a variety of anatomical and morphological abnormalities of heart and great vessels.

SHA are a part of connective tissue dysplasia syndrome (CTDS), one of the most common congenital autosomal-dominant diseases in people of young and middle age. This disease is defined as a developmental disorder of connective tissue in embryonic and postnatal periods due to genetic changes in fibrillogenesis of extracellular matrix, which

lead to dyscrasia on tissue, organ and organismal levels [3,5]. SHA are also a part of undifferentiated connective tissue dysplasia and manifest as a mitral valve (MVP) and other heart valves prolapse, abnormal chords (AC) mainly in the left ventricle, isolated aortic regurgitation, pulmonary artery aneurysms, sinuses of Valsalva, interatrial septum, etc.

The most common cardiac manifestations of CTDS are mitral valve prolapse and abnormal chords in heart cavities, which make up 93-95% of all SHA [16,33] as an isolated

anomaly and combined pathologies, thus attributing them to the most important and topical diseases subjected to the study.

The detectability of SHA has increased significantly with the development of echocardiographic equipment. Introduction of three- and four-dimensional echocardiography in cardiology practice resulted in a 70%-incidence of detection of small cardiac abnormalities in a young people population [34].

The SHA problem consists in a fairly large number of requests for medical care - patients with MVP and other SHA constitute 12-20% of young inpatient cardiac patients with a frequency of requests for medical aid equal to 2-4 times per year [8]. In the presence of structural heart defects, phenotypic and multiple small changes in organs involve dysfunction of vegetative nervous system (VNS), responsible for a variety of clinical symptoms. 85-90% of adults and 91-94% of children with a syndrome of connective tissue dysplasia report manifestations of autonomic dysfunction attributive to patients with MVP and LV AC [15,22]. Psychopathic (panic) syndrome, which is often registered in patients with SHA and requires seeking medical advice from neurologists and psychiatrists, is characterized by neurasthenia, phobic and affective disorders (hypochondria, depression, hysteria, and psychasthenia) in patients, especially young ones [16,30].

Today, the attitude to SHA safety has changed. According to most authors, CTDS and particularly MVP, as its cardiac marker, may cause complications, such as hemodynamically significant mitral regurgitation, development of chronic heart failure, infective endocarditis, greater circulation thromboembolism and arrhythmias that can cause sudden death (SD) to patients [4,14,22,23,36,37].

The primary mitral valve prolapse

The primary or true MVP may be an isolated manifestation of CTDS or included in a complex of symptoms of "large" genetic syndromes, being a basis for various malformations of individual components of connective tissue, including Ehlers-Danlos and Marfan syndromes. Regardless of presence or absence of clinical manifestations, MVP manifests itself and detected mainly by heart ultrasound examination. Currently, the detection of mitral valve prolapse is characterized by a 92-96% echocardiograph sensitivity, and a 97-100% specificity [33]. According to results of population studies, MVP is found in 10-14% of children and adolescents and in 12-17% of adults [33,8,9]. The results of the population studies have shown that "symptomatic" MVP is the most often diagnosed in women aged 20-29 and in men aged 30-39 years [26]. The frequency of cardiovascular complications under different MVP combinations varies from 3 to 17% [33].

The MVP etiology is not fully elucidated, but most researchers suggest autosomal-dominant inheritance of genetically determined defect of collagen synthesis and magnesium deficiency, leading to weakness of MV leaflet connective tissue. There is an evidence of the fact that the background of initial MVP consists in genetically caused metabolic disorder of mainly type III collagen [39]. Investigators have isolated a gene responsible for myxomatous MVP, localized in chromosome 16p 11.2-12.1 [60].

A number of authors - supporters of the so-called "myocardial" theory of MVP pathogenesis - have found widespread or local fibrosis, fibrosis of atrioventricular or sinoatrial nodes, hypertrophy of myofibrils, thickening of endocardium as a result of histological examination of infarction in patients with MVP, and degenerative changes of mitochondria as a result of electronic microscopy examination [5,8,33]. They explain abnormal functioning of mitral valve by infringement of LV local or global contractile ability. Organic myocardial changes lead to varying severity of LV asynergy, resulting in movement of papillary muscles toward the atrioventricular ring with certain "redundancy" of tendon chords and valve sagging. Dysfunction of papillary muscles may be related to metabolic failure of myocardium. Hypercatecholaminemia is one of factors triggering dismetabolic change, leading to abnormal myocardial oxygen demand. Morphological studies in young patients showed that a blood flow impaired due to fibromuscular dysplasia of coronary arteries and their topographic anomalies caused by dysplasia of connective tissue may be the true basis for LV dysfunction with underlying MVP [29].

The majority of researchers are considered supporters of the "valve" theory, according to which patients with MVP should demonstrate certain "weakness" of MV valve leaflet connective tissue. The most common finding is myxomatous degeneration, which captures more than 50% of valve leaflet surface [29,42]. This term denotes disturbance of collagen fibrils architectonics and their replacement by acidic glycosaminoglycans. In macroscopic study, myxomatously degenerated leaflets look significantly thickened, structurally heterogeneous, increased in size, "inflated", and endured. Chords throughout their length are fragmentally thickened, some portions cracked, calcified. Histological examination of myxomatously modified valve-chordal structures exhibits diffuse damage of fibrous layer, extinction of collagen and chaotic arrangement of elastin fibrils; the electronic microscopy examination reveals replacement of connective tissue elements by young mesenchymal cells, fragmentation of collagen and elastin fibrils and the emergence of free lysosomes. The polarized microscopy examination reveals infiltration of collagen by proteoglycans with low molecular organization of collagen fibrils; extra type III collagen and deficient type V collagen in myxomatously modified leaflets.

The echocardiographic criteria of MVP are sagging of MV leaflets, thickening, excessive enlargement and flexibility of MV leaflets. Diagnostically significant is prolapse of one or both systolic mitral leaflets into LA cavity more than 3 mm. There are three degrees of MVP: Grade I – by 3-6 mm, Grade II – by 6-9 mm, and Grade III – by more than 9 mm.

Identification of myxomatous degeneration (MD) of MV leaflets, mitral regurgitation (MR) and its degree are important and prognostically significant items. These signs have not only a diagnostic value, but are also directly related to occurrence of complications. The additional echocardiographic sign of MVP may be abnormal size of fibrous ring and its pathological motion. To characterize the MV prolapse, it is also appropriate to determine the presence and extent of abnormal movement or papillary muscles traction [50].

MR degree is determined by color mapping with mandatory assessment not only of the volume, but also of the direction of regurgitation, which could principally matter in determining the prognosis for patients, given the severity of prolapse is observed exactly under eccentric positioning of reverse flow [26].

Mitral regurgitation is considered both the most frequent manifestation and complication of MVP - it is found in 42-100% of patients with MVP [8,15,19,26,36]. The progressive nature of MR is observed mainly in patients with true MVP, i.e. with myxomatously modified leaflets. Marked and severe MR increases the risk not only of heart failure, but also atrial and ventricular arrhythmias, thromboembolic complications and sudden death [3,8,15,17,19,22,29,37,42].

As a rule, MR with underlying MVP is slight or moderate, and only 8-10% of men and 4-5% of women with MVP demonstrate expressed or severe MR [19]. According to the Mayo Hospital data, MVP is the cause of MR in 40% of cases that require surgical treatment [52].

One of the main factors contributing to the progression of MR and other MVP complications is myxomatous degeneration of the valve-chordal MV apparatus. MD is a sign of congenital origin of prolapse, i.e. the factor that determines its primacy (Fig. 1).

MR is found in 80-85% of individuals with MVP and signs of myxomatous degeneration [33]. Most researchers believe that no primary prolapse exists without myxomatous degeneration of valve-chordal apparatus, and a slight sagging of leaflets is not an anomaly, but an anatomical feature that does not depart from the norm and could extinct during further development of an organism.

Given the fact that not only presence but also the severity of MD determine the nature of intracardiac hemodynam-

ics and prolapse prognosis, we proposed our own method of determining a degree of MD. MD Grade I (minor) is considered thickening of a leaflet up to 3-4 mm, Grade II (moderate) – up to 5.6 mm and Grade III (severe) – up to 7.8 mm or more [10]. In the presence of myxomatous degeneration, an incidence of such MVP complications, as heart failure, ventricular arrhythmias and thromboembolic events increases in parallel with growing a degree of myxomatous degeneration of leaflets and mitral insufficiency [10,19,29,42,60].



Fig. 1. Myxomatous degeneration of mitral valve

The pathophysiological mechanisms of development and progression of MR with underlying MVP are still poorly understood. The development of MR is usually a long process, which can be asymptomatic for many years and even decades. The rate of MR severity progression is determined by degree of structural and functional abnormalities in valve-chordal apparatus of the heart. Under slight prolapse of barely modified and unmodified MV leaflets, no significant raise of MR degree may occur for a long period, whereas under presence of myxomatous degeneration of the valve leaflets, chordae tendineae and papillary muscles, MR progression is significant. The risk of hemodynamically significant MR in MVP patients with almost intact structure of valve leaflets during 10 years is only 0-1%, while it reaches 12-15% in the presence of severe MD [19,29,52].

Traumatic effect of regurgitation turbulent flow on the valve structures plays the main role in MR progression with underlying MVP. Local persistence of MV injury and regeneration processes leads to deepening of myxomatous transformation, growing disorder in collagen fibrils architectonics, further fibrosis and deformation of MV, thickening and retraction of leaflets, and, therefore, to steady progression of MR. In some cases we can observe sharp progression of MR due to rupture of changed tendon chords followed by development of the “flail” leaflet syndrome (Fig. 2), and rapidly progressing heart insufficiency [19,33,42,52].



Fig. 2. "Flail" leaflet due to rupture of chord affected by myxomatous degeneration

The most reliable clinical sign of MVP is a systolic click on the top and systolic murmur. Auscultative symptoms may be absent in case of MVP low severity. The rest of the above symptoms observed in MVP patients (cardialgia, tachycardia, dyspnea, hypotension episodes, precollaptoic states, panic attacks, hyperhidrosis, migraine-like headache, etc) are of low specificity. According to population studies, the rate of asymptomatic MVP is 32-46% [28,53].

Cardialgic syndrome, according to most authors, develops in 40-65% of MVP cases [4,8,15,44]. The nature and duration of pain feelings are very diverse and may vary in different points of observation. Tolerability to pain is an individual feature. The absence of ischemic changes on ECG in most patients with MVP suggests regarding cardialgia as a manifestation of VNS dysfunction [15,16,22]. The reason for cardialgia is considered growing levels of circulating catecholamines with the development of excessive vasomotor response in the basin of coronary arteries, leading to coronary perfusion decrease episodes. Some authors explain the mechanism of cardialgia with underlying MVP by decrease of a diastolic period at account of growing heart rate and occurrence of sinus tachycardia in response to physical and emotional stress; local myocardial ischemia due to abnormal traction of papillary muscles and microthromboembolism in the area between left atrium and rear MV leaflet, and coronary spasm as well [26,28,33]. The cause of cardialgia could also be dysplasia of vascular wall and congenital undulation of moves that leads to disruption of blood supply to the myocardium.

Some researchers include increased anxiety, agoraphobia and panic attacks, considering this as a kind of cardiac symptoms, neurological (psychiatric) syndrome to the concept of "MVP syndrome" [8,16,30].

Arrhythmias at MVP is a second by frequency symptom after cardialgia and the first of the causes of sudden death

in adults [18,33]. The results of comparative evaluation of prevalence of arrhythmias in patients with MVP in general population are mixed. The frequency of arrhythmia diagnoses depends on a method of examination (normal ECG, Holter monitoring, load tests) and varies, according to different authors, from 15 to 92% [3,5,8,16,22]. Some researchers assign a fundamental role in the pathogenesis of arrhythmias with underlying MVP to congenital features of conductive system, inadequate connective tissue of valve structures, and autonomic dysfunction [5,9,15,26]. Direct connection of cardiac arrhythmias with myxomatous degeneration of MV valve leaflets was established [10,42].

One of the mechanisms of ventricular arrhythmias is an abnormal traction of papillary muscles. Papillary muscles and a valve ring move to the top in systole and prolapsing MV leaflets strengthen their traction on the top and cause abnormal muscle movement towards the valve ring, thus creating electrical instability of a part of the myocardium at the site of traction. All patients with severe abnormal traction of papillary muscles have signs of myxomatous degeneration of the leaflets [10,28,42].

Cardiac arrhythmias with underlying MVP are closely related to a problem of sudden death. A long-term prospective study revealed that the incidence of arrhythmic SD in patients with MVP was 1.0-2.5% [53]. 1.9 cases of arrhythmic SD in 10 000 patients with MVP are registered annually among patients without severe MR. In case of severe MR, the likelihood of arrhythmic SD increases 50-100 times, reaching 190 cases per 10 000 patients per year [18].

Patients with true MVP often register an increase in Q-T interval dispersion, a breach of heart rate variability with severe hypersympathicotonia, late ventricular potentials, WPW syndromes, considered significant risk factors for the development of dangerous ventricular arrhythmias. The frequency of long Q-T interval with MVP varies widely, depending on applied diagnostic technique – resting ECG, daily ECG monitoring (Holter), or load testing. In resting ECG it accounts to 20.0-26.6%, in Holter monitoring – 35.7%, and under physical activity - 41.6% [1,56]. It was found that changes in Q-T interval dispersion correlated with a degree of myxomatous degeneration of prolapsed valve leaflets and a severity of arrhythmias [10,25].

Some studies have revealed that MVP was the only structural cardiovascular disorder in 8-10% of patients with "idiopathic" ventricular tachycardia and in 10-12% of young people who died because of arrhythmic SD [23,27,37]. Autopsies showed a large myxomatous degeneration of MV structures. An independent contribution of VNS dysfunction to the development of paroxysmal ventricular tachycardia is also possible [15,26,42].

According to most researchers, hemodynamic consequences of MVP are determined by a degree and a nature

of MR progression. Systolic cardiac dysfunction is usually not observed at low or moderate, not progressive regurgitation. The prognosis for such patients is not significantly different from that in the general population [1,17, 30,43]. Severe mitral regurgitation is associated with higher risk of LV dilatation and LA, and development of congestive heart failure. Transformation of asymptomatic prolapse in a hemodynamically significant one with underlying development of LV remodeling is defined in 15-40% of cases [1, 19,43,52]. LV systolic dysfunction in patients with mild to moderate prolapse and MR up to Grade II is determined mainly during the stress test. In this case, the areas of disturbed segmental contractility are defined mainly in 6-10% of asymptomatic and in 12-17% of symptomatic patients with MVP [57]. In patients with severe MR, a reduction in overall LV contractile capacity is determined in 50-90% of cases. LV diastolic dysfunction was registered in 20-26% of patients with Grades II-III MVP. According to our data, there is a direct correlation between a degree of myxomatous degeneration and cardiac remodeling; as the degree of MD valve-chordal apparatus of heart increases, the volume of left ventricular cavity associated with relative thinning of walls and reduced LV contractile ability increases even at moderate MR [10].

Therefore, complicated course of MVP occurs mainly in the presence of myxomatous degeneration of the valve-chordal apparatus, which reflects a general degree of cardiac connective tissue dysplasia. The result of valve MD is hemodynamically significant mitral regurgitation, which along with congenital hypersympathicotonia leads to LV remodeling, heart failure, arrhythmias and other complications.

The prognosis for patients with MVP depends on many aspects. Patients with asymptomatic MVP usually have favorable prognosis. According to demographic studies, a survival rate in populations consisting of individuals with MVP is similar to the one in healthy subjects regardless of gender and age [28,43,53]. However, in some cases MVP leads to the development of serious complications, including severe mitral regurgitation, chronic heart failure, infective endocarditis, embolic cerebral events, arrhythmias and sudden death. Complications significantly impair quality of life, course of disease and the prognosis. The factors contributing to adverse course of MVP are inclusive of myxomatous degeneration of leaflets, significant mitral regurgitation, cardiac arrhythmias, especially ventricular ones, prolonged Q-T interval, WPW syndrome, syncope, and a history of close relatives with SD.

Abnormal chords of left ventricle

Abnormal chords of left ventricle are connective tissue and muscle formations (trabeculae, chords, "bands"), which, unlike normal chords, have ectopic attachment.

The real possibility of lifetime diagnosis of abnormal chords became possible only after improvement of echocardiographic technique. Echocardiographically abnormal chords visualize as thin echo-dense linear structures that have no connection with cardiac valvular apparatus.

The frequency of detected ventricular AC in the population, according to autopsy data, reaches 16% [41], and according to echocardiography data, varies from 1 to 68% of cases [3,5,32]. Such differences, of course, is the evidence of different methodological approach to AC detection and interpretation of the data.

In 95% of cases, abnormal chords are located in the left ventricular cavity, in 5% - in the cavity of the right ventricle [12]. They can be both isolated and multiple, with isolated ones in most cases - 62 and 38%, respectively. AC is more often diagnosed in men (17-71%) than in women (17-30%), with insignificant age differences. In youngsters and teens AC is diagnosed more likely than in people of average age, and feature more vivid symptoms associated with hypersympathicotonia [3,5,8,12]. AC is often present in ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy (25-43%), rheumatic heart disease (38%), ventricular septal defects and other congenital heart defects (15%) [41].

AC may exist in isolation or combined with other small structural cardiac anomalies. According to different authors, AC is combined with MVP in 53% -68% of cases [5,8,32]. This fact confirms clear pathogenetic link between AC and MVP, and allows us to agree with the term "mass" – phenotype (mixed phenotype) in these patients proposed by M. Glesbi, and to modify the "phenotypic length" as follows: the norm - AC - MVP - Marfan or Ehlers-Danlos syndromes [31].

At present, there is no generally accepted classification of cardiac abnormal chords. A simplified classification is most commonly used in echocardiographic practice, according to which multiple and single AC are detailed, which in turn can be apical and median transverse, much less - longitudinal and diagonal ones.

AC LV are usually a cause of systolic murmurs mostly on top of the heart, which are registered in 72-100% of cases and may change along with changing body position or during exercise [32,31]. Genesis of noise is possibly associated with an increase in blood circulation, blood flow turbulence and AC vibration in case of their location on ways of blood inflow and outflow from ventricles.

78-90% of patients with AC present with nonspecific symptoms of autonomic dysfunction, which has constitutional, genetically based nature, similar to that in the MVP [15,22].

WPW syndromes in AC patients are registered in 12-20% of cases [3]. Many believe that the cause of WPW syndrome consists in the presence of conduction system fibrils and Purkinje cells in AC. As a result, ventricle AC may be another pathway of accelerated atrioventricular pulse conduction along with possible functioning of the re-entry mechanism. Early ventricle repolarization syndrome is found in 72% of children and adolescents and in 19% of adults, being considered a manifestation of unstable functioning of additional atriofascicular pathway [7].

The most clinically important manifestation of AC is arrhythmia, registered mostly in the form of supraventricular and ventricular beats. According to some authors, extrasystolic arrhythmia with underlying AC LV is found in 15.8-100% of cases [3,5,12,59]. Some authors noted in patients with AC complications in the form of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, which can even be an indication for a surgery [47,55].

Violation of left ventricular diastolic function in case of AC, according to some authors [8,12,31], is preconditioned by altered ventricular relaxation as a result of presence of thickened median and multiple chords in its cavity. This leads to deformation and breach of left ventricular geometry mostly during relaxation (Fig. 3).

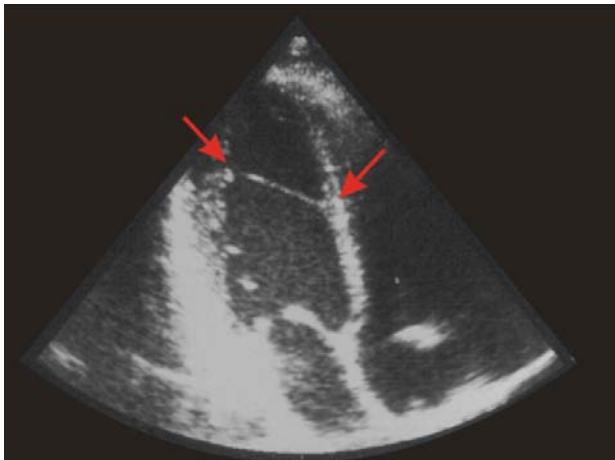


Fig. 3. Abnormal transverse chord of left ventricle with local hypertrophy in places of attachment

In addition, in places of AC attachment, particularly in the area of interventricular septum and posterior wall, local myocardial hypertrophy develops, which aggravates distortion of the left ventricle (Fig. 4).

According to our data, young people with CTDS and multiple AC LV present LV remodeling in the form of dilation and lower LV contractile function compared with the one in young individuals in the control group, accompanied by symptoms of chronic heart failure in nearly half of patients (46%) [10]. Significant changes in heart geometry were not found in case of isolated abnormal chords in the left ventricle. The nature of changes in diastolic function

is largely dependent on the tops and number of abnormal chords. 12% of patients with multiple chords presented restrictive type of diastolic dysfunction, whereas patients with thickened transverse median AC LV dominated by changes of relaxation violation type - 28%. These features of LV structure and functions are, likely, the result of congenital weakness of connective tissue “frame” of the heart, and multiple chords are the sign that reflects the significance of these changes.

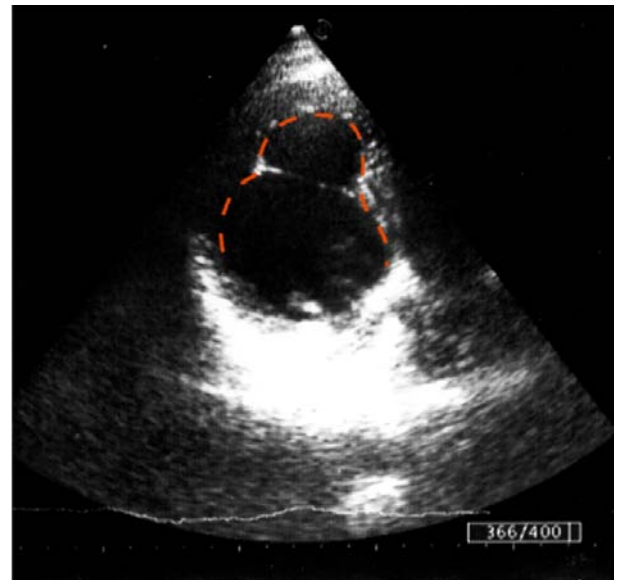


Fig. 4. Abnormal chord diastolic distortion of left ventricle

Therefore, patients with abnormal ventricular chords, like all patients with small structural cardiac anomalies, may be attributed to the risk group due to, mostly, a possibility of development of high-grade ventricular beats, paroxysmal ventricular tachycardia, and heart failure.

Left ventricular non-compaction and multiple abnormal chords as its markers

Until recently, all cases of abnormal ventricular chordae have been regarded exclusively as a manifestation of cardiac connective tissue dysplasia, say a kind of SSHA. This assumption is supported by the fact of combination of left ventricle AC with MVP and other SSHAs. However, such combinations are common in less than a third of patients with AC. Moreover, a histological examination of abnormal chords, especially multiple ones, together with a connective tissue, has revealed muscle fibrils, with domination of muscle tissue in some cases [32].

Recently there have been reports in the literature that multiple AC LV may be a characteristic feature, and even a diagnostic criterion for severe disturbance of cardiac embryogenesis – a left ventricular muscle non-compaction syndrome, or left ventricular non-compaction (LVN).

The main feature of myocardium non-compactation is presence of numerous bridges and trabeculae in the left ventricle with inter-trabecular voids between them, covered from within by endocardium and connected to the LV cavity (Fig. 5). Multiple bridges/beams along with trabeculae form up wide incompact spongy layer of the heart muscle, while a true homogeneous layer of the myocardium remains thin. This altered structure results in rapidly growing deterioration of contractile ability of the heart followed by fatal heart failure (HF).

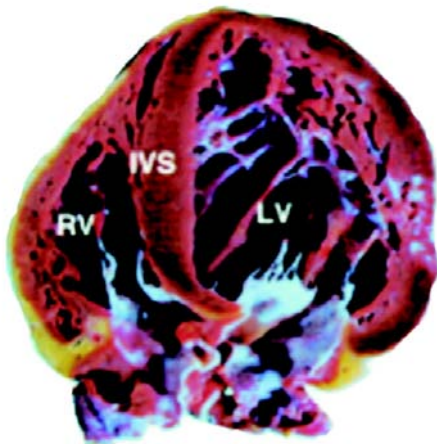


Fig. 5. Gross specimen of left ventricle with left ventricular non-compactation

Isolated left ventricle non-compactation is a cardiac disease with sufficiently clear morphological and clinical manifestations. Its higher incidence in recent years reflects not only actual prevalence of LVN, but very much the fact that diagnoses mostly remained unset and only complications in terminal stage were stated out. Even after introduction of “left ventricular non-compactation” term in 1990, this pathology often reported in the context of investigation of patients’ sudden death causes, fatal ventricular arrhythmias and systemic thromboembolism. Progress in the echocardiography technique, introduction of second harmonic and contrasting of cardiac cavities have made it possible to diagnose this pathology also in asymptomatic patients.

Isolated left ventricular non-compactation according to the definition and WHO classification of cardiomyopathies along with fibroelastosis and mitochondrial cardiomyopathy are categorized as “unclassified” cardiomyopathies. [48] Inclusion of LVN to this category reflects the absence of generally accepted understanding of mostly etiology and pathogenesis of the disease.

According to modern concepts, LVN is a result of embryogenesis failure in the early stages of embryo development, when the heart is made up of loose mesh of tubular muscle fibrils (spongy myocardium), which gradually “grow” along with the progress of heart muscle. In normal embryonic development, large cavities with a mesh of beams-trabeculae reduce and get thinner along with formation of

coronary circulation, and leveling the endocardial surface. If the development is disturbed, connections between the LV cavity and inter-trabecular cavities persist. This form up the basis for isolated myocardium non-compactation.

Sometimes myocardium non-compactation is associated with other anomalies, which cause rise of pressure in heart cavities. In such cases, deep trabeculae connect not only with LV cavity, but also with coronary arteries. Such changes are more common in patients with genetic diseases (Emery-Dreyfus dystrophy, etc).

The cases are known, when clinical LVN symptoms occurred in early infancy and the first manifestation of the disease was severe circulatory failure, which usually led to death [44-46]. Perhaps, asymptomatic cases were noted, detected only after the echocardiographic examination. Left ventricle non-compactation may occur in people of different ages, but most common in children and young people. Actual prevalence of LVN is not known. According to most authors, LVN occur in 9.2-9.5% of children diagnosed cardiomyopathy [24,45]. In adults, the figure ranges from 0.014% to 0.05% [44,49]. Due to complexity of diagnosis and lack of awareness about the disease, LVN often remains unrecognized, and patients are often diagnosed dilated and hypertrophic cardiomyopathy, fibroelastosis, endomyocardial fibrosis, myocarditis, thrombosis of LV cavity, local hypertrophy of LV wall, restrictive cardiomyopathy, and pericarditis [49].

Pathological myocardial structure causes its dysfunction that leads to heart failure. The degree of HF severity depends on the number of pathological “noncompact” left ventricular segments. In addition to reducing myocardial contractile function, insufficient filling caused by impaired relaxation of changed LV plays an important role in the genesis of heart failure. In some LVN cases, we can observe excessive formation of connective tissue fibrils in the endocardium similar to fibroelastosis, which also affects the diastolic function.

The main method of LVN diagnostics is ultrasound examination of heart. R. Jenni and E. Oechslin proposed systematized echocardiographic criteria for diagnosing isolated myocardial non-compactation [35]. The echocardiography LVN diagnostics criteria consist of left ventricle wall thickening due to non-compact layer with a ratio of non-compact layer to truly muscular one over 2; color mapping visualization of deep intra-trabecular sinuses with turbulent blood flow, connected to the left ventricular cavity; the presence of multiple abnormal chords (3 or more) in the left ventricular cavity; absence of other heart malformations in the event of isolated LVN.

Deep trabeculae with intra-trabecular cavities create favorable conditions for slow and turbulent blood flow in them, thus increasing the risk of thrombosis. Echocardiogram im-

ages of transversal cross-sections of left ventricular present trabecular network which form a non-compact portion of myocardium looking like a lace, which protrude into the left ventricular cavity, with multiple blood turbulences between its elements registered by Doppler (Fig. 6).

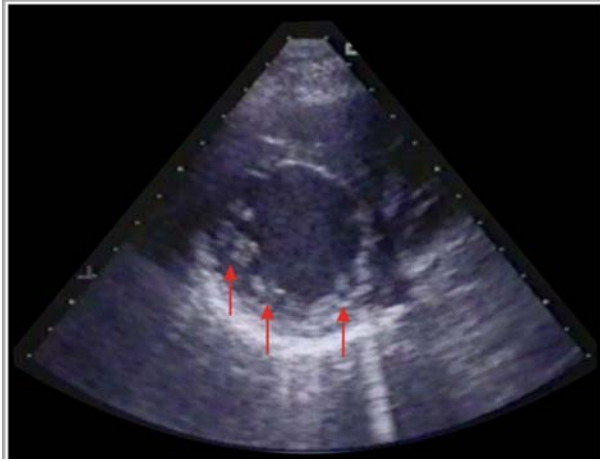


Fig. 6. Signs of left ventricular non-compaction looking like lace in transverse position at mid segments

These same intra-trabecular lacunae are the places where clots form. A similar pattern considered earlier as signs of clotted Abramov-Fiedler myocarditis with underlying decreased myocardial contractility. Some authors have proved the absence of inflammatory markers in the LVN, which removed the question of the inflammatory nature of the disease [35].

The prognosis for LVN patients depends on the amount of affected segments, total myocardial contractility, time of occurrence and the growth rate of heart failure symptoms. Patients with ejection fraction below 35% have particularly unfavorable prognosis [24,49].

Although left ventricular non-compaction syndrome was first described about 20 years ago, neither official attitude to this pathology, nor a terminology and classification have been determined yet. Existing guidelines for diagnostics and treatment are neither systematic, nor specific, and this is the reason why the disease is rarely diagnosed and often not adequately treated. At the same time, poor prognosis and high mortality in case of myocardial non-compaction determine the need for its detection in the early stages and differentiated approach to treatment using both modern conservative and surgical methods.

SHA and LVN treatment

Up to the mid-90s of the twentieth century, clinical management of patients with minor structural abnormalities of the heart was the subject of serious disagreements and characterized by the presence of polar points of view ranging from the «nihilistic approach», based on the opinion of definitely benign course of prolapse, to recommendations of intensive treatment of each patient with MVP, based on the concept of its unfavorable course and high incidence of

complications. No systematic recommendations on tactics of management and monitoring of patients with AC exist at the moment.

The international recommendations of American College of Cardiology/American Heart Association [20], as well as recommendations made by Braunwald E. [21] and Devereux R.B. [26] provide for several options of managing patients with MVP, depending on a degree of complications risk.

The group of low risk of complications consists of MVP patients with no structural echocardiographic changes in leaflets, chordae tendineae, papillary muscles and MV fibrous ring, systolic murmur on auscultation and MR Doppler signs. These patients do not require an antibiotics prophylaxis when performing diagnostic and therapeutic manipulations involving a risk of bacteremia. The patients should be informed of favorable course of MVP and no need to limit physical activity. They are recommended to come back to echocardiography examinations with intervals of 3-4 years to eliminate occurrence of MR.

The group of moderate risk is recommended to include patients with MVP if they present any of the following symptoms: myxomatous degeneration of leaflets and extension of chords, minor Doppler MR, and intermittent or persistent systolic murmur. The patients of intermediate risk group are recommended regular examinations every 2 years to assess the dynamics of MV structural changes, MR progression of cardiac remodeling. It is necessary to keep routine antibiotic prophylaxis of infective endocarditis during diagnostics and therapeutic procedures.

Since arterial hypertension contributes to the severity of MR with underlying MVP and structural/functional changes in the myocardium, careful monitoring of blood pressure and prescription of adequate antihypertensive therapy are necessary well under presence of mild hypertension. Patients who experience palpitations, dizziness, syncope or pre-syncope states, accompanied by ventricular arrhythmias and/or prolonged Q-T intervals should be subjected to Holter monitoring. If significant cardiac arrhythmias are present, it is necessary to conduct medicinal treatment or to consider catheter ablation.

Patients with MVP, who are at high risk of complications, consist of those with moderate, expressed or severe Doppler MR signs. They need annual examination and medicinal treatment of major syndromes and symptoms, careful monitoring of pressure with prescription of antihypertensive therapy, if necessary, routine antibiotic prophylaxis of infective endocarditis, and treatment aimed at eliminating of cardiac arrhythmias. In case of progressive course of MR accompanied by LV and/or LA dilatation, LV systolic dysfunction and clinical manifestations of heart failure, it is reasonable to consider surgical intervention.

To reduce or eliminate tachycardias, arrhythmias and cardialgias with MVP, small doses of β -blockers are used [46]. Although β -blockers are proposed as a means of medicinal prevention of sudden death with MVP, their efficacy has not been studied in prospective studies. In case of ventricular fibrillation, it is possible to prescribe other antiarrhythmics, preferably of class III (sotalol, amiodarone, dophelid), however, it requires careful consideration of antiarrhythmic effects and probable serious proarrhythmic effects [13,46,54].

If any additional atrioventricular pathways are found in patients with MVP and AC accompanied by episodes of supraventricular tachycardia, it is reasonable to apply radiofrequency ablation. Patients with life-threatening ventricular rhythm disturbances, as well as those with a history of SD, are recommended to undergo electrophysiological examination in order to select appropriate treatment strategy and to consider implantation of cardioverter defibrillator.

The characteristics of HF therapeutic treatment with underlying MVP are practically unknown. Some authors have noted certain efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in correction of LV contractile ability and HF symptoms in MVP patients with severe mitral regurgitation [51,58].

ACC/AHA guidelines call for indirect anticoagulant therapy controlled by international normalized index for all patients with MVP in the presence of atrial fibrillation, HF clinical manifestations, as well as in patients with recurrent embolic cerebral catastrophes, despite of receiving acetylsalicylic acid.

Patients with MVP, registered episodes of cerebral embolic accidents, are recommended daily administration of acetylsalicylic acid at a dose of 80-150 mg per day, quitting smoking and using oral contraceptives. There is a perception of possible using acetylsalicylic acid in these doses by patients with severe MR and considerable myxomatosis of MV leaflets, even if they do not present any neurological complications. However, this point of view is not universally accepted.

Last years, in cases of MVP medical practitioners have attempted to use magnesium preparations, including magnerot, as nonspecific etiopatogenetic therapy. The results of these studies show improvements in clinical/functional and morphological picture in significant number of patients with MVP during magnerot treatment [2,11].

In cases of severe mitral regurgitation, for example, due to separation of chords, a surgical intervention (replacement of mitral valve or annuloplasty) is recommended. Currently, about 50% of reconstructive surgeries for mitral regurgitation are made to patients with MVP. Operating mortality does not exceed 2%. Plastics or MV chord replacement by

artificial tendon is carried out in case of rupture or excessive elongation.

The issue of arrhythmia and hemodynamic disturbance treatment in patients with AC has not been resolved yet. Therapeutic measures consist in using β -blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors [6]. Surgical treatment involves removing abnormal chords or local cryocoagulation of LV in places of abnormal chord attachment. If manifestations of autonomic dysfunction are present, sedatives and daytime tranquilizers should be administered.

Poor prognosis and high mortality in LVN patients determine the need for its detection in the early stages and differentiated approach to treatment depending on the severity of patient's status using modern methods of both conservative and surgical treatment. Etiological treatment of LVN is practically unknown and probably impossible at this stage of medical science development. The main option of treatment is heart transplantation. Patients with «malignant» arrhythmias are required to implant cardioverter defibrillator. Treatment of circulatory failure and cardiac arrhythmias according to existing guidelines for treatment and prevention of these syndromes, as well as adequate prevention of thromboembolic complications is considered viable and reasonable.

REFERENCES

1. Абдуллаев Р.Ф., Гельгафт Е.Б., Бабаев З.М. и др. Нарушения сердечного ритма и интервала Q-T при синдроме пролабирования митрального клапана. Кардиология 1991; 12: 74-76.
2. Богослав Т.В. Применение комбинированного препарата магния пиридоксина (магне В6) при нарушениях ритма сердца у больных с первичным пролапсом митрального клапана. Укр. кардіол. журн. 2002; 1: 64-68.
3. Бондаренко И.П., Ермакович И.И., Чернышов В.А. Малые аномалии сердца в диагностике врожденной дисплазии соединительной ткани. Укр. кардіол. журн. 2004; 3: 66-69.
4. Дядык А.И., Багрий А.Э., Гришин Д.В. и др. Пролапс митрального клапана: современные представления о номенклатуре, эпидемиологии, диагностике, прогнозе и тактике ведения. Ч. 2. Укр. ревматол. журн. 2004; 3: 8-14.
5. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: ТОО Политекс-Норд-Вест: 2000; 114.
6. Колиушко Г.И., Колиушко Е.Г. Клиническое значение аномальных хорд левого желудочка. Укр. тер. журн. 2002; 1: 75-78.
7. Корженков А.А., Рябиков А.Н., Малютина С.К. Распространенность добавочных хорд в левом желудочке и синдрома ранней реполяризации желудочков (популяционное исследование). Кардиология 1991; 4: 75-76.
8. Мутафьян О.А., Цыганова О.Н. Малые аномалии сердца у детей и подростков. Росс. семейный врач 2004; 2: 4-11.

9. Омельченко Л.И., Ошлянська О.А., Скибан Г.В. та ін. До питання про поширеність дисплазій сполучної тканини у дітей. *Перинатология и педиатрия* 2007; 3: 80–83.
10. Осовська Н.Ю. Аналіз структурно-функціональних показників серця у пацієнтів з малими структурними серцевими аномаліями. *Український медичний часопис*. 2008; 4(66): – VII-VIII; 54-58.
11. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Пак Л.С. и др. О роли магния в патогенезе и развитии клинической симптоматики у лиц с идиопатическим пролапсом митрального клапана. *Росс. кардиол. журнал* 1998; 3: 45–54.
12. Тер-Галстян А.А., Галстян А., Потапенко Т.Ф. Аномально расположенная хорда и пролапс митрального клапана у детей и подростков. *Укр. ревматол. журн.* 2001; 2: 58–62.
13. Фомин В.В. Пролапс митрального клапана: диагностика, тактика ведения и лечения. *Клин. фармакология и терапия* 2002; 11: 52–57.
14. Чепурненко С.А. Дисбаланс в системе антиоксидантной защиты как возможная причина снижения компенсаторно-адаптивных возможностей у юношей с пролапсом митрального клапана. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2007; 143(5): 519–529.
15. Чуриліна А.В., Дорофеева Г.Д., Манжелеев Г.М. та співавт. Сучасні уявлення про етіопатогенез пролапса митрального клапана. *Педіатрія, акушерство та гінекологія* 2003; 2: 50–55.
16. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца. *Клин. медицина* 2004; 7: 30–33.
17. Adawil S., Aronson D., Halon D. et al. Non-myxomatous flail mitral valve: clinical and echocardiographic characteristics and long-term clinical outcome. *J. Heart Valve Dis.* 2007; 16(4): 336–343.
18. Anders S., Said S., Schulz F. et al. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic. Sci. Int.* 2007; 171(2-3): 127–130.
19. Avierinos J.F., Detaint D., Messika-Zeitoun D. et al. Risk, determinants, and outcome implications of progression of mitral regurgitation after diagnosis of mitral valve prolapse in a single community. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101(5): 662–667.
20. Bonow R., Carabello B., De Leon A. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease, a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1486–1588.
21. Braunwald E. *The Mitral Valve Prolapse Syndrome Heart Disease: A Textbook of Cardio-vascular Medicine.* Philadelphia: W. B. Saunders: 1997; 1029–1035.
22. Cetinkaya M., Semizel E., Bostan O., Cil E. Risk of vasovagal syncope and cardiac arrhythmias in children with mitral valve prolapse. *Acta Cardiol.* 2008; 63: 395–398.
23. Cheng T.O. Prevention of sudden death in mitral valve prolapse. *J. Cardiovasc. Surg.* 2004; 45(5): 519.
24. Christian L., Vit R., James J. et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *European Heart Journal* 2006; 27: 1855–1860.
25. Crujic M., Radojkovich B., Milasinovich G. et al. Ventricular arrhythmias, ventricular late potentials and Q-T variability in patients with mitral valve prolapse. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 55.
26. Devereux R.B. Recent developments in the diagnosis and management of mitral valve prolapse. *Curr. opin. cardiol.* 1995; 10: 107–116.
27. Dupuis J.M., Tabib A., Reix P. et al. Sudden unexpected death of cardiac origin in the 6 to 18 years population. Pathologic data. Role of sports? How can we prevent it? *Arch. Pediatr.* 2005; 12(8): – P. 1204–1208.
28. Duren D.R., Becker A.E., Dunning A.J. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1998; 111: 42–47.
29. Emine B.S., Murat A., Mehmet B. et al. Flail mitral and tricuspid valves due to myxomatous disease. *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9(2): 304–305.
30. Filho A.S., Maciel B.C., Mart-Santos R. et al. Does the association between mitral valve prolapse and panic disorder really exist? *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.* 2008; 10(1): 38–47.
31. Glesby M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *J. Am. Med. Ass.* 1989; 262: 523–528.
32. Gwinnutt M.T. Left ventricular muscular false tendon. *Resuscitation* 2008; 78(1): 3–4.
33. Hayek E., Gring C.N., Griffin B.P. Mitral valve prolapse. *Lancet* 2005; 365: 507–518.
34. Hepner A.D., Ahmadi-Kashani M., Movahed M.R. The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason. *Int. J. Cardiol.* 2007; 123(1): 55–57.
35. Jenni R., Oechslin E., Schneider J. et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666–671.
36. Karakurum B., Yildirim T., Turan I. et al. Silent cerebral infarct in patients with mitral valve prolapse. *Int. J. Neurosci.* 2005; 115(11): 1527–1537.
37. Knackstedt C., Mischke K., Schimpf T. et al. Ventricular fibrillation due to severe mitral valve prolapse. *Int. J. Cardiol.* 2007; 116(3): 101–102.
38. Kurosaki K., Ikeda Y., Hoyo Y. et al. Familial isolated non-compaction of the left ventricular myocardium. *Cardiology* 1999; 91: 69–72.
39. Levine R.A., Slaughter S.A. Molecular genetics of mitral valve prolapse. *Opin. Cardiol.* 2007; 22(3): 171–175.
40. Lofiego C., Biagini E., Pasqualeand F. et al. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non-compaction. *Heart.* 2007; 93: 65–69.
41. Loukas M., Louis R.G., Black B. et al. False tendons: an endoscopic cadaveric approach. *Clin. Anat.* 2007; 20(2): 163–169.

42. Mills W.R., Barber J.E., Ratliff N.B. et al. Biomechanical and echocardiographic characterization of flail mitral leaflet due to myxomatous disease: further evidence for early surgical intervention. *Am. Heart. J.* 2004; 148(1): 144–150.
43. Mohty D., Enricuez-Sarano M. The long-term outcome of mitral valve prolapse. *Curr. Cardiol. Rep.* 2002; 4: 104–110.
44. Oechslin E., Attenhofer C., Jost C. et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular non-compaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 493–500.
45. Pignatelli R.H., McMahon C.J., Dreyer W.J. et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 2672–2678.
46. Plicht B., Rechenberg W., Kahlert P. et al. Mitral valve prolapse: identification of high-risk patients and therapeutic management. *Herz.* 2006; 31(1): 14–21.
47. Ranjan K. Thakur M.D., Klein J.G. et al. Anatomic Substrate for Idiopathic Left Ventricular Tachycardia. *Circulation.* 1996; 93: 497-501.
48. Richardson, W. McKenna R., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology. Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–842.
49. Ritter M., Oechslin E., Sutsch G. et al. Isolated non-compaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin. Proc.* 1997; 72: 26–31.
50. Sanfillipo A.J., Harrigan P., Popovic A. et al. Papillary muscle traction in mitral valve prolapse. Quantitative by two-dimensional echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 19: 564.
51. Sekuri C., Utuk O., Bayturan O. et al. Effect of losartan on exercise tolerance and echocardiographic parameters in patients with mitral regurgitation. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008; 9(2): 107–111.
52. Singh R.J., Capucci R., Kramer-Fax R., Roman M.J. Severe mitral regurgitation due to mitral valve prolapse: risk factors for development, progression and need for mitral valve surgery. *Am. J. Med.* 2000; 85: 193–198.
53. Singh J., Evans J., Levy D. et al. Prevalance and clinical Determinants of mitral, tricuspidal, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Amer. J. Cardiol.* 1999; 83: 897–902.
54. Scordo K.A. Medication use and symptoms in individuals with mitral valve prolapse syndrome. *Clin. Nurs. Res.* 2007; 16(1): 58–71
55. Suwa M., Yoneda Y., Nagao H. et al. Surgical correction of idiopathic paroxysmal ventricular tachycardia possibly related the left ventricular false tendon. *Amer. J. Cardiology.* 1989; 64: 1217–1220.
56. Thorsen P.J., Berg A., Hoff P.I, Greve G. Risk factors for sudden cardiac death related to the long QT syndrome. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2006; 126(19): 2515–2519.
57. Tikiz H., Balbay Y., Kural T. et al. Assisment of left ven-

tricular systolic function in patients with idiopathic mitral valve prolapse using dobutamine stress echocardiography. *Clin. Cardiol.* 2000; 23: 781–785.

58. Tischler M., Rowan M., LeWinter M. Effect of enalapril therapy on left ventricular mass and volumes in asymptomatic, chronic, severe, mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 242–247.
59. Weir R.A., Dargi H.J., Findlay I.N. Arrhythmogenic left ventricular false tendon. *Med. J. Aust.* 2007; 187(10): 591.
60. Yosefy C., Barak B.A. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse and genetics. *J. Heart Valve Dis.* 2007; 16(6): 590–595.

SUMMARY

STRUCTURAL HEART ANOMALIES (REVIEW)

Osovska N., Kuzminova N., Ovcharuk M., Serhiychuk O.

National Pyrohov Memorial Medical University, Internal Medicine Department N1, Vinnitsa, Ukraine

Structural heart anomalies (SHA) are congenital abnormalities of cardiovascular system, characterized by various anatomical departures of heart and great vessels from normal conditions. SHA are a part of connective tissue dysplasia syndrome (CTDS), one of the most common congenital autosomal-dominant diseases in people of young and middle age. The most common SHA are a mitral valve prolapse, abnormal chords of left ventricle and their combinations. The clinical significance of these anomalies depends on a degree of severity and impact on intracardial hemodynamics, as described in the article. The most prognostically dangerous are multiple abnormal chords of left ventricle, which can be a sign of serious hereditary disease – a left ventricular non-compaction.

Keywords: small structural heart anomalies, mitral valve prolapse, abnormal chords of left ventricle, left ventricular non-compaction.

РЕЗЮМЕ

СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Осовская Н.Ю., Кузьминова Н.В., Овчарук М.В., Сергейчук О.Л.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, департамент внутренней медицины №1, Украина

Структурные аномалии сердца (САС) – это аномалии развития сердечно-сосудистой системы, которые характеризуются разнообразными анатомическими

отклонениями от нормы структур сердца и магистральных сосудов. САС входят в структуру синдрома дисплазии соединительной ткани (СДСТ) – одного из наиболее распространенных наследственных аутосомно-доминантных заболеваний лиц молодого и среднего возраста. Наиболее распространенными САС являются пролапс митрального клапана, аномальные хорды левого желудочка и их комбинация. Клиническое значение данных аномалий

зависит от степени их выраженности и влияния на внутрисердечную гемодинамику, что и описано в статье. На основании анализа ретроспективной и текущей научной литературы по вопросу авторы заключают, что наиболее прогностично опасными являются множественные аномальные хорды левого желудочка, которые могут быть признаком тяжелого наследственного заболевания – некомпактного левого желудочка.

რეზიუმე

გულის სტრუქტურული ანომალიები (ლიტერატურის მიმოხილვა)

ბ. ოსოვსკაია, ნ. კუზმინოვა, მ. ოვჩარუკი, ო. სერგიიშვილი

ვინიცის ნ. პიროგოვის სახ. ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი,
შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი №1, უკრაინა

გულის სტრუქტურული ანომალიები (გსა) გულ-სისხლძარღვთა სისტემის განვითარების ანომალიებია და ხასიათდება სხვადასხვაგვარი ანატომიური გადახრით გულის და მაგისტრალური სისხლძარღვების სტრუქტურის ნორმისაგან. გსა შედის შემავრთველი ქსოვილის დისპლაზიის სინდრომის სტრუქტურაში, განეკუთვნება ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის პირთა ერთ-ერთ მეტად გავრცელებულ მემკვიდრულ აუტოსომურ დომინანტურ დაავადებას. გსა-ს ყველაზე გავრცელებული ფორმებია მიტრალური სარქველის პროლაპსი, მარცხენა პარკუჭის ანომალური ქორდები და მათი კომბინაცია. აღნიშ-

ნული ანომალიების კლინიკური მნიშვნელობა დამოკიდებულია მათი გამოხატულების ხარისხზე და გავლენაზე გულისში და ჰემოდინამიკაზე.

ავტორების მიერ შესწავლილია და გაანალიზებულია რეტროსპექტული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურა ამ საკითხის ირგვლივ და გამოტანილია დასკვნა, რომ განსაკუთრებით დიდ საშიშროებას წარმოადგენს მარცხენა პარკუჭის მრავლობითი ანომალური ქორდები, რომლებიც ხშირ შემთხვევაში მიუთითებენ არაკომპაქტური მარცხენა პარკუჭის - მიიმე მემკვიდრულ დაავადების არსებობაზე.

ANALYSIS OF SOME EPIDEMIOLOGICAL RATES OF SUICIDE IN GEORGIA

Kiladze L., Lezhava G., Gadelia E.

Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi, Georgia

According to the World Health Organization (WHO), over 1 100 000 people die due to suicide every year. In addition to the fact that this number exceeds total amount of murders and military casualties, there are 19 million suicide attempt survivors. The rate of suicide is growing around the world. The World Health Organization predicts that if nothing changes by 2020, the annual number of suicides will reach 1 500 000 [3,4]. In our opinion, it indicates that the rate of suicide, similar to the index of happiness is not only determined by people's social conditions. The fact that the average life expectancy increased from 40 to 71 years [5] in recent decades could

be considered as an objective indicator of improved socioeconomic conditions. Still suicide rates have been found to be greater everywhere in countries with low to high level of economic development.

The WHO divides countries into three main categories [6,8]: 1- countries with high and very high (HIC), 2- medium (MIC) and 3- low (LIC) suicide rates. The WHO data show that neither socioeconomic conditions of countries, nor their quality of democracy or human rights protection affect suicide rates. For example, countries with medium rates of suicide include the USA, France and Canada on the

one hand and Cuba, Moldova and Estonia on the other. The group with low suicide rate comprises Germany, Austria, England and Georgia, Armenia and Azerbaijan. These data clearly show that suicide must have specific reasons.

Suicide rates of post-soviet states, i.e. the countries that were part of the same ideological, political and economic space [7] are even more demonstrative. Rates of Lithuania, Kazakhstan and Belarus are high, although they differ by ethnical religious, economic and geographic characteristics like Tajikistan, Armenia, Azerbaijan and Georgia suicide rates of which are low as well.

In recent years, suicidologists drew particular attention to the rising suicide statistics all around the world, including Georgia. Spreading of suicide cases, its qualitative characteristics in different communities, demographic groups, etc. vary considerably making it difficult to determine general criteria for their prevention [7]. This led to working out the “Mental Health Action Plan” on the 66th World Health Assembly for the first time in history. Suicide prevention represents an integral part of the plan and aims to reduce suicide by 10% by 2020.

The aim of the research was to determine adequacy of epidemiological rates of suicide and suicidal attempts in Georgia and compare them with international data.

Material and methods. Statistical data on suicide and suicide attempts in Georgia is recorded in two agencies: the National Statistics Office (GEOSTAT) and the Ministry of Internal Affairs of Georgia (MIA) [1,2].

The National Statistics Office – holds information on sex and age groups only. They do not have any data on causes of suicide and suicide attempt facts. Mortality base of the National Statistics Office is formed through the Civil Registry in accordance with the two types of documents: Medical Certificate of Death and the Confirmation of Death.

The Ministry of Internal Affairs of Georgia investigates all facts of suicide and suicide attempts since the cases may be related to crimes, in particular to the Article 115 of the criminal law.

Obtained data from both agencies have been statistically processed and compared with international data.

Results and thier discussion. Comparison of data obtained from these two sources shows significant difference between statistical information provided by two state agencies. For example, suicidal rate of 2011-2014 of the MIA exceeds the GEOSTAT’s rate twofold. There is a difference between sex and age groups. Besides, mortality database of the National Statistics Office is the only official source used to record death in Georgia to make international comparisons and plan interventions (Fig. 1).

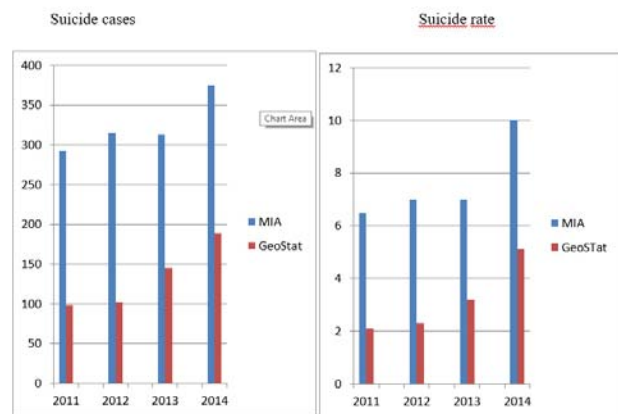


Fig. 1. Suicide Rates and Figures per 100 000 Inhabitants by Years (GEOSTAT vs. MIA)

Suicide cases in both databases are recorded independently, without data comparison (including quantitative). After entering into the GEOSTAT mortality database, suicide cases may obtain codes of other diseases as causes of death. That is why estimation of the real scale of suicide is quite difficult and the WHO considers low rate of suicide in Georgia doubtful (7). According to the WHO report 2014, only 60 countries out of 172 have reliable data on condition of the population making it possible to determine suicide mortality rates. Although Georgia is considered to be among countries with reliable data on condition of the population, share of death caused by unspecified reasons is quite significant.

In order to clarify characteristic of suicide rates, the MIA database has been compared to international data. According to the international data, frequency of suicide differs by gender (6). Men commit suicide about three times more often than women do. This ratio is equal to 4/1 in high-income countries (HIC) and 2/1 in low and middle-income countries (LMIC). Based on the WHO data of 2012, suicide rate in the HIC (per 100 000) is equal to 12,7, 5-7 in women and 19.9 in men. For the LMIC suicide rate (per 100 000) is 11,2, 8,7 in women and 13,7 in men. It is worth mentioning that according to the WHO, suicide attempts are up to 20 times more frequent than completed suicides. Females attempt suicide 4 times as often as males.

Statistical data of Georgia [2] – number of suicides by sex – the trend more or less coincides with international data, while suicide attempts are in sharp contrast to the international ratio.

There were 292 cases of suicide in 2011, including 47 women and 254 men. In 2014 this number was equal to 375, with 66 women and 309 men.

There were 259 suicide attempts in 2011, including 105 women and 154 men. In 2014 this number was equal to 246, with 117 women and 129 men (Fig. 2)

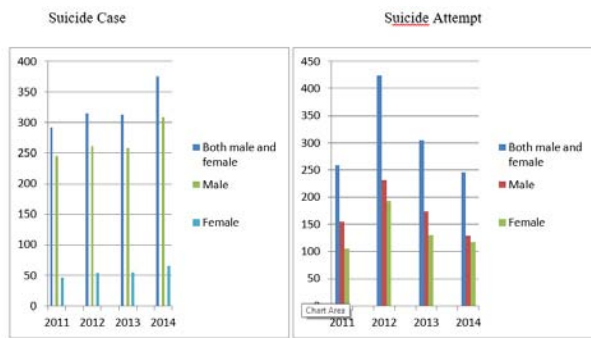


Fig. 2. Suicide Cases and Suicide Attempts by Age and Sex

2011-2014 data show that women-to-men ratio in suicide attempts is unreliable, namely, suicide attempt rate is slightly higher among men. These findings contradict international data. One of the main reasons of such difference other than statistical data collection flaws is still existing stigmatization of suicide and suicide attempts at the community that disguise facts. (pic. 3)

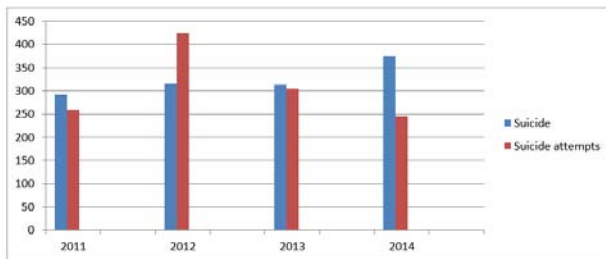


Fig. 3. Comparison of suicide and suicide attempts by years

The lowest suicide mortality rate is observed among <15 aged teenagers and the highest - in people above 70 years of age, both male and female [9] in almost every region of the world. In 15-70 age groups, suicide mortality rate depends on sex and age and is significantly different in the high, medium and low-income countries. According to the WHO, the fact that suicide is the third leading cause of death is particularly alarming. The Ministry of Internal Affairs reported the following form of suicide age group distribution [2] (Fig. 4).

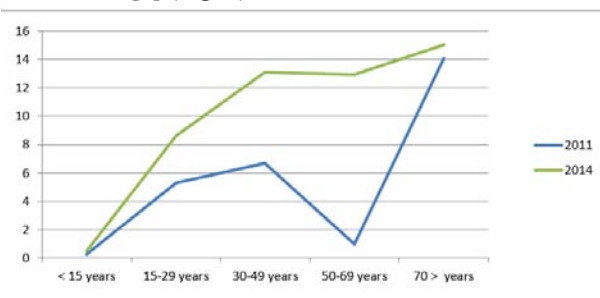


Fig.4. Suicide Rate per 100 000 Inhabitants in Georgia (By age groups)

Fig. 4 clearly indicates that suicide rates have undergone significant increase (from 6.7 to 12.9) in 30 to 50 age groups

that undoubtedly require special attention and appropriate preventive measures.

The fact that causes of suicide [10] are very important for suicide prevention is well known. There are 8 main reasons of suicide, among overall 800 causes:

- Fear of punishment (19%)
- Mental illness (18 %)
- Family problems (18%)
- Pecuniary losses (3%)
- Annoying life (14%)
- Physical illness (1,2%)
- 41% undetermined causes of suicide.

Causes of suicide determined by the Ministry of Internal Affairs are different from reasons identified by the WHO. This difference may be partly explained by the fact that the same cause of death has different terms in the WHO and MIA classification. E.g., losses in international classification are presumably referred to as a monetary problem while some reasons are not mentioned in the MIA data at all. E. g. fear of punishment and stress causing 20% of suicide according to the international data, may be determined by social-economic particularities of Georgia (Fig. 5).

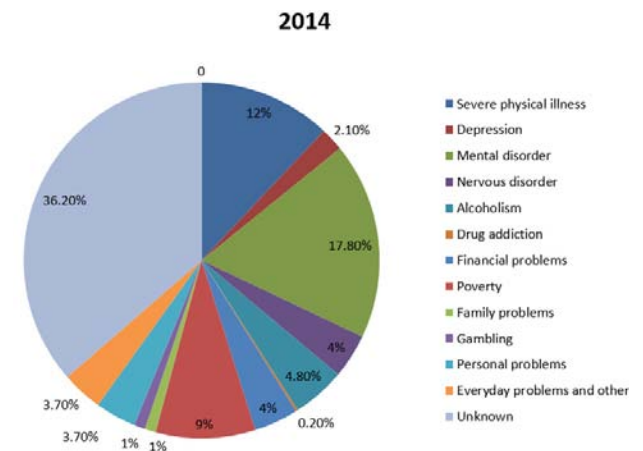


Fig. 5. Suicide Rates in Georgia by Causes of Death

Along with causes of suicide, the WHO pays special attention to an influence of spreading of alcohol and drug abuse on suicide rate (risk factor)(11). The WHO estimates that:

- Suicide rate per 100 000 inhabitants equals to 91 among patients with chronic alcoholism
- Suicide rate per 100 000 inhabitants equals to 178 among drug-addicted patients

These data are not recorded in our country.

Conclusion:

Suicide cases and suicide attempts in Georgia are registered in the National Statistics Office and the Ministry of Internal Affairs of Georgia. There are considerable differences between results obtained from these agencies.

Rates of suicide and suicide attempts are substantially different from the international data.

Suicide registration and quality of epidemiological research in Georgia need improvement in accordance with the WHO recommendations.

REFERENCES

1. Age – standardized suicide rates. WHO: 2014.
2. National Statistics Office (GeoStat- Georgia) /Special Information/
3. Okribelashvili N., Vashadze Sh. Depression and suicide in Georgia / Psychiatry in search of a new one. German –Symposium 3. 5.09.1997; 95-99.
4. Preventing suicide. A global imperative. WHO: 2014.
5. Statistical Data of the Ministry of Internal Affairs (MIA -Georgia) /Special Information/
6. Suicide. WHO: 2015.
7. Suicide statistic. DEATH 2014.
8. Suicide countries. DEATH 2014.
9. Suicide- Causes. WHO: 2015.
10. Suicide Risk Factors- National Suicide Prevention Lifeline: 2014.
11. WHO Report: 2013.

SUMMARY

ANALYSIS OF SOME EPIDEMIOLOGICAL RATES OF SUICIDE IN GEORGIA

Kiladze L., Lezhava G., Gadelia E.

Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi, Georgia

In the last few years, significant increase in the incidence of suicide is observed in Georgia, especially among teenagers. Effectiveness of suicide prevention greatly depends on adequate determination of causes of suicide.

Statistics of suicidal death and attempts in Georgia are recorded in two agencies: the National Statistics Office (GeoStat) and the Ministry of Internal Affairs of Georgia (MIA). Data from both agencies - main epidemiological indicators of 2011 – 2014 have been statically processed, analyzed and compared with the WHO data.

Conducted research revealed significant difference between data obtained from the GeosStat and the MIA that may be the cause of absence of complete, unified system. Besides, the data are substantially different from the WHO-recognized findings. Therefore, specification of suicide's substantive criteria and improvement of the statistical data collection methodology are necessary that require joint and coordinated actions of several agencies.

Keywords: Georgia, suicide, suicidal attempt, suicide causes, suicide statistic.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУИЦИДА В ГРУЗИИ

Киладзе Л.Н., Лежава Г.Г., Гаделия Э.Н.

ООО Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси, Грузия

За последние несколько лет в Грузии наблюдается значительное увеличение числа самоубийств, особенно среди подростков. Эффективность профилактики суицида, в значительной степени, зависит от адекватного определения причин самоубийств.

Статистические данные о суицидах и суицидальных попыток регистрируются в Национальной статистической службе Грузии (НСС) и Министерстве внутренних дел Грузии (МВД). Данные вышеуказанных учреждений об основных эпидемиологических показателях суицида в Грузии были обработаны и проанализированы статистически, а результаты сопоставлены с данными ВОЗ.

Исследования выявили существенные различия между данными НСС и МВД, возможной причиной чего, по всей вероятности, является отсутствие совершенной, единой системы регистрации. Кроме того, данные существенно отличаются от данных ВОЗ. Исходя из вышеизложенного, необходимо уточнить основные критерии суицида, усовершенствовать методологию сбора статистических данных посредством совместной и координированной деятельности нескольких учреждений.

რეზიუმე

საქართველოში სუიციდის ზოგიერთი ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლის ანალიზი

ლ. კილაძე, გ. ლეჟავა, ე. გადელია

შპს ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში საქართველოში ფიქსირდება სუიციდის შემთხვევათა მნიშვნელოვანი ზრდა, განსაკუთრებით – მოზარდებს შორის. სუიციდის პრევენციის ეფექტურობა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული სუიციდის მიზეზების ადეკვატურ განსაზღვრაზე.

საქართველოში სუიციდით სიკვდილის და სუიციდის მცდელობების სტატისტიკური მონაცემები ფიქსირდება ორ უწყებაში: საქართველოს სტატისტიკის ეროვნულ სამსახურსა (საქსტატი) და საქართველოს შინაგან საქმეთა სამინისტროში (შსს). ორივე უწყებიდან მიღებული მონაცემები, კერძოდ კი – 2011-2014 წლებში საქართველოს სუიციდის ძირითადი ეპიდემიოლოგიური მახვენებლები დამუშავებულ იქნა სტატისტიკურად, ჩატარდა მათი თვისობრივი ანალიზი, შედეგები კი შედარდა ჯანმო-ს მონაცემებს.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ საქსტატისა და შსს მონაცემები მკვეთრად განსხვავდება ერთმანეთისაგან, რაც გამოწვეული უნდა იყოს სიკვდილის მიზეზების რეგისტრაციის სრულყოფილი, უნიფიცირებული სისტემის არარსებობით. ამასთან, ეს მონაცემები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ჯანმო-ს მიერ აღიარებული მონაცემებისაგან. გამომდინარე აქედან, აუცილებელია სუიციდის ძირითადი კრიტერიუმების არსობრივი დაზუსტება და სტატისტიკური მონაცემების შეგროვების მეთოდოლოგიის სრულყოფა, რაც მოითხოვს რამდენიმე უწყების კოორდინირებულ მოქმედებას.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Шелест А.Н., Ковалева Ю.А., Шелест Б.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Известно, что повышение уровня артериального давления сопровождается нарушением функции эндотелия. При ожирении в таких нарушениях значимую роль играют цитокины, которые активируют процессы адгезии форменных элементов крови и приводят к повышению сосудисто-констриктивных реакций. О роли воспаления в этих процессах свидетельствует повышение уровня иммунокомпетентных клеток, факторов роста, хемоадгезивных молекул и особенно цитокинов [3].

Цитокины являются сигнальными полипептидными молекулами иммунной системы, которые синтезируются клетками только при наличии стороннего агента в организме и способствуют развитию иммунной реакции, сохраняя постоянство внутренней среды организма от всего генетически инородного [8].

Ожирение значительно ухудшает прогноз, способствует прогрессированию сосудистых изменений, ускоряет развитие артериальной гипертензии (АГ), что диктует необходимость определения влияния ожирения на значимое звено патогенеза.

Воспалительные нарушения при АГ можно рассматривать как фактор, определяющий возникновение, течение заболевания и причину его ухудшения. Механизмы воспалительных воздействий могут иметь как иммунологическую, так и гемодинамическую, интоксикационную и генетическую основу [12,16].

Механизмы повреждающего действия иммунологических нарушений представляют собой гиперкоагуляцию вследствие нарушения регуляторной функции прокоагулянтов, активацию β-липидоцитов и комплемента с образованием иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов [14].

Связь между ожирением и АГ рассматривается как причинно-следственное отношение, через потенциальную двустороннюю взаимосвязь между повышенным артериальным давлением (АД) и ожирением [1].

Клиническая ценность таких маркеров, как С-реактивный протеин (С-РП), цитокины (интерлейкин - ИЛ-1β) и их сочетание с адгезивными свойствами является принципиально значимой [6]. Диастолическое 24-часовое АД негативно коррелирует с плазменным уровнем ИЛ-6 ($p < 0,05$), а 24-часовое пульсовое давление положительно коррелирует с ИЛ-6, С-РП [13].

Целью исследования явилась сравнительная характеристика концентрации маркеров воспаления (С-РП, ИЛ-1β, ИЛ-4) у больных артериальной гипертензией с ожирением для определения возможных механизмов прогрессирования воспаления.

Материал и методы. Обследовано 64 больных АГ, из них мужчин было 28, женщин – 36, которые разделены на 2 группы: I (основную) группу составили 39 пациентов с АГ II степени и ожирением I степени, II

группу (сравнения) составили 25 пациентов, у которых диагностирована АГ II степени без ожирения. Возраст обследованных варьировал в пределах от 45 до 74 лет (средний возраст $62,7 \pm 6,4$ лет). Среднее значение систолического артериального давления (САД) у обследованных больных составило $166,2 \pm 5,6$ мм рт.ст., среднее диастолическое давление (ДАД) – $97,3 \pm 2,6$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – $86,7 \pm 2,4$ ударов в 1 мин. Хроническая сердечная недостаточность была не выше ПА степени. В исследование включены также 20 лиц без признаков АГ и ожирения (ЧСС не выходило за пределы нормы) в качестве контрольной группы. Среди них 12 мужчин, 8 женщин в возрасте 40-59 лет (средний возраст – $52,4 \pm 5,4$ лет). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести клинического состояния, сопутствующей патологии.

Критериями включения больных в исследование явилось наличие у них клинических признаков АГ, подтвержденных данными дополнительных методов обследования. Клинический диагноз устанавливали на основании жалоб больного, анамнеза заболевания, данных объективного обследования. Диагноз верифицировали с использованием лабораторно-инструментальных методов соответственно рекомендаций Европейского кардиологического общества (2012-2013 гг.) [4,11]. Из инструментальных методов применяли электрокардиографию в 12 стандартных отведениях в положении лежа спустя 5 минут после отдыха; трансторакальную эхокардиографию на аппарате «Philips HD11XE» (США) по общепризнанной методике эхо-импульсным методом с частотой ультразвука 7,5 МГц.

Из исследования исключены пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунными заболеваниями и хроническими заболеваниями в фазе обострения, с ревматологическими заболеваниями, больные АГ с уровнем фракции выброса $< 50\%$, анемией, почечной недостаточностью, эпизодами острой сердечной недостаточности, острым коронарным синдромом в течение предыдущих 3 месяцев, пароксизмальными тахикардиями, экстрасистолической аритмией, хроническими обструктивными заболеваниями легких, окклюзивными заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Исследование сывороточных концентраций цитокинов проводили иммуноферментным методом с использованием специальных наборов для определения содержания ИЛ-1 β , ИЛ-4 (ООО «Укрмедсервис», Украина) и для С-РП набором реагентов фирмы «DRG International Inc.» (США) по предоставленной инструкции.

Стадию ожирения оценивали по индексу массы тела (ИМТ), рекомендованному ВОЗ [10]. Оптимальным считался ИМТ в пределах $18,5-24,9$ ед., критерием

избыточной массы – ИМТ $25-29,9$ ед. и ожирение – более $30,0$ ед. Индекс массы тела, который является результатом соотношения массы тела в кг по отношению роста в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$) и отражающем антропометрические данные равнялся $30,6 \pm 1,4$ $\text{кг}/\text{м}^2$. Кроме массы тела и роста во внимание принимались соотношение объема талии к объему бёдер, устанавливали тип распределения жировой клетчатки: центральный тип считался у женщин при ОТ/ОБ $> 0,85$; у мужчин ОТ/ОБ $> 1,0$ [1].

Работа проведена в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [9], Устава Украинской ассоциации по биоэтике и нормам GCP (1992 г.) согласно требованиям и нормам ИПН GCP (2002 г.), типовых положений по вопросам этики МЗ Украины № 66 от 13.02.2006 [7]. Все пациенты выразили информированное согласие на принятие участия в исследовании и были полностью осведомлены о методах и объеме исследования.

Поскольку распределение количественных величин во всех сравниваемых группах было приближено к нормальному, применены параметрические методы. Степень достоверности считали величиной $p < 0,05$. Во время выборочного анализа качественные и количественные показатели оценивали посредством абсолютных и относительных (в процентах) частот, центральную закономерность и вариабельность количественных показателей вычисляли посредством среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (m), результаты представляли в виде выражения: $M \pm m$. Статистическую гипотезу об отсутствии различий между двумя сопоставимыми группами проверяли с использованием t-критерия Стьюдента (для зависимых или независимых выборок). Математические расчёты проводились в Statsoft Statistica 6,0.

Результаты и их обсуждение. Изучение содержания маркеров воспаления выявило, что уровень С-РП был повышен у 37 (94,5%) больных АГ и ожирением и колебался в пределах от $4,82$ до $8,59$ мг/л. Результаты анализа концентрации провоспалительного маркера С-РП в зависимости от наличия АГ и ожирения представлены в таблице

В основной группе у больных АГ с ожирением показатели содержания С-РП находились в пределах $6,62-8,59$ мг/л, при среднем значении $7,61 \pm 0,93$ мг/л. В группе сравнения диапазон содержания С-РП в крови находился в пределах $4,83-6,52$ мг/л при среднем значении $5,67 \pm 0,85$ мг/л. Сопоставление полученных изменений С-РП у больных обеих групп с контролем показало достоверное ($p < 0,01$) повышение содержания С-РП. У больных АГ с ожирением повышение С-РП было более значительным и мало отличалось от такового в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таблица. Содержание цитокинов и С-РП в обследованных группах (M±m)

Группы	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	С-РП (мг/л)
основная (n=39)	71,33±3,30*	6,42±1,34*#	7,61±0,93*#
сравнения (n=25)	70,25±9,85*	9,38±1,54	5,67±0,85*
контрольная (n=20)	37,17±7,21	17,42±2,78	2,73±0,41

примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой;

- $p < 0,01$ в сравнении между группами больных

Аналогичные изменения выявлены при изучении содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1β. Особенно высокий уровень ИЛ-1β установлен у больных основной группы с диагностированным АГ и сопутствующим ожирением. У этих больных содержание ИЛ-1β колебалось в пределах от 66,10 до 77,64 пг/мл, в среднем 71,33±3,30 пг/мл и превышало показатели контрольной группы ($p < 0,01$) и группы сравнения. У больных АГ без ожирения показатели ИЛ-1β характеризовались увеличением средних значений (70,25±9,85 пг/мл), что существенно превышало показатели контрольной группы ($p < 0,01$).

Анализ уровня противовоспалительного ИЛ-4 у больных АГ с ожирением выявил его снижение у лиц обеих групп - в основной группе уровень колебался в пределах 4,73-7,98 пг/мл, со средним значением 6,42±1,34 пг/мл; в группе сравнения - в пределах от 5,08 пг/мл до 15,22 пг/мл и в среднем содержание ИЛ-4 составило 9,38±1,54 пг/мл, что достоверно ниже контроля ($p < 0,01$). Сопоставление исследуемого показателя между группами больных показало низкую концентрацию этого цитокина в основной группе ($p < 0,05$).

Для артериальной гипертензии с ожирением характерно более выраженное повышение уровня С-РП и ИЛ-1β и снижение противовоспалительного интерлейкина-4, что свидетельствует о существенной активации процессов воспаления.

В последние годы в патогенезе сосудистых заболеваний большое значение придается воспалению, так как поражение артериальной стенки во многом обусловлено иммунными механизмами, что подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями [8]. Воспалительная теория подтверждается нахождением в крови больных повышенных концентраций маркеров воспалительного ответа. Первым звеном в развитии воспаления стенки сосуда является фиксация комплекса антиген-антитело на поверхности сосудов, что впоследствии приводит к утолщению внутреннего слоя артерии. Такие эпизоды воспаления сопровождаются некрозом, сегментарной клеточной пролиферацией срединного и внутреннего слоя, отложением липидов и кальция, образованием тромбов на патологически изменённых сегментах артерий. Свойства антигенов могут приобретать продукты обмена (парапротеины, парагликопротеины), а в ряде случаев и белки молекул инсулина [8].

Индукторами воспалительного ответа, который вызывает изменение фенотипа гладкомышечных клеток меди с приобретением ими характера макрофагов, хемотаксических и хемотрактантных свойств и способность к секреции протеазы и пролиферации, считают свободные радикалы, реактогенные формы кислорода и липопротеиды низкой плотности, подвергшиеся перекисному окислению. Названные индукторы воспаления связывают молекулы оксида азота, которые секретирует эндотелий сосудов и являются мощным вазодилататором, усиливая эндотелиальную дисфункцию [1].

Эндотелиальная дисфункция, как результат повреждения, ведет к возникновению острых, длительных и действующих реакций, которые изменяют нормальные гомеостатические свойства эндотелия. Различные виды воздействия на эндотелий увеличивают его адгезивность и проницаемость относительно лейкоцитов и тромбоцитов и образование биологически активных соединений, которые обладают вазоспастическими, пролиферативными и провоспалительными свойствами. Эти изменения следует рассматривать в качестве показателя тяжести заболевания и дифференциально-диагностического критерия его прогрессирования [2].

В настоящее время появляется все больше данных о генерализованном и абдоминальном ожирении как о состоянии, которое сопровождается воспалением с незначительной активностью. Отмечается тесная взаимосвязь ожирения с развитием АГ, инсульта. Учитывая, что главной функцией жировой ткани является обмен триглицеридов, дислипидемии расцениваются в качестве основного патологического влияния ожирения. Выделен термин «адипоцитокينات» с целью описать биоактивные факторы, которые выделяются из жировой ткани и влияют на функцию других тканей организма [3].

Патологическая взаимосвязь ожирения, воспалительной реакции и повышения экспрессии цитокинов в настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений. Основная дискуссия ведется вокруг вопроса о причинно-следственном характере этой взаимосвязи. Увеличение массы тела и нарастающая гипоксия периферических тканей и самого миокарда вполне могут стать первопричиной активации иммунной системы и привести к росту фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и других провоспалительных цитокинов. Такая по-

следовательность событий косвенно подтверждается существующей зависимостью уровня ФНО- α , некоторых провоспалительных цитокинов от выраженности ожирения: чем выше степень ожирения, тем выше уровень цитокинов [1], а также зависимостью летальности от уровня цитокинов.

Большинство исследователей [3] отводят экспрессии провоспалительных цитокинов не подчиненную роль, а ставят её в ряд первопричин развития и прогрессирования ожирения. Косвенным подтверждением этой теории являются положительные результаты применения препаратов, способных снижать синтез цитокинов и улучшать при этом клинику заболевания.

Физиологическая роль С-РП в настоящее время до конца не выяснена. Описано несколько его форм, одна из них связана с ликвидацией воспалительного процесса, вторая обладает провоспалительной активностью. In vitro С-РП проявляет как анти-, так и провоспалительные свойства [6]. Последние включают способность лигандсвязанного С-РП активировать систему комплемента. Лигандами для С-РП могут быть лизофосфолипиды. В последние годы обсуждаются данные о том, что С-РП является не только предиктором сердечно-сосудистых состояний, но и скорости прогрессирования атеросклероза [2]. По данным проспективных клинических исследований [6,15], установлена положительная корреляция между повышенным уровнем С-РП и рядом сердечно-сосудистых факторов риска, таких, например, как артериальная гипертензия.

Полученные данные сопоставимы с результатами недавно проведенных исследований, указывающих на прямую зависимость провоспалительных маркеров (IL-1 β , IL-1 RA, IL-6, TNF- α , hs-CRP) от развития и прогрессирования АГ [3]. Эти изменения связывают с эндотелиальной дисфункцией [5]. Очевидно, ожирение, углубляя эндотелиальную дисфункцию, способствует дальнейшему прогрессированию воспаления у больных АГ.

Оценка маркеров воспаления у больных АГ в зависимости от наличия ожирения позволяет утверждать об их участии в развитии АГ как с точки зрения непосредственного влияния ожирения на цитокиновый профиль при АГ, так и прогрессирование хронического воспалительного процесса.

ВЫВОДЫ

1. В развитии и прогрессировании артериальной гипертензии в сочетании с ожирением существенную роль играют иммуновоспалительные нарушения, проявляющиеся в изменениях активности цитокинового звена иммунной системы.
2. Артериальная гипертензия в сочетании с ожирением сопровождается значительным увеличением концентрации С-реактивного протеина и интерлейкина-1 β , что свидетельствует об участии провоспалительных

цитокинов в развитии и прогрессировании заболевания.

3. Наряду с активацией провоспалительных механизмов наблюдается существенное снижение противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 в сыворотке крови у больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Біловол О.М., Ковальова О.М., Попова С.С., Тверетин О.Б. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига». 2009: 300-301.
2. Братусь В. В. К вопросу о патогенезе атеросклероза. Український кардіологічний журнал. 2009; 3: 103-104.
3. Гопцій О. В., Ащеулова Т. В., Амбросова Т. М., Ковальова О. М. Гіперцитокінемія та гіперлептінемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. Журнал АМН України. 2009; 3: 582-589.
4. Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике. Атмосфера. Новости кардиологии. 2013; 3: 2-8.
5. Мамаева М. Г., Демко И. В., Вериго Я. И. и др. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сибирское медицинское обозрение. 2014; 1 (85): 12-19.
6. Милютин О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий. Российский кардиологический журнал. 2011; 1: 71-73.
7. Наказ МОЗ України № 66 от 13.02.2006 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики». <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0355-08>.
8. Салихова А.Ф., Фархутдинова Л.М. О роли цитокинов в патогенезе ожирения. Цитокины и воспаление. 2013; 12(3): 21-23.
9. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
10. BMI Classification. Global Database on Body Mass Index. World Health Organization. 2006. Retrieved July 27, 2012.
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension. 2013; 31 (7):1281–1357.
12. Frolov A., Hui D. I. The modern art of atherosclerosis. A picture of colorful plants, cholesterol and inflammation. Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol. 2007; 27: 450-452.
13. Helmersson-Karlqvist J., Björklund-Bodegård K., Larsson A., Basu S. 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F (2 α), interleukin-6 and F(2)-isoprostane formation in a Swedish population of older men. Int J Clin Exp Med. 2012; 5: 145-53.
14. Libby P., Ridker P.M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment. Am. J. Med. 2004; 116 (Suppl 6A): 916.

15. Shastri Shani, Rifkin Dena E. Kidney Function and Mortality in Octogenarians: Cardiovascular Health Study All Stars. *J. Am. Ger. Soc.* 2012; 60: 1201–1207.
16. Zhang C: The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res. Cardiol.* 2008; 103(5): 398-406.

SUMMARY

THE OBESITY IMPACT ON INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Shelest A., Kovaleva J., Shelest B.

Kharkov National Medical University, Ukraine

The aim of the study was to determine the concentrations of inflammatory markers C-reactive protein (C-RP) and cytokines - IL-1 β , IL-4 in patients with arterial hypertension (AH) and obesity. The study involved 64 patients with hypertension, who were divided into 2 groups. The first (main group) consisted of 39 patients with arterial hypertension II degree and obesity 1 st. The second group was performed by 25 patients diagnosed with hypertension II degree without obesity. The study of serum cytokines was carried out by ELISA using the company's «Ukrmedservis» sets, Ukraine, and for the C-RP – set, company «DRG International Inc.» (USA) following instructions. Obesity was assessed by body mass index and waist to hip ratio. The study found that hypertension with obesity is characterized by a more pronounced increasing in the C-RP and IL-1 β and reducing in anti-inflammatory IL-4, in comparison with the control group. And this is the evidence of a significant activation of inflammatory processes in such cohort of the patients. Thus immunoinflammatory disorders are essential in the development of hypertension in combination with obesity. A direct link is detected between obesity and the severity of inflammation in patients with hypertension.

Keywords: arterial hypertension, obesity, inflammation, C-reactive protein, interleukin-1 β , interleukin-4.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Шелест А.Н., Ковалёва Ю.А., Шелест Б.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось определение концентрации маркеров воспаления – С-реактивного протеина (С-РП) и интерлейкинов - ИЛ-1 β , ИЛ-4 у больных

артериальной гипертензией (АГ) с ожирением. Обследовано 64 больных АГ, которые разделены на 2 группы: I (основную) группу составили 39 пациентов с артериальной гипертензией II степени и ожирением I степени. II группу (сравнения) составили 25 пациентов, у которых диагностировалась АГ II степени без ожирения. Исследование сывороточных цитокинов и С-РП проводили иммуноферментным методом. Ожирение оценивали по индексу массы тела и соотношению объема талии к объему бедер. В результате исследования установлено, что для АГ с ожирением характерно более выраженное повышение уровней С-РП и ИЛ-1 β и снижение противовоспалительного интерлейкина-4 по отношению к группе сравнения, что свидетельствует о существенной активации процессов воспаления. Таким образом, в развитии АГ в сочетании с ожирением существенную роль выполняют иммуновоспалительные нарушения. Обнаружена прямая корреляция между ожирением и выраженностью воспаления у больных артериальной гипертензией.

რეზიუმე

ჭარბწონიანობის გავლენა ანთების მარკერებზე არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულებში

ა. შელესტი, ი. კოვალევა, ბ. შელესტი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანთების მარკერების (C-რეაქტიული პროტეინის - C-რპ და ინტერლეიკინების - ილ-1 β , ილ-4) კონცენტრაციის განსაზღვრა ჭარბწონიან, არტერიული ჰიპერტენზიით ავადმყოფებში. გამოკვლეულია არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებული 64 პირი, რომლებიც დაიყო 2 ჯგუფად. პირველი (ძირითადი) ჯგუფი შეადგინა 39 პაციენტმა II ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზიით და I ხარისხის ჭარბწონიანობით, მეორე ჯგუფი (შედარების) - 25 პაციენტმა, რომელთაც დიაგნოსტირებული ჰქონდათ არტერიული ჰიპერტენზია ჭარბწონიანობის გარეშე. შრატის ციტოკინების და C-რპ-ის კვლევა განხორციელდა იმუნოფერმენტული მეთოდით. ჭარბწონიანობა ფასდებოდა სხეულის ინდექსით და წელის შეფარდებით თეძოების გარშემოწერილობასთან. კვლევით დადგენილ იქნა, რომ არტერიული ჰიპერტენზიისთვის ჭარბწონიანობის ფონზე დამახასიათებელია C-რპ-ის და ილ-1 β -ის დონის უფრო გამოკვეთილი მომატება და ანთების საწინააღმდეგო ილ-4-ის დაქვეითება, რაც მოწმობს ანთებითი პროცესების არსებით აქტივაციაზე. ამდენად, ჭარბწონიანობის ფონზე არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარებაში არსებითი მნიშვნელობა აქვს იმუნოანთებით დარღვევებს. გამოვლენილია პირდაპირი კავშირი ჭარბწონიანობასა და ანთების განვითარებას შორის.

CLINICAL APPLICATION OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN BETA-THALASSAEMIA INTERMEDIA

Asadov Ch., Alimirzoyeva Z., Hasanova M., Mammadova T., Shirinova A.

Institute of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan

Beta-thalassemia is the most common single genetic disorder and a major public health issue in many countries including Azerbaijan [2,26]. It is known that the basis of the pathophysiology of thalassemia is an imbalance of globin chains synthesis. In the case of β -thalassemia intermedia, imbalance is larger than in mild β -thalassemia and smaller than β -thalassemia major. Most patients with beta-thalassemia intermedia are homozygous or compound heterozygous for β -thalassemia [27]. Three main factors are responsible for clinical consequences of thalassemia intermedia: ineffective erythropoiesis, chronic anemia and iron overload. The severity of the clinical manifestations depends primarily on the underlying molecular defect. Alpha-chains are highly unstable and precipitated in erythroid progenitors in the bone marrow, leading to disturbances in the membrane, and cell death. This leads to decreased survival and destruction of the red blood cells (RBC), anemia and iron accumulation. Anemia subsequently stimulates ineffective erythropoiesis [27].

A thalassemia intermedia encompasses a wide clinical spectrum. Mildly affected patients are completely asymptomatic until adult life, experiencing only mild anemia and maintaining hemoglobin levels between 7 and 10 g/dl. These patients require only occasional blood transfusions, if any. Patients with more severe thalassemia intermedia generally present between the ages of 2 and 6 years, and although they are able to survive without regular transfusion therapy their growth and development can be delayed [4,25].

It is known that high levels of fetal hemoglobin (HbF) is an additional stimulus for erythropoiesis due to its high affinity for oxygen. The high level of HbF in thalassemia intermedia leads to favorable results, since an increase in the synthesis of gamma-chains compensates a slowdown of production of beta-chains and reduces ineffective erythropoiesis. Thus, the increase in fetal hemoglobin synthesis may help alleviate anemia and improve clinical status of patients with thalassemia intermedia [25].

Despite the marked improvement in survival and quality of life observed during the last decades, treatment of beta-thalassemia remains a challenge. Current therapeutic approaches for thalassemia are RBC transfusions combined with iron chelation therapy with parenteral deferoxamine and oral deferiprone, deferasirox or their combinations to prevent the toxic effects of

iron. However RBC transfusion has crucial drawbacks. There is a possibility of transferring hemotransmissible infections to recipient, development of immunological complications, and blood transfusions can lead to an iron overload. RBC transfusions and chelation therapy are cumbersome and expensive, and require sustained patient compliance. Transfusion-related iron overload and tissue damage, particularly myocardial hemosiderosis, are the major causes of morbidity and premature mortality in beta-thalassemic patients [27].

Increased production of fetal hemoglobin (HbF) can ameliorate the severity of beta-thalassemia. The defective production of the beta-globin molecule in patients with beta-thalassemia can be compensated by an increase in the production of the beta-like globin molecule: gamma-globin that pairs together with alpha-globin chains to form HbF [23,27]. The increased gamma-globin production decreases the alpha/beta-chain imbalance that is a hallmark of beta-thalassemia. As a result, there is improvement of ineffective erythropoiesis seen in the disease, decreased hemolysis, and increased total hemoglobin levels due to improved survival of red cells containing higher levels of HbF [21]. More-recent clinical studies have substantiated the quantitative ameliorating effect of increased HbF production on the clinical course in a variety of patients with beta-thalassemia [3,9,15].

These observations have prompted a 3-decade search for inducers of HbF that can therapeutically recapitulate what occurs in beta-thalassemia patients who have naturally higher levels of HbF. While these initial efforts have subsequently generated a large body of evidence in sickle cell disease that led to the successful use of HbF inducers, as exemplified by the widespread use of hydroxyurea, experience in patients with beta-thalassemia remains much more limited [16].

Pharmacological stimulation of HbF synthesis by recombinant human erythropoietin (rEPO) has attracted a lot of interest. It was found that EPO promotes the differentiation, proliferation and survival of erythroid precursors and RBCs, induces HbF synthesis and could be useful in the treatment of some patients with beta-thalassemia [13,22]. Further studies have shown the beneficial effect of rEPO administration in patients with thalassemia intermedia [5,8,17,18,20]. There are a limited number of studies on the effectiveness of rEPO in patients with beta-thalassemia intermedia which involved not more than 20 patients in total. Thus, this work is the first study

to use rEPO conducted by a big group of patients with beta-thalassemia intermedia.

Research objective is to study the efficacy of recombinant erythropoietin (epoetin alfa) as alternative method in treatment of beta-thalassemia intermedia.

Materials and methods. Study involved 58 patients with β -thalassemia intermedia (23 women and 35 men) from 12 to 49 years old (mean - 27.2 ± 9.4). An informed consent form was signed by the patients or their parents. In 16 patients a splenectomy was performed earlier (10 men and 6 women), 10 patients with occasional blood transfusions (6 men and 4 women). The control group was composed of 30 healthy people from 12 to 50 years old (mean - 31.5 ± 10.3).

rEPO (Epoetin-alpha, Eprex Janssen Cilag) was administered hypodermically in a dose of 10,000 units 3 times a week during 6 months.

The hematological data (RBC, Hb, MCV, MCH, MCHC and other) were obtained by automatic analysis (Sysmex XT2000i). Hemoglobin fractions were tested by high performance liquid chromatography (HPLC) on the VARIANT II Hemoglobin Testing System of BIO-RAD (USA).

Also, all patients were investigated for: serum erythropoietin (sEPO) level by immunochemiluminescent assay performed by automated Immulite analyzer (DPC, USA) and serum ferritin concentration with immune ferment analyses (ELISA) by using commercial kits.

Statistical processing of the received results were performed by methods of variation statistics (mean, standart deviation, Student t-distribution and Pearson correlation coefficient (r) in Microsoft office Excell 2010).

Results and their discussion. Average hematological data of beta-thalassemia intermedia patients before treatment are summarized in Table 1.

As follows from Table 1, there is statistically significant reduction of the haemoglobin level and RBC count, and increase of HbF, HbA₂, serum ferritin and serum erythropoietin (sEPO) levels of beta-thalassemia intermedia patients in comparison with norm is marked.

Table 2 shows the correlation coefficients between laboratory parameters of beta-thalassemia intermedia patients.

Table 1. Hematological data of beta-thalassemia intermedia patients

Indicators	Patients (n=58)	Healthy people (n=30)
Hemoglobin, g/l	68.8±13.2* (41-98)	129.5±6.4 (118-145)
RBC, x10 ¹² /l	2.73±0.54* (1.46-3.60)	4.72±0.40 (4.12-5.45)
MCV, fl	89.1±2.9 (85.3-99.1)	91.2±12.7 (86.3-99.0)
MCH, pg	25.5±0.5 (23.1-29.8)	28.4±0.4 (26.3-32.1)
MCHC, g/dl	28.8±0.4 (25.5-29.4)	33.7±0.4 (32.1-34.1)
HbF, %	38.3±24.1* (4-74)	0.8±0.1 (0.1-2.0)
HbA ₂ , %	4.0±1.9* (1.2-10.0)	2.6±0.3 (2.0-3.5)
Ferritin, ng/ml	710.1±802.1* (122-3202)	129.7±70.4 (14-231)
sEPO, mIU/ml	194.5±159.9* (7.7-520)	12.3±6.7 (5.0-30.3)

note: * - distinction with control group is statistically significant

Table 2. The correlation coefficients (r) between the indicators in patients with thalassemia intermedia

Indicators	Correlation coefficient
Hb – ferritin	0.12
Hb – HbA ₂	0.13
Hb – HbF	0.39*
sEPO - Hb	-0.59*
sEPO – HbF	-0.28*
sEPO - HbA ₂	0.12
sEPO - ferritin	-0.11

note: * - distinction with control group is statistically significant

As can be seen from Table 2, the results of correlation analysis shows a statistically significant association between levels of Hb and HbF (r=0.39), Hb and sEPO (r=-0.59), sEPO and HbF (r=-0.28).

It should be noted that, the impact of the level of fetal hemoglobin in the severity of anemia in thalassemia is described for a long time. The greater the level of fetal hemoglobin, the less pronounced is anemia.

Our findings about the negative correlations between Hb and sEPO levels are consistent with the results of scientific research in Italy Galanello et al. [11] which also found an inverse association between indicators of hemoglobin and sEPO with thalassemia intermedia. However, another group of researchers from Italy again, could not reveal, a negative correlation between these indices [6].

Data about change of hemoglobin level at patients treatment by rEPO are shown in Fig. 1.

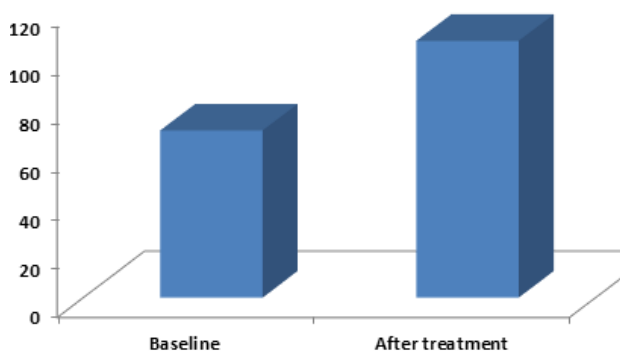


Fig.1. Influence of rEPO on hemoglobin (g/l) in patients with beta-thalassemia intermedia

The average Hb level in beta-thalassemia intermedia patients before treatment was 69 g/l. As a result of the treatment rEPO average hemoglobin level increased - 37 g/l and reached 106 g/l. Lack of response to erythropoietin therapy was not observed in any case. It should be noted that the responses of patients to the rEPO treatment varied in different patients and ranged from 8 to 68 g/l.

During monthly clinical and laboratory controls we were able to define three categories of patients according to their

response to rEPO. Patients in whom hemoglobin level after six months rEPO therapy has increased more than 20 g/l have been included in a category of good response. Patients, in whom hemoglobin level after six months therapy has increased 10-20 g/l, have been included in a category of moderate response. Patients, in whom Hb level has increased <10 g/l have been included in a category of poor response.

The distribution of beta thalassemia-intermedia patients, depending on the response to rEPO is shown in Fig. 2.

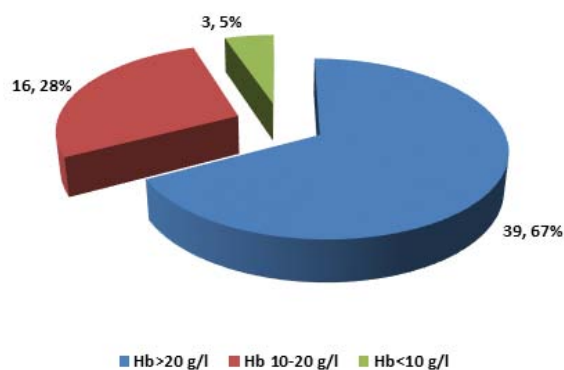


Fig.2. Distribution of beta-thalassemia intermedia patients, depending on the response to rEPO

As follows from Fig. 2, the majority of patients - 39 (67%) had a good response to rEPO. They showed an increase in hemoglobin level more than 20 g/l. 16 patients (28%) had a mean response, but only in 3 (5%) patient had poor response to rEPO therapy.

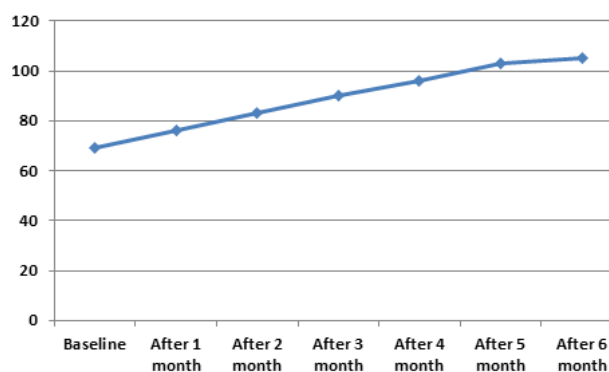


Fig. 3. Monthly changes in hemoglobin levels in beta-thalassemia intermedia patients throughout the rEPO treatment period

Table 3. Comparative data of responses to rEPO-therapy

Indicators	Baseline	After treatment	P value
RBC, $\times 10^{12}/l$	2,73 \pm 0,54 (1,46-3,60)	3,72 \pm 0,40 (3,12 – 4,25)	<0,001
MCV, fl	89,1 \pm 2,9 (85,3 – 99,1)	91,2 \pm 12,7 (86,3 – 99,0)	>0,5
MCH, pg	26,5 \pm 0,5 (23,1 – 26,3)	28,4 \pm 0,4 (26,3 – 32,1)	>0,5
MCHC, g/dl	28,8 \pm 0,4 (24,5 – 29,4)	31,7 \pm 0,4 (30,1 – 34,1)	>0,5
HbF, %	38,3 \pm 24,1 (4-74)	45,8 \pm 0,1 (26,1 – 80,1)	<0,05
HbA ₂ , %	4,0 \pm 1,9 (1,2-10,0)	4,1 \pm 0,3 (1,3 – 9,9)	>0,5
Ferritin, ng/ml	710,0 \pm 802,1 (122-3202)	729,7 \pm 70,4 (130 – 3240)	>0,5
sEPO, mIU/ml	194,5 \pm 159,9 (7,7-520,1)	132,3 \pm 6,7 (8,0 – 403,1)	<0,05

Fig. 3 shows monthly changes in hemoglobin levels in beta-thalassemia intermedia patients throughout the rEPO treatment period.

As follows from the specified figure, the hemoglobin level is raised evenly throughout the entire treatment period.

Table 3 presents comparative data on the response of rEPO therapy.

As follows from Table 3, after rEPO treatment of beta-thalassemia intermedia patients there is a statistically significant change in the number of RBC, levels of HbF and sEPO. Change in the parameters of erythrocyte indices (MCV, MCH, MCHC), ferritin and HbA₂ are not statistically significant.

We could also define the interdependence between the indices of the baseline sEPO and Hb increase values in patients after treatment rEPO, which revealed the presence of the reverse direct relationship ($r=-0.67$). That is, the lower the level of baseline sEPO, the greater the effect of treatment of rEPO.

Erythropoiesis is tightly regulated by the erythropoietin, a glycoprotein hormone which induces the formation of red blood cells by stimulating proliferation, differentiation and maturation of erythroid progenitor cells [24]. Human

rEPO became available for clinical use in a variety of primary and secondary anemias after cloning of the gene more than 30 years ago [14]. Among the different types of anemia, a major component consists of congenital hemolytic anemia caused by mutations in the hemoglobin molecule, particularly sickle cell anemia and the thalassemia syndrome. The initial rationale of rEPO administration in hemoglobinopathies came following observations in anemic and non-anemic baboons [1], in thalassemic mice [13] and in thalassemia erythroid cultures [10], where a significant increase in the percentage of HbF concomitant with improvement in all erythroid parameters was observed. Thus the theoretical rationale for treatment of patients with thalassemia with rEPO was based on the preliminary observations in experimental animals and in erythroid cultures that resulted in increase in the synthesis of HbF.

In the first trial, a relatively large dose of rEPO (1000u/kg/week) was given twice a week to three patients with β -thalassemia intermedia. The selected dose of rEPO was based on the doses used in baboons. The results showed an increase in total Hb levels by 2g/dl without any changes in % of HbF and in RBC indices [20].

In a second preliminary trial, 2 out of 3 patients responded to a dose of subcutaneous injections of rEPO, (200-1000 u/kgx3/week), by a 2-3 g/dl increase in Hb without changes in other erythroid parameters [18]. Additional six patients treated for 10 weeks with similar dose of rEPO failed to respond [19].

The longest trial of rEPO in β -thalassemia intermedia was carried out by Nishli et al. in Turkey following administration of 500-1000 u/kgx3/week for three months to ten patients with thalassemia intermedia. In three patients, total Hb increased by at least 2 g/dl, which lasted as long as rEPO was given [17].

In the fourth study, it was found that after application of rEPO at 500 u/kgx3/week hemoglobin increase averaged 25 g/l, one patient was also noted an increase in the level of HbF, 3 patients became transfusion-independent, 1 patient had a significantly increased intervals between transfusions [5].

In the fifth study, it was found that after application of rEPO at 150 u/kg x 3/week the 3 non transfusion-dependent thalassemia intermedia patients responded to rEPO treatment. The pre-rEPO Hb levels were 7.1, 9.9 and 8.1 g/dl, respectively and post-rEPO levels raised up to 8.5, 11 and 9.5 g/dl, respectively. The percentage of HbF did not increase significantly during therapy [8].

As can be seen from the above, studies are few and they cover a small number of patients. Although the initial purpose of rEPO therapy was the augmentation of HbF synthesis, the results indicated an increase in erythropoiesis without significant changes in the percentage of HbF.

Thus, our study is the first carried out on a sufficiently large number of patients, which demonstrated the effectiveness of rEPO in the treatment of patients with thalassemia intermedia. Unlike previous studies, we found a statistically significant increase in fetal hemoglobin as a result of the treatment of patients with rEPO, which coincides with the results of experimental animal studies [1,10,13]. We believe that the basis for reducing the degree of anemia in patients of beta-thalassemia intermedia is an increase of HbF. Other mechanisms, e.g. the protective effect of erythropoietin on the oxidative damage of the erythrocyte membrane could also be involved [7].

In our previous study, we evaluated the effectiveness of the use of rEPO in patients with hemoglobinopathies H, which is clinically similar to beta-thalassemia intermedia and found that the use of rEPO leads to increased levels of Hb and consequently reduces the need of blood transfusions [12].

Conclusions. Thus, according to a result of the research it can be concluded that the use of rEPO in complex therapy of beta-thalassemia intermedia, leads to increased levels of Hb and consequently reduces the need for blood transfusions, and accordingly expected to prevent severe complications of blood transfusion (alloimmunization, hypersplenism, iron overload, contamination transmissible infections) facilitating normal growth and development, and a better quality of life.

REFERENCES

1. Al-Khatti A., Veith R.W., Papayannopoulou T., Fritsch E.F., Goldwasser E., Stamatoyannopoulos G. Stimulation of Hb F synthesis by erythropoietin in baboons. *New Eng J Med* 1987; 317(7):415-420.
2. Asadov Ch. Beta-thalassemia control program in Azerbaijan. *International Islamic Medical Journal* 1996, 1(1): 10-14.
3. Badens C., Joly P., Agouti I., Thuret I., Gonnet K., Fatoum S., Francina A., Simeoni M.C., Loundou A., Pissard S. Variants in genetic modifiers of β -thalassemia can help to predict the major or intermedia type of the disease. *Haematologica* 2011; 96(11): 1712-1714.
4. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassemia intermedia. *Br J Haematol* 2007; 138(3): 291-304.
5. Bourantas K., Economou G., Georgiou J. Administration of high doses of recombinant human erythropoietin to patients with beta-thalassemia intermedia: A preliminary trial. *Eur J Haematol* 1997; 58(1): 22-25.
6. Camaschella C., Gonella S., Calabrese R. Vischia F., Roetto A., Graziadei G., Mazza U., Capellini M.D. Serum erythropoietin and circulating transferring receptor in thalassemia intermedia patients with heterogenous genotypes. *Haematologica* 1996; 81(5): 397-403.
7. Chattopadhyay A., Choudhury T.D., Bandyopadhyay D., Datta A.G. Protective effect of erythropoietin on the oxidative damage of erythrocyte membrane by hydroxyl radical. *Biochem Pharmacol* 2000; 59(4): 419-425.
8. Chaidos A., Makis A., Hatzimichael E., Tsiara S., Gouva M., Tzouvara E., Bourantas K.L. Treatment of β -thalassemia patients with recombinant human erythropoietin: Effect on transfusion requirements and soluble adhesion molecules. *Acta Haematol* 2004; 111(4): 189-195.
9. Danjou F., Anni F., Perseu L., Satta S., Dessi C., Lai M.E., Fortina P., Devoto M., Galanello R. Genetic modifiers of β -thalassemia and clinical severity as assessed by age at first transfusion. *Haematologica*. 2012; 97(7): 989-993.
10. Fibach, E., Schechter A.N., Noguchi C.T., Rodgers G.P. Reducing erythropoietin in cultures of human erythroid precursors elevates the proportion of fetal hemoglobin. *Br J Haematol*. 1994;88(1): 39-45.
11. Galanello R., Barella S., Turco M.P., Giagu N., Cao A., Dofe F., Liberato N.L., Guarnone R., Barosi G. Serum erythropoietin and erythropoiesis in high- and low-fetal hemoglobin β -thalassemia intermedia patients. *Blood* 1994 83(2): 561-565.
12. Hasanova M., AsadovCh., Alimirzoyeva Z., Mammadova T., Shiriniva A. Efficiency of recombinant erythropoietin administration in hemoglobinopathy H. *Georgian Med News* 2014; 226: 46-49.
13. Leroy-Viard K, Rouyer-Fessard P, Beuzard Y. Improvement of mouse beta-thalassemia by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991; 78(6): 1596-1602.
14. Lin F.K., Suggs S., Lin C.H., Browne J.K., Smalling R., Egrie J.C., Chen K.K., Fox G.M., Martin F., Stabinsky Z. Cloning and expression of human erythropoietin gene.

- Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985; 82(22): 7580-7584.
15. Musallam K.M., Sankaran V.G., Cappellini M.D. Duca L., Nathan D.G., Taher A.T. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with β -thalassemia intermedia. *Blood* 2012; 119(2): 364-367.
 16. Musallam K.M., Taher A.T., Cappellini M.D., Sankaran V.G. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia. *Blood* 2013; 121(12): 2199-2212.
 17. Nishli G., Kavakli K., Vergin C., Oztop S., Cetingul N. Recombinant human erythropoietin trial in thalassemia intermedia. *J Trop Pediatr* 1996; 42(6): 330-334.
 18. Olivieri N.F., Freedman M., Perrine A., Dover G.J., Sheridan B., Esseltine D.L., Nagel R.L. Trial of recombinant human erythropoietin in thalassemia intermedia. *Blood* 1992; 80 (12):3258-3260.
 19. Olivieri N. F. Reactivation of fetal hemoglobin in patients with thalassemia. *Semin Hematol.* 1996; 33(1): 24-42.
 20. Rachmilewitz E.A., Goldfarb A., Dover G. Administration of erythropoietin to patients with β -thalassemia intermedia: a preliminary trial. *Blood* 1991; 78(4): 1145-1147.
 21. Rund D., Rachmilewitz E.. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1135-1146.
 22. Said A.A., Yamaguchi T., Uchida E., Hayakawa T. Characterization of haemolyser-resistant cells increased in the blood of erythropoietin treated mice. *Br J Haematol* 1994; 86(2): 361-365.
 23. Sankaran V.G., Nathan D.G. Thalassemia: an overview of 50 years of clinical research. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24(6): 1005-1020.
 24. Spivak J. L. The mechanisms of action of erythropoietin. *Int J Cell Cloning.* 1986; 4(3): 139-166.
 25. Taher A., Isma'eel H., Capellini M.D. Thalassemia intermedia: Revisited. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2006, 37(1): 12-20.
 26. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010; 115(22): 4331-4336.
 27. Weatherall D.J., Clegg J.B. The thalassemia syndromes. 4th Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 2001.

SUMMARY

CLINICAL APPLICATION OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN BETA-THALASSAEMIA INTERMEDIA

Asadov Ch., Alimirzoyeva Z., Hasanova M., Mammadova T., Shirinova A.

Institute of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan

Research objective is to study the efficacy of recombinant erythropoietin (epoetin alfa) as alternative method of treatment beta-thalassemia intermedia.

Study involved 58 patients with beta-thalassemia intermedia (23 women and 35 men). In all observed patients was defined levels of hemoglobin (Hb), red blood cells (RBC), erythrocyte indexes (MCV, MCH, MCHC), hemoglobin fractions (HbA, HbA2, HbF), serum ferritin, serum erythropoietin before and after administrated rEPO. All patients received rEPO during 6 month at the dose - 10000 IU subcutaneously.

The majority of patients - 39 (67%) had a good response to rEPO (increase in hemoglobin level more than 20 g/l); 16 patients (28%) had a mean response (increase in Hb 10 - 20 g/l); in 3 (5%) patients occurred poor response to rEPO therapy (increase in Hb <10 g/l).

After rEPO treatment of beta-thalassemia intermedia patients there was a statistically significant change in the number of RBC, levels of HbF and sEPO.

The evaluation of interdependence between the indices of the baseline sEPO and increased Hb values in patients after rEPO treatment revealed the presence of the reverse direct relationship ($r=-0.67$).

Based on the results, it can be concluded that the use of rEPO in complex therapy of beta-thalassemia intermedia leads to increased levels of Hb and consequently reducing the need for blood transfusions, and accordingly expected to prevent severe complications of blood transfusion (alloimmunization, hypersplenism, iron overload, contamination transmissible infections) facilitating normal growth and development, and a better quality of life.

Keywords: beta-thalasseemia intermeddia, recombinant erythropoietin, fetal hemoglobin, serum erythropoietin.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ

Асадов Ч.Д., Алимйрзоева З.Х., Гасанова М.Б., Мамедова Т.А., Ширинова А.Г.

Институт гематологии и трансфузиологии, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось изучение эффективности рекомбинантного эритропоэтина (эпоэтин альфа-рЭПО) в качестве альтернативного метода лечения промежуточной бета-талассемии.

Обследовано 58 пациентов с промежуточной бета-талассемией (22 женщины и 35 мужчин). У всех наблюдаемых пациентов определяли содержание гемоглобина (Hb), количество эритроцитов, эритроцитарные

индексы (MCV, MCH, MCHC), фракции гемоглобина (HbA, HbA2, HbF), уровни сывороточного ферритина и сывороточного эритропоэтина до и после назначения рЭПО. Пациенты получали рЭПО в течение 6 месяцев в дозе 10000 МЕ подкожно.

У большинства больных - 39 (67%) наблюдался хороший ответ на рЭПО (увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л). У 16 (28%) пациентов выявлен умеренный ответ (увеличение Hb на 10 - 20 г/л), только у 3 (5%) пациентов наблюдался плохой ответ на рЭПО терапию (увеличение Hb <10 г/л).

После лечения рЭПО у больных промежуточной бета-талассемией отмечалось статистически значимое изменение числа эритроцитов, уровней фетального гемо-

глобина и сывороточного эритропоэтина. Определение взаимосвязи между исходными показателями уровня сывороточного эритропоэтина и увеличением уровня гемоглобина на фоне применения рЭПО выявило наличие обратной прямой связи между исследованными показателями ($r=-0,67$).

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, следует заключить, что использование рЭПО в комплексной терапии промежуточной бета-талассемии приводит к повышению уровня гемоглобина и исключает необходимость в переливании крови, что, соответственно, предотвращает риск серьезных осложнений вследствие переливания (аллоиммунизация, гиперспленизм, перегрузка железом, передача трансмиссивных инфекций) и содействует улучшению качества жизни больных.

რეზიუმე

რეკომბინანტული ერითროპოეტინის კლინიკური გამოყენება შუამდებარე ბეტა-თალასემიის დროს

ჩ. ასადოვი, ზ. ალიმირზოევა, მ. გასანოვა, ტ. მამედოვა, ა. შირინოვა

ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რეკომბინანტული ერითროპოეტინის (ეპოეტინ ალფა) ეფექტურობის შეფასება შუამდებარე ბეტა-თალასემიის მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდის სახით.

გამოკვლეულია 57 პაციენტი შუამდებარე ბეტა-თალასემიით (22 ქალი, 35 მამაკაცი). ყველა პაციენტს განესაზღვრა ჰემოგლობინის მაჩვენებელი, ერითროციტების რაოდენობა, ერითრიციტული ინდექსები (MCV, MCH, MCHC), ჰემოგლობინის ფრაქციები (HbA, HbA2, HbF), ფერიტინის და ერითროპოეტინის რაოდენობა შრატში რეკომბინანტული ერითროპოეტინის დანიშნამდე და მის შემდეგ. ყველა პაციენტი რეკომბინანტულ ერითროპოეტინს იღებდა 6 თვის განმავლობაში, კანქვეშ, დოზით 10000 ერთ.

პაციენტების უმრავლესობას - 39 (67%) აღენიშნა კარგი პასუხი რეკომბინანტულ ერითროპოეტინზე (ჰემოგლობინის მაჩვენებელი გაიზარდა 20 გ/ლ-ზე მეტით). 16 (28%) პაციენტს გამოუვლინდა ზომიერი პასუხი (ჰემოგლობინის მაჩვენებლის ზრდა - 10-20 გ/ლ-ით), მხოლოდ 3 (5%) პაციენტს განუვითარდა ცუდი პასუხი რეკომბინანტული ერითროპოეტინით მკურნალობაზე (ჰემოგლობინის მაჩვენებლის ზრდა <10 გ/ლ-ზე).

შუამდებარე ბეტა-თალასემიის რეკომბინანტული ერითროპოეტინით მკურნალობის შემდეგ აღინიშნა ერითროციტების, ფეტალური ჰემოგლობინის და შრატის ერითროპოეტინის რაოდენობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილება. რეკომბინანტული ერითროპოეტინით მკურნალობის შედეგად შრატის ერითროპოეტინის საწყის მაჩვენებელსა და ჰემოგლობინის რაოდენობის ზრდას შორის ურთიერთკავშირის შეფასებამ გამოავლინა პირდაპირი უკუკავშირი ამ ორ მაჩვენებელს შორის ($r=-0,67$).

ამრიგად, კვლევის შედეგებით ირკვევა, რომ რეკომბინანტული ერითროპოეტინის გამოყენება შუამდებარე ბეტა-თალასემიის კომპლექსურ მკურნალობაში განაპირობებს ჰემოგლობინის დონის მატებას და, შესაბამისად, ამცირებს სისხლის გადასხმის აუცილებლობას და აქედან გამომდინარე, უზრუნველყოფს სისხლის გადასხმის სერიოზული გართულებების (ალოიმუნიზაცია, ჰიპერსპლენიზმი, გადატვირთვა რკინით, ტრანსმისიული ინფექციების გადაცემა) რისკის თავიდან აცილებას, ხელს უწყობს სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას.

ВЛИЯНИЕ НАНОАЛМАЗОВ И УГЛЕРОДНЫХ НАНОВОЛОКОН НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И УЛЬСТРАСТРУКТУРУ КЛЕТОК КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ

Лавриненко В.Е., Зинабадинова С.С., Чайковский Ю.Б., Сокуренок Л.М., Шобат Л.Б.

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,
кафедра гистологии и эмбриологии, Киев, Украина*

Благодаря уникальным свойствам и универсальности углерода, наноматериалы на его основе все больше и больше находят применение в различных инженерных сферах. Также не вызывает сомнений возрастающий интерес к использованию углеродных наноматериалов в медицине.

Львиная доля инвестиций в нанотехнологической промышленности привлечена на разработку алмазных наночастиц (АНЧ) и углеродных нановолокон (УНВ). АНЧ это углеродные наноструктуры с кристаллической решеткой типа алмаза и размером одного нанокристалла 1-10 нм. АНЧ наделены уникальными характеристиками – биосовместимостью, низкой химической реактивностью, оптической прозрачностью, необычайной прочностью [2,8,11]. Углеродные нановолокна (УНВ) – цилиндрические структуры, которые состоят из одного или нескольких графитовых слоев с гексагональной организацией углеродных атомов, имеют диаметр от 1 до 100 нм и длину – от нескольких нанометров до нескольких микрон. Таким образом, УНВ объединяют в себе свойства как частичек, так и волокнистых структур [9].

Без сомнения, в нанообъектах действуют законы, не свойственные макрообъектам. Понимание базовых принципов и особенностей влияния этих структур на живые организмы, оценка возможных рисков их использования – это необходимые условия для их дальнейшего медицинского и биологического использования. Тем не менее научных исследований на такие темы в разы меньше, чем тех, которые описывают все новые и новые потенциальные сферы применения наноматериалов. Учитывая количество известных наноматериалов, постоянное расширение объема их производства и сферы применения, общество должно ориентироваться в степенях риска при работе с ними и разработать действенную систему мероприятий индивидуальной и коллективной безопасности.

Темпы распространения нанопродуктов впечатляют, с таким уровнем инвестиций в эту сферу не удивительно возникновение вопросов о потенциальной токсичности наноматериалов [3,6]. Соответствие масштабов нанообъектов таковым клеточных органелл и их структурных компонентов также вызывает серьезные опасения у токсикологов, поскольку сходство в размерах позволяет синтетическим частицам взаимодействовать (в некоторых случаях и конкурировать) с естественными

структурами в пределах биологических систем [12].

Принимая во внимание основные пути проникновения наночастиц в организм человека и животных (вдыхание, контакт с кожным покровом и со слизистыми оболочками, потребление пищи и воды; экспериментальное введение под кожу, в ЖКТ и кровь), среди основных направлений изучения их биологического воздействия можно выделить изучение легочной токсичности, воздействия на кожу и цитотоксичности. Совсем недавно появилось совершенно новое направление исследования нанотоксичности - выявление эмбриотоксичности наноматериалов [1,4].

Материал и методы. Эксперимент осуществлен на куриных эмбрионах, инкубированных из яиц линии Хай-Лайн. Наноматериалы вводили в виде суспензии, приготовленной на основе декстрана (Rheopolyglucinum). Эта жидкость представляет собой раствор полисахаридов, биосовместима и используется как заменитель плазмы. Материал был разделен на три группы:

I группа – контрольная (КГ). Объектам (n= 31) вводили суспензию биосовместимого декстрана.

II группа – экспериментальная (ЭГ-АНЧ). Объектам (n=34) вводили суспензию алмазных наночастичек. Размеры наночастичек: 7,4 нм – 30 нм.

III группа – экспериментальная (ЭГ-УНВ). Объектам (в количестве 35 шт.) вводили суспензию углеродных нановолокон. Диаметр нановолокон: 10-20 нм.

Использована биологическая модель, разработанная по методике В.П. Терещенко. Наночастицы вводили в желточный мешок на третьи сутки инкубации (термины обусловлены закономерностями развития кровеносной системы). Доза введенных веществ для каждого объекта составляла 0,31 мг в 0,2 мл декстрана. Расчет дозировки был осуществлен согласно принятых в медико-биологической практике расчетов разовой поддерживающей дозы активированного угля - 1 г при весе человека 70 кг, в перерасчете на вес желтка яйца 22 г. Стерилизация материала осуществлялась при t 120°C в течение 60 минут.

Проводилось исследование зародышей на ранних (по 8 сутки включительно), на средних (по 15 сутки включительно) и на поздних (после 17 суток) стадиях инкубации. Для всех групп оценивалось состояние зародыша («живой» или «мертвый» по наличию серд-

цебиения). Проведена статистическая обработка данных. Задействованы комплексные ультраструктурные исследования.

Отобранный для электронно-микроскопического анализа материал измельчали, фиксировали в течение 1-4 часов в растворе, который содержал 2% глутаральдегид на 0,1М какодилатном буфере (рН 7,4), промывали в том же растворе буфера, дополнительно фиксировали в 2% растворе четырехоксида осмия на 0,1М какодилатном буфере (рН 7,4), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, оксиде пропилен и ацетоне, заливали в эпон. На ультрамикротоме УМТП – 6М (Украина) изготавливали полутонкие (1-1,5 мкм) и ультратонкие срезы (50-60 нм). Последние контрастировали уранил-ацетатом и нитратом свинца по Рейнольдсу (1975). Препараты изучали и фотографировали под электронным микроскопом JEM 100 CX (JEON, Япония).

Результаты и их обсуждение. При макроскопическом исследовании у зародышей, которым вводили суспензии УНВ, на ранних стадиях развития отмечались нарушения в кровеносной системе: магистральные сосуды желточной оболочки были обескровлены, среди мелких сосудов наблюдались участки с загустением, четко просматривались сосуды только краевой зоны желточной оболочки. Таким образом, УНВ, в первую очередь, вызывали патологию развития кровеносной системы. Полученные данные при дальнейшем отборе зародышей на других сроках инкубации подтвердили результаты наблюдения. Подавляющее большинство зародышей были мертвыми со значительными нарушениями кровеносной системы. Развитие большинства умерших эмбрионов соответствовало 6-дневному сроку инкубации. Среди нарушений обнаружены имбибиция кровью, значительный лизис тканей зародыша, спад сосудов желточной оболочки. Для умерших эмбрионов были характерны значительные скопления УНВ в желтке. У живых зародышей скопления УНВ в желтке были меньшего размера, чем у умерших, а сами агрегаты УНВ - диффузно рассеяны. Таким образом, возможным объяснением повышения смертности эмбрионов, на наш взгляд, явилась разница концентраций УНВ в организме зародышей. Эмбрионы, которые сразу получили большое количество УНВ, погибли на ранних стадиях. Зародыши, которые выжили, вероятно, смогли ферментативно или благодаря другим механизмам, остановить агрегацию УНВ так, что они попадали в их организм дозированно.

В отличие от УНВ, алмазные наночастицы быстро проходили внезародышевые оболочки - светооптические исследования не выявили их повреждений и накопления в них АНЧ. Таким образом, на ранних стадиях инкубации в ЭГ с введением АНЧ ощутимого влияния исследуемого материала на ход эмбриогенеза не наблюдалось: зародыши имели

признаки и размеры, присущие соответствующим стадиям эмбрионального развития, сосудистая сетка желточного мешка и провизорные органы, в целом, были незатронутыми. На средних сроках инкубации зародышей наблюдались нарушения в провизорных органах - амнион значительно превышал по размерам норму, в амниотической полости накапливалось много жидкости. В сосудах стенки желточного мешка наблюдалось загустение, что свидетельствовало о нарушении всасывания и поставки питательных веществ желтка к зародышу. На поздних сутках инкубации изменения в провизорных органах стали еще более выраженными. Отмечается утолщение амниотической оболочки, в сосудах оболочки желчного пузыря наблюдались загустение и свертывание крови. В целом, для данной ЭГ было характерно постепенное ухудшение состояния зародышей с проявлениями патологии в провизорных органах и самом организме эмбрионов, что позволяет судить о постепенном влиянии АНЧ на развитие зародышей, проявляющемся в уменьшении их размеров и нарушении работы органов.

С целью дополнения вышеописанных морфологических наблюдений, приводятся результаты статистической обработки данных выживаемости зародышей. Низкий процент смертности зародышей в контрольной группе (рис. 1) свидетельствует об оптимальных условиях содержания данной партии яиц на птицефабрике и качественном подборе условий инкубации при проведении эксперимента. Таким образом, была обеспечена автономность влияния исследуемых факторов на процесс эмбриогенеза, что способствует его максимально точной оценке. Продемонстрировано, что все типы введенных наноматериалов значительно увеличили показатели смертности в экспериментальных группах, меньшая смертность наблюдалась в группе, на которую действовали АНЧ.

Характеристика состояния зародышей

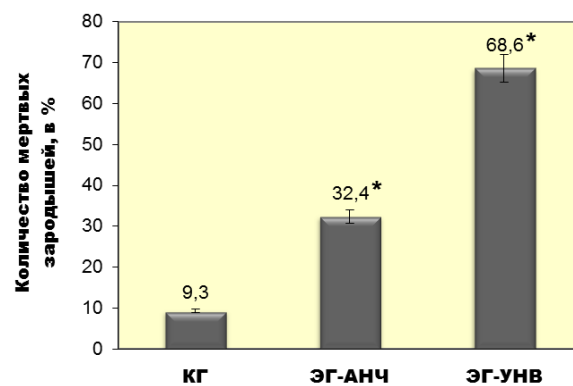


Рис. 1. Характеристика смертности зародышей (на всех стадиях инкубации). Примечание: * - разница между контрольной и экспериментальной группами достоверна при $p \leq 0,05$

Обобщая результаты макроскопических исследований, следует подчеркнуть, что влияние АНЧ со статистически значимой разницей оказалось менее поражающим, чем действие УНВ ($p \leq 0,05$). Однако, результаты данного исследования показывают, что оба вида наноматериалов способны вызывать значительные повреждения тканей и структур, вызывая сублетальные и необратимые морфологические изменения.

Хорошо известен тот факт, что структурные изменения в клетках возникают раньше выраженных клинических проявлений патологического состояния и сохраняются дольше. Соответствие размеров нанообъектов масштабам клеточных органелл и даже их структурных компонентов стало решающим фактором для проведения более детального изучения биологических эффектов, вызванных воздействием наноструктур на развитие куриных эмбрионов.

Результаты исследования показали, что нановолокна уже на начальных этапах попадания в организм зародышей проявляют различную тропность к разным типам клеток. Весьма чувствительными к воздействию нановолокон оказались эндотелиоциты. В их строении документировались значительные трансформации: раздвоение ядер в клетках, что, как известно, является одним из признаков репаративной регенерации эндотелия. Кроме того большинство эндотелиоцитов подверглись десквамации, имели неправильную форму с многочисленными отростками и инвагинациями плазмалеммы. Морфологическая верификация таких эндотелиоцитов осуществлялась с учетом расположения относительно клеток энтодермы, гемопоэтических островков и при наличии остаточных пучков микрофиламентов. Значительные нарушения в морфофункциональной организации наблюдались в клетках энтодермы. Если в КГ они содержали желтковые включения даже на начальных стадиях образования, то в клетках энтодермы в ЭГ-УНВ включений не наблюдалось, ядра были окружены небольшим количеством цитоплазмы. Кроме того, в КГ поверхность плазмалеммы клеток энтодермы, которая контактировала с желтком, имела многочисленные инвагинации, поскольку переработка материала желтка происходила за счет активного эндоцитоза. В ЭГ-УНВ на плазмалемме клеток энтодермы морфологических признаков эндоцитоза не отмечалось. Значительные нарушения наблюдались в процессах гемопоэза. В отличие от КГ образование клеток крови в кровяных островках данной группы проходили с признаками значительной альтерации. Клетки в гемопоэтических островках ЭГ-УНВ были различной формы и размеров, их ядрышки имели морфологические признаки гипертрофии. В цитоплазме клеток наблюдался отек митохондрий и дезорганизация их крист, часто отмечались разрывы плазмалеммы, нередко наблюдаемой патологией было явление ядерного полиморфизма,

контуры ядер имели значительные инвагинации, а во внутреннем содержании ядра наблюдалось значительное увеличение доли гетерохроматина. Изредка встречались фигуры митоза, что указывает на неррерывность процессов пролиферации клеток. Самым распространенным повреждением в данной группе были расширение цистерн гранулярного ЭПР и появление темных включений внутри митохондрий (рис. 2).

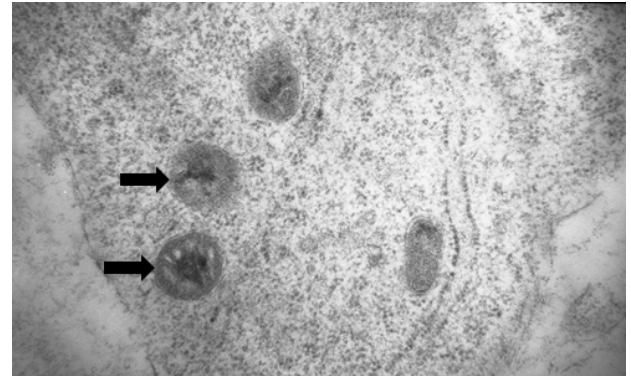


Рис. 2. Отек цитоплазмы и появление темных включений (стрелки) в митохондриях клеток зародышей ЭГ-УНВ при 6-дневном сроке инкубации $\times 36000$

Кроме альтераций в желточном мешке были исследованы и выявлены структурные нарушения в клетках тела зародышей ЭГ-УНВ, что свидетельствует о высокой проникающей способности нановолокон и их распространении в организме. Проведено документирование масштабных дистрофий мембран клеток. В определенных участках тотальное разрушение плазмалеммы приводило к высвобождению в межклеточное пространство цитоплазматических микрофиламентов. В цитоплазме часто наблюдались внутриклеточные разрывы (рис. 3). Такие альтерации встречались только в клетках зародышей данной группы.

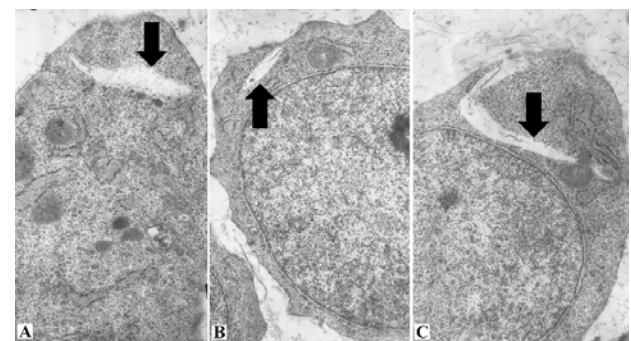


Рис. 3. Внутриклеточные разрывы (стрелки) в клетках зародыша ЭГ-УНВ при 6-дневном сроке инкубации. А, В, С – $\times 3600$

В заключение следует отметить, что ультраструктурные исследования подтверждают разнонаправленность влияния нановолокон, выявленную при макроскопических исследованиях. В исследованных образцах

обнаруживались неповрежденные клетки, в которых документировались сложные процессы тканевой дифференциации (образование миофибрилл) и, одновременно с этим, наблюдались клетки со значительными некротическими изменениями.

Ультраструктурные исследования клеток зародышей ранних сроков инкубации, которым была введена суспензия АНЧ, демонстрировали наличие отеков в их цитоплазме и, что важно, в нуклеоплазме. При этом плазмалема разрушалась, а нуклеолема частично оставалась невредимой. Кроме того, в сосудах зародышевой оболочки были поражены эритроциты - их цитоплазма вакуолизована, клетки эндотелия и близлежащие клетки зародыша имели признаки отека.

Немногочисленные исследования биологического действия АНЧ на клеточном уровне показали отсутствие цитотоксического эффекта этого наноматериала в отношении клеток взрослого организма. Chao J.-I. и соавт. [5] продемонстрировано, что АНЧ нетоксичны для ряда клеток и являются более биосовместимыми, чем сажа, многостенные или одностенные карбоновые нанотрубки. Однако, согласно нашим данным АНЧ имеют выраженный цитотоксический эффект.

В печени кроме процессов альтерации наблюдались заполненные желчью расширенные желчные капилляры и затеки желчи в межтрабекулярных пространствах, что является дополнительным мощным повреждающим фактором. Можно предположить, что значительное поражение печени обусловлено повышением концентрации АНЧ в гепатоцитах при выполнении последними дезинтоксикационной функции и, возможно, выводе наноалмазов из организма с желчью.

Вышеупомянутые ядра клеток стенки желточного мешка не являются единственным проявлением глубокого поражения клеток. Ультраструктурное исследование показало повреждение не только одно-, но и двумембранных органелл. В митохондриях клеток поврежденных органов наблюдался отек, о чем свидетельствуют вакуолизация матрикса и разрушение крист; их остатки видны только у поверхности внутренней мембраны (рис. 4).

Поражение митохондрий позволяет предположить развитие оксидативного стресса, вызванного контактом организма с АНЧ, так как именно в митохондриях находятся ферменты, ответственные за образование и нейтрализацию активных форм кислорода; поэтому при нарушении структуры этих органелл и, соответственно, функционирования, в клетке не могут адекватно происходить процессы окисления с образованием энергии, необходимой для поддержания других метаболических процессов.

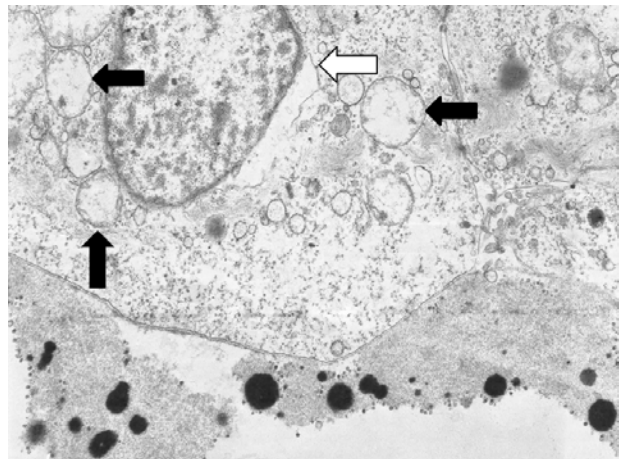


Рис. 4. Расширение перинуклеарного пространства (белая стрелка), вакуолизация митохондрий с кристоллизом (черные стрелки) в эктодерме зародыша ЭГ-АНЧ при 3-дневном сроке инкубации. x4800

Патологическим изменениям подвергались и ядра - хотя на ранних этапах эмбриогенеза нуклеолема не проявляла признаков повреждения, на последующих стадиях развития наблюдалось значительное количество альтераций внутри ядер: отечность ядерного матрикса, расширение перинуклеарного пространства, формирование глыбок гетерохроматина (показатель ослабления синтетической активности клеток зародыша), дисперсия ядрышек (рис. 5).

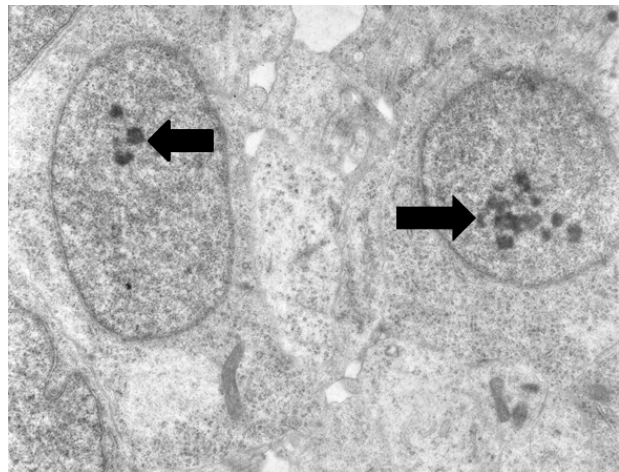


Рис. 5. Дисперсия ядрышек (стрелки) в клетках зародыша ЭГ-АНЧ при 6-дневном сроке инкубации. x4800

Изучение профильной литературы выявило, что долговременные эффекты АНЧ внутри клеток требуют дальнейшего исследования, однако состояние мембран митохондрий и низкий уровень реактивных форм кислорода позволяют предположить, что уже после попадания в клетку АНЧ остаются индифферентными [2].

Последние исследования [7] подтверждают полученные нами результаты - биохимически подтверждено,

что благодаря очень высокой проникающей способности АНЧ поражают ядро, ингибируя пролиферацию, а также провоцируют оксидативный стресс. Исследования на стволовых клетках зародыша мыши [10] показали, что АНЧ активируют белки, ответственные за репарацию ДНК, что позволяет предположить их вредное воздействие на генетический аппарат клетки, процессы ее дифференциации и даже на способность запустить в ней апоптоз.

Таким образом ультраструктурный анализ позволил подтвердить и существенно дополнить имеющиеся в научной литературе данные по биологическим эффектам наноалмазов и нановолокон. Были исследованы особенности тератогенного влияния каждого вида интродуцированных наноматериалов на строение и функции клеток куриных зародышей. Основываясь на показаниях обработанной нами литературы и данных нашего эксперимента, можно предположить, что АНЧ проявили подобную высокую токсичность, так как быстро проникали внутрь тканей и клеток, нарушая их структуру, поражая как одно-, так и двумембранные органеллы. Разрушение митохондрий приводит к оксидативному стрессу, нарушается функционирование ядра, возникают воспалительные процессы, что, в конечном счете, приводит к некрозу. Продемонстрированное при помощи электронно-микроскопического исследования влияние нановолокон на клетки зародышей достаточно многогранно. Реакция различных типов клеток на действие нановолокон неоднозначна. Определенные типы клеток демонстрировали большую устойчивость к повреждающему фактору, сохраняя относительную морфологическую целостность и характерную для них организацию органелл. Другие типы клеток, занимающие центральное положение в ткани (т.е. изолированные от непосредственных источников поступления нановолокон - сосудистого русла и материала желтка) в некоторых случаях оказывались некротизированными.

Вышеизложенные данные свидетельствуют о значительной проникающей способности наноматериалов, выраженной тропности разных классов наноструктур к разным типам клеток. Продемонстрировано, что сходное, на первый взгляд, влияние наноматериалов, например, индукция оксидативного стресса, вызывается специфическими структурными трансформациями. Так, АНЧ вызывают вакуолизацию митохондрий, а УНВ – деформацию их формы и появление темных включений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al Moustafa A.E., Mfoumou E., Roman D.E. Impact of single-walled carbon nanotubes on the embryo: a brief review. *Int J Nanomedicine* 2016; 11: 349-355.
2. Barnard A.S. Diamond standard in diagnostics: nanodia-

mond biolabels make their mark. *Analyst*. 2009; 134(9): 1751-64.

3. Bhattacharya K., Mukherjee S.P., Gallud A. Biological interactions of carbon-based nanomaterials: From coronation to degradation. *Nanomedicine* 2016; 12(2): 333-351.
4. Cela P., Vesela B., Matalova E. et al. Embryonic toxicity of nanoparticles. *Cells Tissues Organs*. 2014; 199(1): 1-23.
5. Chao J.-I., Perevedentseva E., Chung P.-H. et al. Nanometer-Sized Diamond Particle as a Probe for Biolabeling. *Biophys J*. 2007; 93(6): 2199-208.
6. Miles S.E., Sandrini A., Johnson A.R. et al. The toxicological impact of nanoparticles. *Occup. Med. Toxicol*. 2008; 8(3): 201-212.
7. Mytych J., Lewinska A., Bielak-Zmijewska A. et al. anodiamond-mediated impairment of nucleolar activity is accompanied by oxidative stress and DNMT2 upregulation in human cervical carcinoma cells. *Chem Biol Interact*. 2014; 220: 51-63.
8. Shimkunas R.A., Robinson E., Lam R. Nanodiamond-insulin complexes as pH-dependent protein delivery vehicles. *Biomaterials* 2009; 30(29): 5720-28.
9. Tasis D., Tagmatarchis N., Bianco A. et al. Chemistry of carbon nanotubes. *Chem Rev*. 2006; 106: 105-36.
10. Xing Y., Xiong W., Zhu L. DNA Damage in Embryonic Stem Cells Caused by Nanodiamonds. *ACS Nano*. 2011; 5(3): 2376-84.
11. Zhang X., Yin J., Kang C. et al. Biodistribution and toxicity of nanodiamonds in mice after intratracheal instillation. *Toxicol. Lett*. 2010; 198(2): 237-43.
12. Zhao X., Liu R. Recent progress and perspectives on the toxicity of carbon nanotubes at organism, organ, cell, and biomacromolecule levels. *Environ Int*. 2012; 40: 244-255.

SUMMARY

INFLUENCE OF NANODIAMONDS AND CARBON NANOWIRES ON SURVIVAL AND CELLS STRUCTURE IN CHICKEN EMBRYO

Lavrinenko V., Zinabadinova S., Chaikovsky Yu., Sokurenko L., Shobat L.

O.O. Bogomolets National Medical University, Department of Histology and Embryology, Kyiv, Ukraine

Aim - to determine the effect of nanodiamonds and carbon nanowires on the survival and ultrastructure of chicken embryo cells.

The experiment was carried out on chicken embryos, incubated from eggs of Hy-Line breed. Control and two experimental groups were formed (total number of embryos - 100). Diamond nanoparticles and carbon nanowires were administered on day 3 of incubation as a suspension of a biocompatible dextran. Ultrastructural analysis and general study of embryos state were carried out.

The most expressed pathological effects were observed in the group with the introduction of the CNW, which caused visual impairment of embryogenesis that started from the early incubation periods. As for ND we can claim their prolonged impact on the development of embryos, manifested in the gradual deterioration of the embryos condition with the manifestations of the pathology in the provisory organs and the body of embryos. The results of our study demonstrate that both types of nanostructures can cause sublethal and irreversible morphologic changes. Detection of morphological evidence of the impact of nanomaterials at significant distances from the site of administration of nanoparticles shows highly penetrating ability of nanomaterials. The presence of damages specific for each type of nanoparticles shows affinity to various tissues and cellular structures. It is demonstrated that similar, at first glance, impact of nanomaterials, such as the induction of oxidative stress might be caused by specific structural transformations. So, ND cause vacuolization of mitochondria, and the CNW – deformation of their shape and appearance of dark inclusions in them.

Keywords: nanodiamonds, nanowires, chicken embryo, toxicity.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НАНОАЛМАЗОВ И УГЛЕРОДНЫХ НАНОВОЛОКОН НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И УЛЬТРАСТРУКТУРУ КЛЕТОК КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ

Лавриненко В.Е., Зинабадинова С.С.,
Чайковский Ю.Б., Сокурченко Л.М., Шобат Л.Б.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра гистологии и эмбриологии, Киев, Украина

Цель - определить влияние наноалмазов и углеродных нановолокон на выживаемость и ультраструктуру клеток куриных эмбрионов.

Эксперимент осуществлен на куриных эмбрионах (n=100), инкубированных из яиц линии Хай-Лайн. Сформированы контрольная и две экспериментальные группы. Алмазные наночастицы (АНЧ) и углеродные нановолокна (УНВ) вводили на 3 сутки инкубации в виде суспензии биосовместимого декстрана. Проведены ультраструктурный анализ и общие исследования состояния зародышей.

Наиболее выразительные патологические эффекты наблюдались в группе с введением УНВ, которые вызывали видимые нарушения эмбриогенеза, начиная с ранних сроков инкубации. Что касается АНЧ, то следу-

ет судить о пролонгированном их влиянии на развитие зародышей, проявившемся в постепенном ухудшении состояния зародышей с проявлениями патологии в провизорных органах и самом организме эмбрионов. Результаты данного исследования демонстрируют, что оба типа наноструктур способны вызывать сублетальные и необратимые морфологические изменения. Обнаружение морфологических доказательств влияния наноматериалов на значительных расстояниях от места введения наночастиц свидетельствует о их высокой проникающей способности, а наличие специфических повреждений для каждого типа наночастиц – о проявлении тропности к различным тканям и клеточным структурам. Продемонстрировано, что, на первый взгляд, сходное влияние наноматериалов, например, индукция оксидативного стресса, вызывается специфическими структурными трансформациями. Так, АНЧ вызывают вакуолизацию митохондрий, а УНВ – деформацию их формы и появление в них темных включений.

რეზიუმე

ქათმის ემბრიონის სიცოცხლისუნარიანობაზე ნანოალმასების და ნახშირბადის ნანობოჭკოების გავლენა

ვ. ლავრინენკო, ს. ზინაბადინოვა, ი. ჩაიკოვსკი,
ლ. სოკურენკო, ლ. შობატ

ა.ა. ბოგომოლცის სახელობის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჰისტოლოგიისა და ემბრიონოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

მიზანი - ქათმის ემბრიონის უჯრედებზე ნანოალმასების და ნახშირბადის ნანობოჭკოების გავლენის შესწავლა.

ექსპერიმენტი შესრულდა ქათმის ემბრიონებზე, რომლებიც ინკუბირებული იყვნენ Hu-Line ხაზის კვერცხებიდან. ფორმირებულ იქნა საკონტროლო და ორი ექსპერიმენტული ჯგუფი (ემბრიონების საერთო რაოდენობა - 100). ალმასის ნანონაწილაკები და ნახშირბადის ნანობოჭკოები ბიოთავსებადი დექსტრანის სახით შეგვყავდა ინკუბაციიდან მე-3 დღეს. ჩატარებულ იქნა ჩანასახების ულტრასტრუქტურული ანალიზი და მდგომარეობის გამოკვლევა.

ყველაზე მეტად გამოხატული პათოლოგიური ეფექტები შეინიშნებოდა ულტრა-ნანობოჭკოების (CNW) შეყვანილ ჯგუფში, რაც, დაწვებული ინკუბაციის ადრეული ვადებიდან, იწვევდა ემბრიოგენეზში თვალსაჩინო დარღვევებს. ალმასის ნანონაწილაკებისათვის (ND) შეიძლება ვიმსჯელოთ ჩანასახის განვითარებაზე მათი ზემოქმედების გახანგრძლივებაზე, რაც გამოიხატება ჩანასახის

მდგომარეობის თანდათან გაუარესებაში, პროვიზორულ ორგანოებსა და თვით ორგანიზმში პათოლოგიის გამოვლინებით.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ორივე ტიპის ნანოკულტურას შეუძლია გამოიწვიოს სუბ-ლეტალური და შეუქცევადი მორფოლოგიური ცვლილებები. მორფოლოგიური კვლევით დამტკიცებულია ნანომასალების ზემოქმედება ნანონაწილაკების შეყვანის ადგილიდან მიშენელოვნად დაცილებულ

ადგილებში, რაც ასახულებს ნანონაწილაკების მაღალ შეღწევადობას. დემონსტრირებულია, რომ ნანონაწილაკების ერთი შეხედვით მსგავსი ზემოქმედება, მაგალითად ოქსიდატურ სტრესის გამოწვევა, განპირობებულია ტრანსფორმაციის სპეციფიური სტრუქტურებით. ამრიგად, ალმასის ნანონაწილაკები - CNW იწვევენ მიტოქონდრიების ვაკუოლიზაციას, ხოლო ნახშირბადის ბოჭკოვანი ნანონაწილაკები - NW მათი ფორმის დეფორმაციას და მათში ბნელი ჩანარების გაჩენას.

AGE AND SEX CHARACTERISTICS OF MELATONIN-POSITIVE-LABELED CELLS OF THE GASTRIC MUCOSA IN DESYNCHRONOSIS IN RATS

¹Hnatiuk V., ¹Kononenko N., ²Kozub T., ¹Chikitkina V., ¹Galiy L.

¹National University of Pharmacy; ²V.N. Karazin Kharkiv National University; Kharkiv, Ukraine

The study of morphofunctional organization of the diffuse neuroendocrine system is now attracting the attention of researchers. More than 60 types of endocrine cells (APUD cells) composing this system are located in different organs, including the gastrointestinal tract (GIT). Many APUD cells of the gastroenteropancreatic system are located in the stomach, small intestine and pancreas and perform the function of the synthesis and secretion of regulatory polypeptides that have hormonal effects on different activities of the digestive organs. APUD cells of the gastric mucosa (GM) produce different biogenic amines and peptide hormones – motilin, serotonin, enkephaline, substance P, etc... [1,2]. Melatonin occupies a special place among GM regulatory peptides. The main source of the melatonin synthesis is the epiphysis where it is produced from the amino acid tryptophan. This is a process controlled by suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus depending on the intensity of the signal from photoreceptors of the retina. However, in addition to the epiphysis the synthesis of melatonin occurs in the so-called extrapineal sources – retina, placenta, mast cells, lung tissues, etc. [6]. Moreover, more than 400 times of melatonin is produced in GIT. In GIT melatonin is synthesized in enterochromaffin cells that are well available in GM [3-5].

It has been proven that the synthesis of epiphysial melatonin has a circadian nature with the peak of concentration at night (2.00-4.00) with a certain range of the hormone physiological values within 24 hours [6, 7]. Several authors have discussed the presence of the

circannual rhythm of melatonin secretion is accounting for variability of the daylight duration throughout the year, [8,9]; the same has been confirmed in one of our studies [10]. Sleep disorder, prevailing currently in 80-95% of the population [mainly in women (50%) although the frequency in men is also rather high (25%)], leads to desynchronization of physiological biorhythms of epiphysial melatonin secretion, as well as development of desynchronosis [11]. It has been proven that desynchronosis is the cause of changes in the structure of the body tissues and development of visceral diseases [12-14]. Today there are many morphofunctional studies of tissues of different organs under the influence of melatonin deficiency [15-18], including the research of GM [4,19-22]. At the same time there are no works studying directly melatonin-producing cells of GM in human or animals of different gender and age under the conditions of desynchronosis.

The aim of the research was to study the state of melatonin-positive-labeled cells (MPLC) of GM in desynchronosis in rats of different gender and age.

Material and methods. 780 Sections of the pyloric part of GM were studied in rats of both genders at the age of 9, 15 and 20 months corresponding to the human age of 29–30, 43–44, 55–56 years old, respectively. Animals were divided into 12 groups: groups 1 – 6 were the intact control, groups 7 – 12 were the animals kept under the conditions of continuous light for 14 days – desynchronosis [23]. The study was performed by the method of immunohistochemical

staining with the primary antibodies to melatonin (Biorbyt, UK) and the secondary Alexa Fluor 488-conjugated antibodies (Abcam, UK). Nuclei were stained with propidium iodide (Sigma, USA). The fluorescence was observed by means of an Olympus IX-71 fluorescent microscope (Japan) at a wavelength of 488–519 nm for Alexa Fluor, and 617 nm for propidium iodide. Cells in the samples were counted with the following magnification: ocular – 10, field lens – 40. The analyses of sections were performed using an ImageJ 1.48a (NIH) program for analysis and image processing. Cell counting was performed per 1 mm². All interventions and euthanasia of animals were carried out in accordance with the requirements of the Commission on Bioethics of the National University of Pharmacy (NUPh) and “General ethical principles of experiments on animals” in agreement with the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1986) and the first National Bioethics Congress (Kyiv, 2001). The solution of thiopental sodium (Thiopentalum-natrium) was used for euthanasia.

The results obtained were statistically assessed by one-way ANOVA test. The differences were considered significant at $p < 0.05$ [24]. Software such as “Statistica V.8.0” and Excel were used.

Results and their discussion. During the course of the research it was found that MPLC in all experimental groups were mainly located in the basal and middle segments of the tubular glands of GM. They were represented by three types of cells: type 1 – small cells with the diameter of 3.8-7.6 μm located mainly in the basal segment of the gland (Fig. 1), type 2 – large cells with the diameter of 11 to 17 μm without granules in the cytoplasm (Fig. 2) and type 3 – large cells with cytoplasmic granules occupying the basal and medium segment of the gland (Fig. 3).

When calculating the total number of cells in the intact control groups (Table 1), it was found that the amount of MPLC is significantly reduced in both males and females aged 20 months. For males at the age of 20 months the number of cells was 1.42 times lower than that of males at the age of 9 months and 1.68 times lower than that of males at the age of 15 months ($p \leq 0.05$). The number of cells in older females was 1.35 and 1.36 times less, respectively.

However, the number of MPLC in females was significantly higher than in males: at the age of 9 months by 13%, at the age of 20 months – by 17% ($p \leq 0.05$), and it was insignificant at the age of 15 months – by 2% ($p \geq 0.05$).

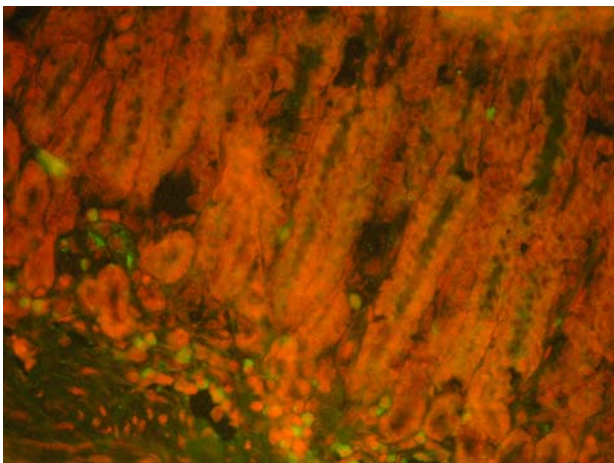


Fig. 1. Type 1 MPLC of the gastric mucosa

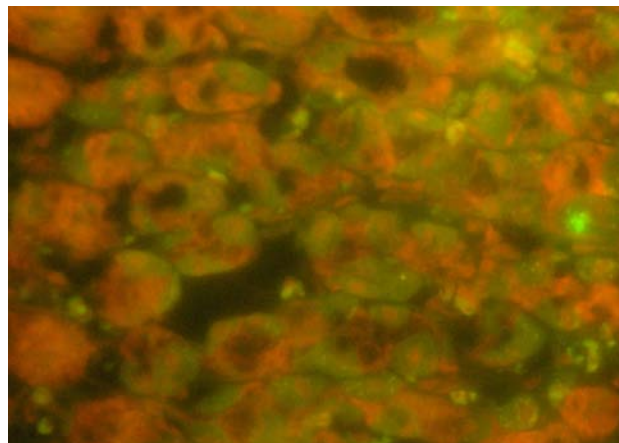


Fig. 2. Type 2 MPLC of the gastric mucosa

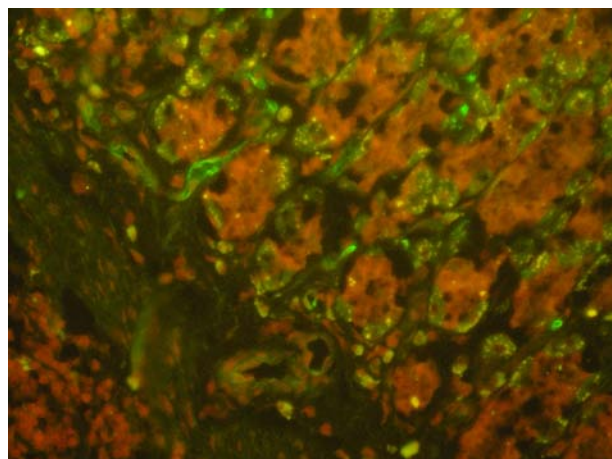


Fig. 3. Type 3 MPLC of the gastric mucosa

Table 1. The number of MPLC per 1 mm² of GM in rats of different age and sex in desynchronization (M±m, pmol/L)

Conditions of the experiment	Age		
	9 months	15 months	20 months
Males			
Intact control	720.8±40.5 n=76	856.3±45.2* n=69	507.6±30.3* [^] / _{n=83}
Desynchronization	508.1±47.3 [^] * n=64	550.2±32.2 [^] * n=106	368.2±25.1* [^] / _{n=56}
Females			
Intact control	828.1±30.6 n=58	835.5±47.7 n=62	613.9±48.0* [^] / _{n=60}
Desynchronization	644.2±33.2 [^] / _{n=52}	640.8±36.3 [^] * n=49	595.9±29.6 [^] / _{n=45}

note: * $p \leq 0.05$ – in relation to rats aged 9 months; [^] $p \leq 0.05$ – in relation to rats aged 15 months; & $p \leq 0.05$ – in relation to the intact control group; # $p \leq 0.05$ – in relation to males; n – the number of sections of the pyloric part of GM

In desynchronization the number of MPCL significantly reduced in almost every age group, with the exception of females at the age of 20 months (Table 1). The number of MPCL in females at the age of 9 and 15 months decreased by 1.3 times; in males aged 9 months and 20 months – by 1.4 times, and in males aged 15 months – by 1.6 times compared to the intact control. The difference in the number of cells in desynchronization among animals of the same age, but different gender was: 9 months – 21% ($p \leq 0.05$), 15 months – 14% ($p \geq 0.05$), 20 months – 38% ($p \leq 0.05$) with the higher level in females. When calculating the percentage of different types of cells, we found differences in indicators in rats of different age and sex both in control and in desynchronization (Table 2).

In the control groups of males and females at the age of 9 and 15 months the cells of types 1 and 2 dominated, whereas in older animals there was redistribution of cells to types 2 and 3. Desynchronization had a varied effect on the state of MPLC in different age and sex groups. In males at the age of 9 and 15 months the number of MPLC of type 1 increased by 46% and 49%, respectively, with decrease of MPLC of types 2 and 3. There were no such changes in

females of these age groups; cells of all three types were presented in almost equal proportions without significant fluctuations (Table 2). There were also differences in the proportion of cells in males and females at the age of 20 months: in males - cells of types 1 and 3 predominated, in females – types 2 and 3. Moreover, there was 34% increase in cells of type 3 in females.

MPLC of the gastric mucosa are considered to be one of the main sources of extrapineal melatonin [2]. Our data indicate that with age there is not only a reduction in the number of pinealocytes of the epiphysis leading to the physiological desynchronization of the elderly [25], but also a decrease of APUD cells that are responsible for the synthesis of extrapineal melatonin. The process of reducing MPLC is typical for rats of both genders at the age of 20 months by 30% in males, and by 26% in females compared to the animals aged 9 months. The presence of significant differences between the number of MPLC in elderly males compared to females – 17% suggests that they have a higher risk of gastrointestinal diseases associated with a deficiency of melatonin, such as peptic ulcer, erosive gastritis [26]. However, according to statistical data older men

Table 2. The number of different types of MPLC (%) in rats of different age and sex in desynchronization

Conditions of the experiment	Age/type of cells (%)								
	9 months			15 months			20 months		
	Type 1	Type 2	Type 3	Type 1	Type 2	Type 3	Type 1	Type 2	Type 3
Males									
Intact control	40	47	13	27	60	13	50	7	43
Desynchronization	86	11	3	76	15	9	41	8	51
Females									
Intact control	51	35	14	39	41	20	40	52	8
Desynchronization	45	30	25	38	44	18	20	34	46

and women are less prone to diseases of the stomach than younger persons [27]. This contradiction is explained by the presence of different types of cells producing melatonin in GM. The increase numbers of large MPLC located in the basal and middle segment of the gastric glands with granules and without granules in the cytoplasm in both males and females is likely to be a compensatory effect with age due to the reduced level of melatonin in aged atrophied pineal gland [25]. Therefore, we can assume that these morphological changes of GM may lead to increase of the synthesis of melatonin in enterochromaffin cells of the stomach and performance of its role as a paracrine signaling molecule for the local coordination of the cellular functions and cell-to-cell linkage under normal and pathological conditions. This increase in the concentration of melatonin in intercellular space and on the surface of GM contributes to its protective antioxidant effects.

Disturbance of physiological biorhythms in desynchronization led to decrease in the number of MPLC in all age groups. Therefore, a more significant decrease occurred in the groups of males aged 9 and 15 months, with decrease in cells of type 3 and increase in cells of type 1. Taking into account the above information concerning the role of large cells in exhibiting the antioxidant, antiradical and other effects of melatonin, our findings may explain the mechanism of gastrointestinal diseases in desynchronization in young men, i.e. such diseases as peptic ulcer, erosive gastritis, gastric cancer, etc...

Conclusions. The immunohistochemical study of the gastric mucosa in rats of different age and gender has determined the following:

- 1) reduction in the number of MPLC in both males and females in desynchronization;
- 2) increased number of MPLC of type 3 in elderly males and females in desynchronization, whereas in young and mature males it decreases, and cells of type 1 predominate.

REFERENCES

1. Zvyagintseva TD, Gamanenko YaK. Morphological-functional features corpulence cells of mucous membrane of stomach in chronics erosions. *Crimean J of Internal Diseases*. 2008; 1 (1): 82-84.
2. Kvetnoy IG, Ingel IE, Kvetnaia TV, et all. Gastrointestinal Melatonin: Cellular identification and biological role. *Neuroendocrinology Letters* 2002; 23: 121-32.
3. Perreau-Lentz S, Kalsbeek A, Garidou ML, et al. Suprachiasmatic control of melatonin in rats: Inhibitory and stimulatory mechanisms. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 221-28.
4. Bubenik GA Gastrointestinal melatonin: localization, function and clinical relevance. *Digestive Diseases and Sciences*. 2002; 47 (10): 2336-48.
5. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and healing of chronic gastric ulcers. *J of Physiology and Pharmacology*. 2006; 57 (5): 51-66.

6. Rapoport SI, Golichenkova VA, editors. Melatonin: theory and practice. Moscow: Medpractika-M; 2009.
7. Anisimov VN. Melatonin role in the body, the use in the clinic. St. Petersburg: Systema; 2007.
8. Anisimov VN. Chronometer life. *Nature* 2007; 7: 3-10.
9. Thrun LA, Moenter SM, Callaghan DO et al. Circannual alterations in the circadian rhythms of melatonin secretion. *J of biological rhythms*. 1995; 10 (1): 42-54.
10. Hnatiuk VV, Kononenko NM. Research of circannual rhythms of synthesis melatonin in blood serum of male rats different ages. *Actual problems of transport medicine*. 2015; 1(3):117-23.
11. Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Aleesi CA Sleep problems in the elderly. *Med Clin North Am*. 2015; Vol. 99, Is. 2: 431-39.
12. Kostenko ED, Malevich TM, Razumov NA. Desynchronization as one of the most important factors in the emergence and development of cerebrovascular disease. 2013; 2: 104-16.
13. Kniazkin IV. The pineal gland and ekstrapineal sources of melatonin in visceral organs in the natural human aging. *Advances in Gerontology*. 2008; 21 (1): 83-85.
14. Jain P, Jain M, Haldar C et al. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *J of Human Reproductive Sciences*. 2013; 6(4): 253-58.
15. Gubina-Vakulik GI, Bondarenko LA, Sotnik NN. Long day and night lighting as a factor in the accelerated aging of the pineal gland. *Advances in Gerontology*. 2007; 20 (1): 92-95.
16. Kniazkin IV. Melatonin, aging and tumors of prostate. *Advances in Gerontology*. 2008; 21(1): 74-79.
17. Anisimov VN, Vinogradova IA. Aging of the female reproductive system and melatonin. St. Petersburg: Systema; 2008.
18. 23. Shurlygina AV, Melnikova EV, Panteleeva NG et al. Influence experimental desynchronization on organs of the immune system in rats WAG and NICAG. *Bull. Exp. and Clin. Med*. 2013; 155 (5): 611-14.
19. Laine L, Takeuchi K, Tamawski A. Gastric mucosal defens and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008; 135: 41-60.
20. Osadchuk MA, Sibiriaev AA, Kireeva NV, Kvetnoj IM. The role of the stomach APUD system in the progression of chronic helicobacter gastritis. *Clinical medicine*. 2013; 91 (5): 42-45.
21. Osadchuk AM, Palushkina MG, Davydkin IL, Kvetnoj IM. The enhancement of the therapy of gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic and immunohistochemical peculiarities of intervention. *Med. Almanach*. 2013; 1 (25): 32-36.
22. Zvyagintseva TD, Gamanenko YaK. The onset of chronic gastric erosions from the point of view of the disorders of functional morphology of EC-cells of the diffuse endocrine system. *Contemporary gastroenterology*. 2011; 1(57): 53-57.

24. Kochetov AG, Liang OV, Masenko VP et al. Methods of statistical processing of medical data: the methodic recommendation for medical residents and graduate students, science workers. Moscow: RKNPK, 2012.
25. Bondarenko LA. Some hormonal mechanisms of accelerated aging at gipopinealizme. Kharkiv, 2015. – P. 14-20.

26. Oparin AA, Shapovalova OE, Dvoyashkina YuI, Lavrova NV. Melatonin and gastrointestinal diseases. Intern. Med. J. 2010; 16 (4): 68-72.
27. Wu HC, Tuo BG, Wu WM et al. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and Helicobacter pylori infection. Digestive diseases and sciences. 2008; 53 (Issue 10): 2650-56.

SUMMARY

AGE AND SEX CHARACTERISTICS OF MELATONIN-POSITIVE-LABELED CELLS OF THE GASTRIC MUCOSA IN DESYNCHRONOSIS IN RATS

¹Hnatiuk V., ¹Kononenko N., ²Kozub T., ¹Chikitkina V., ¹Galiy L.

¹National University of Pharmacy; ²V.N. Karazin Kharkiv National University; Kharkiv, Ukraine

The aim of the research was to study the state of melatonin-positive-labeled cells (MPLC) of GM in desynchronosis in rats of different age and gender. 780 sections of the pyloric part of the gastric mucosa were studied in rats of both genders at the age of 9, 15 and 20 months. Animals were divided into intact control groups and the groups of the animals kept under the conditions of continuous light for 14 days – desynchronosis. The study was performed by the method of immunohistochemical staining with the primary antibodies to melatonin (Biorbyt, UK) and the secondary Alexa Fluor 488-conjugated antibody (Abcam, UK). In the course of the research it was found that MPLC in all experi-

mental groups were mainly located in the basal and middle segments of the tubular glands of gastric mucosa and were represented by three types of cells. In desynchronosis the number of melatonin-positive-labeled cells significantly reduced in almost every age group, with the exception of females at the age of 20 months. Thus in elderly males and females the number of melatonin-positive-labeled cells of type III increases, whereas in young and mature males it decreases, and cells of type I predominate.

Keyword: melatonin, stomach, desynchronosis, age, sex, gender.

РЕЗЮМЕ

ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЛАТОНИН-ПОЛОЖИТЕЛЬНО-МЕЧЕННЫХ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У КРЫС ПРИ ДЕСИНХРОНОЗЕ

¹Гнатюк В.В., ¹Кононенко Н.Н., ²Козуб Т.А., ¹Чикиткина В.В., ¹Галий Л.В.

¹Национальный фармацевтический университет;
²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина; Харьков, Украина

Целью исследования явилось изучение состояния мелатонин-положительно-меченых клеток слизистой оболочки желудка у крыс разного пола и возраста при десинхронозе. Изучено 780 срезов пилорического отдела слизистой оболочки желудка крыс различного пола в возрасте 9, 15 и 20 месяцев. Животные разделены на 2 группы: I группа - интактного контроля и II - животные, которые находились в условиях круглосуточного освещения на протяжении 14 дней – десинхроноз. Исследование выполнено методом иммуногистохимической окраски с первичными антителами к мелатонину (Biorbyt, Великобритания) и вторичными Alexa Fluor 488 конъюгированными антителами (Abcam,

Великобритания). В ходе проведенного исследования установлено, что мелатонин-положительно-меченые клетки во всех экспериментальных группах расположены, преимущественно, в базальных и средних отделах трубчатых желез слизистой оболочки желудка и представлены тремя типами клеток. При десинхронозе количество мелатонин-положительно-меченых клеток достоверно снижается практически во всех возрастных группах, за исключением самок в возрасте 20 мес. При этом у пожилых самцов и самок увеличивается количество мелатонин-положительно-меченых клеток III типа, в то время как у молодых и зрелых самцов их количество уменьшается и преобладают клетки I типа.

რეზიუმე

ვირთაგვების კუჭის ლორწოვანი გარსის მელატონინ-დადებით-მონიშნული უჯრედების ასაკობრივი და სქესობრივი თავისებურებები დესინხრონოზის დროს

¹გ. გნატიუკი, ¹ნ. კონონენკო, ²ტ. კოზუბ, ¹ვ. ჩიკიტინა, ¹ლ. გალი

¹ნაციონალური ფარმაცევტული უნივერსიტეტი; ²გ.ნ. კარაზინის სახელობის ხარკოვის ნაციონალური უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დესინხრონოზის დროს სხვადასხვა სქესის და ასაკის ვირთაგვების კუჭის ლორწოვანი გარსის მელატონინ - დადებით - მონიშნული უჯრედების შესწავლა. შესწავლილია სხვადასხვა სქესის, 9, 15 და 20 თვის ასაკის ვირთაგვების კუჭის ლორწოვანი გარსის პილორული ნაწილის 780 ანათალი. ცხოველები დაყოფილი იყო 2 ჯგუფად: ინტაქტური კონტროლის ჯგუფები და II ჯგუფი - ცხოველები, რომლებიც იმყოფებოდნენ

სადღელამისო განათების პირობებში 14 დღის განმავლობაში - დესინხრონოზი. კვლევა შესრულებულია მელატონინის მიმართ პირველადი ანტისხეულების (Biorbyt, დიდი ბრიტანეთი) და მეორადი Alexa Fluor 488 კონიუგირებული ანტისხეულების (Abcam, დიდი ბრიტანეთი) იმუნოჰისტოქიმიური შედეგების მეთოდით. ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორების მიერ დადგენილია, რომ მელატონინ-დადებით-მონიშნული უჯრედები ყველა ექსპერიმენტულ ჯგუფებში განლაგებულია, უპირატესად, კუჭის ლორწოვანი გარსის მილისებრი ჯირკვლების ბაზალურ და შუა განყოფილებებში და წარმოდგენილია უჯრედების სამი ტიპით. დესინხრონოზის დროს მელატონინ-დადებით-მონიშნული უჯრედების რაოდენობა სარწმუნოდ მცირდება პრაქტიკულად ყველა ასაკობრივ ჯგუფებში, გარდა 20 თვის ასაკის მდებარე ვირთაგვებისა. ამავე დროს, ხანდაზმულ მდებარე და მამრ ვირთაგვებში მატულობს III ტიპის მელატონინ-დადებით-მონიშნული უჯრედების რაოდენობა, ხოლო ახალგაზრდა და მოწიფული მამრ ვირთაგვებში, მათი რაოდენობა მცირდება და ჭარბობს I ტიპის უჯრედები.

BILIARY ATRESIA: CURRENT CONCEPTS AND FUTURE PROSPECTS (REVIEW)

¹Chakhunashvili K., ¹Pavlenishvili I., ²Kakabadze M., ²Kordzaia D., ¹Chakhunashvili D., ¹Kakabadze Z.

¹Tbilisi State Medical University; ²Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The presented review is based on English scientific publications on biliary atresia, issued in 1943-2015 years and found in databases of PubMed and Google Scholar. Multiple review papers have been published on this topic in the past; however, none of them discuss recent advances in bioengineering and the opportunities of their usage in treatment of biliary atresia.

1. Introduction

1.1. Classification and Anatomy

Biliary atresia is an infancy disease, during which one or more extrahepatic bile duct is narrowed or obliterated. It can be congenital or acquired [17]. There are various classifications for biliary atresia, majority of which are based on anatomical site of lesion. French classification by Chardot (1999) identifies 4 different types of biliary atresia [9]: Type 1 – common bile duct is damaged (cystic type); Type 2 – common hepatic duct is damaged; Type 3 – gallbladder, cystic duct, common bile duct are dam-

aged; type 4 – full extrahepatic biliary atresia. Volpert et al. (2001) and Bessho, Bezerra (2011) published Anglo-saxon and Japanese classification, which incorporates following types of biliary atresia: Type I – common bile duct is damaged; Type IIa – common hepatic duct is damaged; Type IIb – common hepatic duct, cystic duct and common bile duct are damaged; Type III – left and right main hepatic ducts, common hepatic duct, cystic duct and common bile duct are damaged.

1.2. Epidemiology

The incidence rate of biliary atresia is very variable throughout the world, for example: in Netherlands 1 case per 20000 live-born, in France 1 case per 19000 live-born, in Japan 1 per 13500 live-born, in Pacific Ocean area 1 case per 2400 liveborn [44,60].

Treatment of biliary atresia still is a major challenge in modern medicine. Without surgical intervention patients

are dying within 2 years after birth due to various complications, such as: acute liver failure, portal hypertension, hemorrhage or infection. In recent decades, early diagnosis, availability of Kasai procedure and opportunity of liver transplantation have significantly increased positive outcome of treatment. However, Lykavieris et al [38] believe, that 80% of patients are still going to need liver transplantation after Kasai procedure.

1.3. Etiology

Etiology of biliary atresia has not fully been studied to this day. Development of biliary atresia is mainly associated with inflammatory processes, which may be caused by infection, viruses (HPV, CMV, EBV and etc) and autoimmune response [3,39]. Other studies conducted by Ho et al. [23] and Bezerra [4] reveal, that pathogenesis of biliary atresia can be associated with all of the following reasons: inflammation, environmental toxins, intrauterine circulatory deficiencies, disturbances of morphogenesis of liver/biliary tract, viral infections. Ohya et al [50] revealed, that mononuclear infiltration, which commonly induces pathological processes in cholangiocytes, may result in bile duct obstruction in any anatomical segment of biliary tract.

1.4. Diagnosis

Carmi et al [7] and Tanano et al [56] reported, that biliary atresia generally manifests in an isolated form, although, in 8-20% of cases it is associated with situs inversus, cardiovascular and urinary system anomalies, polysplenia/asplenia, pre-duodenal portal vein, absence or abnormal position of portal vein.

1.4.1. Antenatal Diagnosis

Taking into account, that timely surgical intervention is pivotal for treatment of biliary atresia, early diagnosis is of a huge importance. Antenatal imaging of a cyst can help us suspect biliary atresia; However, routine test still must be done upon birth for differentiation [22,51].

1.4.2. Clinical Features, Laboratory, Imaging and Invasive Studies

If Kasai procedure is not performed within the first months after birth, the liver damage is so extensive that prognosis of Kasai procedure drastically worsens and only liver transplantation remains as an option [29]. Therefore, success of operation is directly tied to early diagnosis and intervention. Volpert et al [58] reported, that, even though, it is known that late diagnosis directly correlates with bad prognosis, there are other factors that affect outcome, despite the time of intervention; Azarow et al [1] believe, that significant inflammatory process in liver worsens prognosis.

Postnatally, the following triad is common for biliary atresia: jaundice, acholic stools, and hepatomegaly [25]. In early neonatal period, it is impossible to differentiate physiological jaundice from pathological. Persistent

jaundice, which has lasted 2 weeks from birth, is an alert sign and physician should by that time be considering possible cholestasis and total bilirubin and conjugated bilirubin levels should be examined upon birth (Emerick, Whittington) [11]. Conjugated hyperbilirubinemia, which is typical for biliary atresia, is diagnosed, when conjugated bilirubin level is above 2mg/dL and/or is more than 20% of total bilirubin. Ultrasound is considered to be a gold standard of non-invasive imaging of biliary atresia and is performed after 8-12 hours of fasting. In biliary atresia, despite fasting period, gallbladder is deflated, porta hepatis is hyperechogenic or cyst is seen, without signs of gallbladder dilation [33].

MRI is also very accurate in biliary atresia with sensitivity of 100% and specificity of 96%, however, the cost efficiency is the issue [19].

If ultrasound detects gallbladder and biliary atresia formally cannot be excluded, it is suggested, that invasive examination should be done - Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography – ERCP [54].

Kelly, Davenport [29] believe, that as soon as diagnosis of biliary atresia is determined, patient should undergo Kasai procedure. Only in case of late diagnosis or cirrhosis, patient is considered to be candidate for liver transplantation.

1.4.3. Differential Diagnosis

Differential diagnosis, in supposed biliary atresia, includes for diseases which can cause neonatal cholestasis, such as: progressive intrahepatic cholestasis, Alagille syndrome, alpha-1 antitrypsin deficiency and cystic fibrosis (Moyer, 2004). Ultrasound examination may not be sufficient to finalize differential diagnosis, thus, biopsy or cholangiography have to be required [43].

2. Surgical Management of Biliary Atresia

Nowadays, two main methods are used to treat biliary atresia: Kasai procedure (different variations, depending on type of an obstruction) and liver transplantation. As soon as the diagnosis is determined, patient immediately undergoes Kasai procedure; Liver transplantation, however, is indicated if Kasai procedure was unsuccessful (did not affect jaundice) or complications – such as biliary cirrhosis - develop.

2.1. Kasai Hepatportoenterostomy

Kasai procedure (Kasai portoenterostomy) is a palliative surgical intervention restoring bile drainage into gastrointestinal tract in infants having biliary atresia. Intervention involves suturing duodenum to surgically opened porta hepatis with forming roux-en-Y loop [28]. The rationale behind this operation is that unobliterated part of biliary tract must be present in fibrotic porta hepatis, opening of which should restore connection of intrahepatic biliary tree to gastrointestinal tract and restore bile drainage [40].

Clearance of jaundice is the main sign by which efficiency of this procedure is determined. A paper states, that efficiency of Kasai procedure depends on 3 criteria: 1) age during intervention, 2) histology (condition of liver tissue), 3) experience of a surgeon and surgical facility. Therefore, 10 years survival rate in different surgical centers or countries is so variable – 14-61% [29]. However, the most reliable prediction value was shown by histology, which correctly predicted outcome in 27 patients out of 31 (from 17 positive outcome predictions 15 were correct and from 14 negative outcome predictions - 12 were correct). Hence, sensitivity of histological investigation was determined to be 86% and specificity – 88% [1].

2.1.1. Complications of Kasai procedure

Kasai procedure does not fully restore anatomical integrity, because Oddi sphincter is not included in reconstructed system. Portal fibrosis, cirrhosis and portal hypertension is likely to develop, more so if recurrent cholangitis is present. Early post-operative complications include: bile leakage, ascites and cholangitis. Late post-operative complications include: vitamin deficiencies (A, E, K, D), malnutrition, etc [63]. The studies of post-Kasai procedure patients showed, that complications develop in 60.5% of total cases [5].

2.1.1.1. Recurrent Cholangitis

Luo Y and Zheng S [37] revealed, that the main reason for development of cholangitis is the direct connection between intrahepatic biliary tract and gastrointestinal tract, which enables continuous reflux of gastrointestinal tract content, thus, cholangitis is recurrent and requires continuous antibiotic treatment.

2.1.1.2. Portal Hypertension

Portal hypertension is also a frequent complication (approximately 50% of total cases) and it can develop even in case of full jaundice clearance. Venous varicose develop on esophagus, anterior abdominal wall, roux-en-Y loop and in anorectal area [61].

2.1.1.3. Hepatopulmonary Syndrome

Hepatopulmonary syndrome develops as a result of porto-systemic shunts, which themselves resulted from portal hypertension. This is a major complication requires immediate attention, because it is the indication for liver transplantation, despite the fact that liver may be functioning properly [24].

2.1.1.4. Intrahepatic Biliary Cavities

In 20% of patients, after Kasai procedure, huge bile cysts may develop within the liver, even if bile drainage has been perfectly restored. The cause of above-mentioned cysts' development is not completely clear. These cysts often may compress portal vein and/or be infected, which is an indication for immediate cyst drainage [59].

2.1.1.5. Malignancies

Biliary cirrhosis developed after Kasai procedure may be further complicated by malignant liver disease (Hepatocellular carcinoma, hepatoblastoma, cholangiocarcinoma) [6]. Thus, alpha-phetoprotein and ultrasound based screening is mandatory. Since the disease continues to progress and liver is further damaged by various above said reasons, despite Kasai procedure patients with biliary atresia on different stages of their life may require liver transplantation. Unfortunately, only 50% of children will reach 2 years of their life without being a candidate for liver transplantation [5,60].

2.2. Modifications of Kasai Procedure

2.2.1. Technical Variations of Kasai Procedure

Kasai portoenterostomy is always considered to be the correct choice of treatment in any case of biliary atresia. However, there are multiple variations, which can be chosen depending on anatomic form. If biliary atresia is of Type I of Kasai classification, enteroanostomoses with cyst-like gallbladder or hepatic duct should be performed [60]. If gallbladder, cystic duct and common bile duct are not damaged, hepatoportocholecystostomy can be performed, avoiding direct connection between porta hepatis and gastrointestinal tract. Although this operation decreases risk of cholangitis, risk of biliary peritonitis is elevated [27,60].

2.2.2. Wide dissection

Since gold standard of performing Kasai procedure has not been set, it is still being modified. One of the established modifications is a wide dissection. Wildhaber (2012) reported, that the rationale behind this technique is to extensively dissect bile duct remnant and expose as many bile ductules as possible to achieve quickest jaundice clearance. Several variations have been developed to improve approach to the porta hepatis, such as: dividing venous ligament, isolating portal vein, etc. [8,60].

2.2.3. Antireflux Valve

Donor organ shortage throughout the world, difficulty of liver transplantation and its complications encourage scientists in various countries to improve Kasai procedure with various modifications [21, 32]. Number of surgeons try to develop the method, which can decrease reflux of gastrointestinal content into biliary tract by creating an“antireflux valve” based on demucosation and invagination of 4.5-5 cm of roux-en-Y loop before hepatoportoenterostomy completed [46]. Saeki et al [52] reported the great success of this method. They showed that over 32 month of follow-up cholangitis did not occur in 18 patients from 23. Although, the prospective study showed, that cholangitis occurrence rate and its duration werenot different between control (normal Kasai procedure) and study (antireflux valve) groups [49].

2.2.4. Enteric Conduit

The most used recent enteric conduit technique is ileocolic conduit by Endo M., et al [12]. The rationale behind the technique is to use distal ileum and, most importantly,

ileocecal valve, which helped control bile drainage and prevent recurrent cholangitis. The study claims, that, although, occurrence of cholangitis was decreased by 22.4%, compared to normal Kasai procedure, 60.9% of cases still complicated by cholangitis.

2.2.5. Laparoscopy

Despite the fact, that laparoscopically Kasai procedure has been performed in dozens of patients, it was quickly dismissed as an option, since the technique did not yield any benefit and resulted in reduction of survival rate with native liver [57].

2.3. Liver Transplantation

For patients with biliary atresia, in the most cases, liver transplantation is a secondary procedure; It is performed after Kasai Procedure was either unsuccessful or complications developed. Although, there are cases, when diagnosis is late and liver cirrhosis is so extensive, that Kasai procedure would not yield positive result and, in such cases, liver transplantation remains as the only reasonable option [38].

2.3.1. Complications and Survival Rate after Liver Transplantation

The main complication of liver transplantation is caused by technical surgical mistakes (64%). However, the frequency of these mistakes decreases along with gained experience; Other complications include: Stricture of bile duct, bile duct sludge, infection etc. represent

There are different data regarding 5 year survival rate after liver transplantation., Li et al. stated 76.9% [34]. while another team describes 5 cases of liver transplantation due to biliary atresia with 100% 5 year survival rate. However, 10 year survival rate, , did not reach 100% as one patient, who was in list for second (repeated) liver transplantation, died because of chronic rejection after 9.5 years of the initial transplantation [53].

2.3.2. Bile Duct Bioengineering

Nowadays, huge attention is paid to rapidly growing field of organ and tissue bioengineering. A lot of tissues such as skin, tendons, cartilage, bone, trachea, and blood vessels have already been bioengineered [2,10,13,14,35,62].

The main strategy of tissue bioengineering is acquisition/cultivation of autologous or donor cells; manufacturing biocompatible scaffolds from various biologic, synthetic and biosynthetic materials for these cells; seeding of the cells into respective matrix and placement of the complex into bioreactor; transplantation of the complex into recipient [48,30].

The requirements for matrix are quite high. It must be harmless to the host body, fully replaceable by new tissue, enhance survivability and development into specific tissue of seeded cells. The matrix material must also be a biodegradable material, which does not leave any toxic residue in the host organism [48].

Our previous studies (Kakabadze et al, 2015) have shown, that decellularized human placenta and cattle placental tissue can be a good scaffold for tissue and organ bioengineering, i.e.: for creation of bile duct in vitro and its transplantation [26]. Struecker et al (2015) reported, that the most of studies regarding reconstruction of tubular structures have been done on urethral reconstruction, however, up until now, only scaffold or scaffolds with seeded cells has been used in clinical trials. Systemic review of those studies prove, that in vitro cell cultivation protocols are still being in developmental stage and that clear advantage is given to biologic material as an extracellular matrix, as they already present superficial proteins typical for extracellular matrix [55].

Therefore, the best results have been achieved by using decellularized cadaveric tissues as extracellular matrix [55]. Several experiments testing the bioengineered samples with synthetic extracellular matrix have been conducted in animals (Miyazawa et al., 2005) [42]. However, further investigations are of great importance.

3. Conclusion

Restoring anatomical integrity and function of the sphincter of Oddi is essential in biliary tract reconstruction. Unfortunately, Kasai procedure cannot reintegrate sphincter of Oddi in regulation of bile flow. Similar problems arise in patients with iatrogenic bile duct injury, strictures, malignant or benign tumors, needing reconstructive interventions in dependent on the location and extension of the stricture/blockage.

In the cases of total and subtotal extrahepatic bile duct strictures, up until today, the most commonly employed surgical procedure to bypass the stricture is Roux-en-Y choledocho- or hepatico-jejunostomy [45]. However, surgical interventions are not preserving the sphincter of Oddi, which is a barrier for the reflux of intestinal content [15].

Hakamada et al (1995) reported, that permanent reflux of intestinal content into the biliary tree is a cause of recurrent cholangitis and change in biliary epithelium that, according to various authors, is a predisposing factor for cholangiocarcinoma. Several other methods for solving these problems, such as autologous conduits like jejunum, appendix, artery, vein, split thickness skin grafts, ureter, fascia, porcine small intestinal submucosa, synthetic materials – tantalum mesh, polyvinyl sponge, polytetrafluoroethylene, Teflon and Dacron have proven to be unsuccessful [16,18,20,31,36,41]. The failure has been associated with cicatrization and recurrent strictures that develop in biological grafts, while synthetic and biosynthetic grafts have failed because of varying degrees of cholangitis, encrustation of biliary crystals, and stricture formation [20,47].

Surgical treatment of biliary atresia with Kasai procedure and its modifications in most cases lead to progression of inflammatory process, development of chronic cholangitis, portal hypertension, biliary tract scarring, intrahepatic cysts

and tumors. Therefore, after biliodigestive anastomosis, bile flow regulation is lost (due to absence of sphincter of Oddi). Present advances of tissue bioengineering may assist the creation of bile duct equivalents, which could be used in the future in reconstruction surgery of biliary atresia.

REFERENCES

1. Azarow K.S., Phillips M.J., Sandler A.D., Hagerstrand I., Superina R.A. Biliary atresia: should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg.* 1997; 32(2):168-72.
2. Baiguera S., Jungebluth P., Bums A. et al. Tissue engineered human tracheas for in vivo implantation. *Biomaterials.* 2010; 31(34): 8931-8938.
3. Bessho K., Bezerra J.A. Biliary atresia: Will blocking inflammation tame the disease? *Annu Rev Med.* 2011; 62: 171-185.
4. Bezerra J.A. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43 Suppl 1():S23-9.
5. Bijl E.J., Bharwani K.D., Houwen R.H., Man R.A. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review. *Neth J Med.* 2013; 71(4):170-3.
6. Brunati A., Feruzi Z., Soka E., Smets F., Fervaille C., Gossaye S., Clapuyt P., Goyet J., Reding R. Early occurrence of hepatocellular carcinoma in biliary atresia treated by liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2007; 11(1):117-9.
7. Carmi R., Magee C.A., Neill C.A., Karrer F.M. Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. *Am J Med Genet.* 1993; 45(6):683-93.
8. Carceller A., Blanchard H., Alvarez F., St-Vil D., Bensoussan A.L., Di Lorenzo M. Past and future of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2000; 35(5):717-20.
9. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1: 28.
10. Conklin B.S., Richter E.R., Kreutziger K.L., Zhong D.S., Chen C. Development and evaluation of a novel decellularized vascular xenograft. *Med Eng Phys.* 2002; 24:173-83.
11. Emerick K.M., Whittington P.F. Neonatal liver disease. *Pediatric Annals.* 2006; 35(4):280-286.
12. Endo M., Watanabe K., Hirabayashi T., Ikawa H., Yokoyama J., Kitajima M. Outcomes of ileocolic conduit for biliary drainage in infants with biliary atresia; comparison with Roux-Y type reconstruction. *J Pediatr Surg.* 1995;30(5):700-4.
13. Fröhlich M., Grayson W.L., Marolt D., Gimble J.M., Kregar-Velikonja N., Vunjak-Novakovic G. Bone grafts engineered from human adipose-derived stem cells in perfusion bioreactor culture. *TissueEng Part A.* 2010;16(1):179-89.
14. Full, S.M., Delman, C., Gluck, J.M., Abdmaulen, R., Shemin, R.J., Heydarkhan-Hagvall, S. Effect of fiber orientation of collagen-based electrospun meshes on human fibroblasts for ligament tissue engineering applications. *J*

15. Gong J.Q., Ren J.D., Tian F.Z., Jiang R., Tang L.J., Pang Y. Management of patients with sphincter of Oddi dysfunction based on a new classification. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(3):385-90.
16. Gulati S.M., Iyengar B., Thusoo T.K., Pan Dey K.K. Use of Dacron velour in choledochoplasty. An experimental study. *Am Surg.* 1983; 49:440-5.
17. Haber B.A., Erlichman J., Loomes K.M. Recent advances in biliary atresia: prospects for novel therapies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008; 17(12):1911-24.
18. Hakamada K., Sasaki M., Endoh M., Itoh T., Morita T., Konn M. Late development of bile duct cancer after sphincteroplasty: A 10- to 22-year follow-up study. *Surgery* 1995; 121:488-492.
19. Han S.J., Kim M.J., Han A., Chung K.S., Yoon C.S., Kim D., Hwang E.H. Magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2002; 37(4):599-604.
20. Hartung H., Kirchner R., Baba N., Waldmann D., Strecker E.P. Histological, laboratory, and X-ray findings after repair of the common bile duct with a Teflon graft. *World J Surg.* 1978; 2:639-42.
21. Hashimoto T., Otobe Y., Shimizu Y., Suzuki T., Nakamura T., Hayashi S., Matsuo Y., Sato M., Manabe T. A modification of hepatic portoenterostomy (Kasai operation) for biliary atresia. *J Am Coll Surg.* 1997; 185(6):548-53.
22. Hinds R., Davenport M., Mieli-Vergani G., Hadzić N. Antenatal presentation of biliary atresia. *J Pediatr.* 2004; 144(1):43-6.
23. Ho C.W., Shioda K., Shirasaki K., Takahashi S., Tokimatsu S., Maeda K. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 1993; 16(1):53-60.
24. Ikeda S., Sera Y., Uchino S., Yamamoto H., Strong R.W., Lynch S.V., Ong T.H., Kawamoto S. Resolution of cirrhosis-related pulmonary shunting in two children with a transplanted liver. *Transpl Int.* 1996; 9(6):596-9.
25. Kahn E. Biliary atresia revisited. *Pediatr Dev Pathol.* 2015; 7(2):109-24.
26. Kakabadze, A., Kakabadze, Z. Prospect of using decellularized human placenta and cow placentome for creation of new organs: targeting the liver (part I: anatomic study). *Transplant Proc.* 2015; 47(4):1222-7.
27. Karrer F.M., Lilly J.R., Stewart B.A., Hall R.J. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg.* 1990; 25(10):1076-80; discussion 1081.
28. Kasai M., Suzuki S. A new operation for, 'non-correctable' biliary atresia: hepatic portoenterostomy. *Shuiyutsu.* 1959; 13:733-739.
29. Kelly D.A., Davenport M. Current management of biliary atresia *Arch Dis Child.* 2007; 92(12): 1132-1135.
30. Kinstlinger I.S., Miller J.S. 3D-printed fluidic networks as vasculature for engineered tissue. *Lab Chip.* 2016.
31. Kirby C.K., Gitts W.T. Reconstruction of the bile ducts with an isolated segment of jejunum: an experimental study. *Arch Surg.* 1950; 61:462-8.

32. Kobayashi H., Yamataka A., Urao M., Okazaki T., Yanai T., Koga H., Lane G.J., Miyano T. Innovative modification of the hepatic portoenterostomy. Our experience of treating biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2006; 41(5):e19-22.
33. Li S.X., Zhang Y., Sun M., Shi B., Xu Z.Y., Huang Y., Mao Z.Q. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: a retrospective analysis of 20 patients. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(22):3579-82.
34. Li Q.G., Wan P., Zhang J.J., Chen Q.M., Chen X.S., Han L.Z., Xia Q. Liver transplantation for biliary atresia: A single-center study from mainland China. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(32):9638-47.
35. Llames S., García E., Otero Hernández J., Meana A. Tissue bioengineering and artificial organs. *AdvExp Med Biol.* 2012; 741:314-36.
36. Lorenzana-Bautista I., Flores-Plascencia A., Barrios-Pineda F.J., Alderete-Vázquez G., Sánchez-Valdivieso E.A. Bile duct lesions repaired with peritoneal tube grafts. *Cir Cir.* 2013; 81(5):373-82.
37. Luo Y., Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr.* 2008; 4(1):14-9.
38. Lykavieris P., Chardot C., Sokhn M., Gauthier F., Valayer J., Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology.* 2005; 41(2):366-71.
39. Mack C.L. The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. *Seminars in Liver Disease* 2007; 27(3): 233-42.
40. McKiernan P.J., Baker A.J., Kelly D.A. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000; 355(9197):25-9.
41. Mendelowitz D.S., Beal J.M. Expanded polytetrafluoroethylene in reconstruction of the canine biliary system. *Am J Surg.* 1982; 143:221-4.
42. Miyazawa M., Torii T., Toshimitsu Y., Okada K., Koyama I., Ikada Y. A tissue-engineered artificial bile duct grown to resemble the native bile duct. *Am J Transplant.* 2005; 5(6):1541-7.
43. Moreira R.K., Cabral R., Cowles R.A., Lobritto S.J. Biliary atresia: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136(7):746-60.
44. Moyer V., Freese D.K., Whittington P.F., Olson A.D., Brewer F., Colletti R.B. et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39(2):115-28.
45. Murr M.M., Gigot J.F., Nagorney D.M., Harmsen W.S., Ilstrup D.M., Farnell M.B. Long-term results of biliary reconstruction after laparoscopic bile duct injuries. *Arch Surg.* 1999; 134: 604-10.
46. Nakajo T., Hashizume K., Saeki M., Tsuchida Y. Intussusception-type antireflux valve in the Roux-en-Y loop to prevent ascending cholangitis after hepatic portojejunostomy. *J Pediatr Surg.* 1990; 25(3):311-4.
47. Nakashima S., Nakamura T., Miyagawa K., Yoshikawa T., Kin S., Kuriu Y. et al. In situ tissue engineering of the bile duct using polypropylene mesh-collagen tubes. *Int J Artif Organs.* 2007; 30(1):75-8.
48. Nooeaid, P., Salih, V., Beier, J.P., Boccaccinia, A.R. Osteochondral tissue engineering: scaffolds, stem cells and applications. *J Cell Mol Med.* 2012; 16(10): 2247-2270.
49. Ogasawara Y., Yamataka A., Tsukamoto K., Okada Y., Lane G.J., Kobayashi H., Miyano T. The intussusception antireflux valve is ineffective for preventing cholangitis in biliary atresia: a prospective study. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(12):1826-9.
50. Ohya T., Fujimoto T., Shimomura H., Miyano T. Degeneration of intrahepatic bile duct with lymphocyte infiltration into biliary epithelial cells in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1995; 30:515-8.
51. Redkar R., Davenport M., Howard E.R. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg.* 1998; 33(5):700-4.
52. Saeki M., Nakano M., Hagane K., Shimizu K. Effectiveness of an intussusceptive antireflux valve to prevent ascending cholangitis after hepatic portojejunostomy in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1991; 26(7):800-3.
53. Segura-Sampedro, J.J., Bernal-Bellido, C., Marín-Gómez, L.M. et al. Outcomes of Liver Transplantation During Adulthood After Kasai Portoenterostomy Due to Biliary Atresia. *Transplant Proc.* 2015; 47(9):2643-4.
54. Shteyer E., Wengrower D., Benuri-Silbiger I. et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2012; 55(2):142-145.
55. Struecker, B., Hillebrandt, K.H., Raschzok, N., Jöhrens, K., Butter, A., Tang, P., et al. Implantation of a Tissue-Engineered Neo-Bile Duct in Domestic Pigs. *EurSurg Res.* 2015; 56(1-2):61-75.
56. Tanano H., Hasegawa T., Kawahara H., Sasaki T., Okada A. Biliary atresia associated with congenital structural anomalies. *J Pediatr Surg.* 1999; 34(11):1687-90.
57. Ure B.M., Kuebler J.F., Schukfeh N., Engelmann C., Dingemann J., Petersen C. Survival with the native liver after laparoscopic versus conventional kasaiportoenterostomy in infants with biliary atresia: a prospective trial. *Ann Surg.* 2011; 253(4):826-30.
58. Volpert D., White F., Finegold M.J., Molleston J., Debaun M., Perlmutter D.H. Outcome of early hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; 32(3):265-9.
59. Watanabe M., Hori T., Kaneko M., Komuro H., Hirai M., Inoue S., Urita Y., Hoshino N. Intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia who have had a Kasai operation. *J Pediatr Surg.* 2007; 42(7):1185-9.
60. Wildhaber B.E. Biliary atresia: 50 years after the first kasai. *ISRN Surgery* 2012; Article ID 132089.
61. Wildhaber B.E., Coran A.G., Drongowski R.A., Hirschl R.B., Geiger J.D., Lelli J.L., Teitelbaum D.H. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(10):1480-5.
62. Wu L., Post J.N., Karperien M. Engineering cartilage

tissue by pellet coculture of chondrocytes and mesenchymal stromal cells. *Methods Mol Biol.* 2015; 1226:31-41. 63. Wu E.T., Chen H.L., Ni Y.H., Lee P.I., Hsu H.Y., Lai H.S., Chang M.H. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome. *Pediatr. Surg Int.* 2001; 17(5-6):390-5.

SUMMARY

BILIARY ATRESIA: CURRENT CONCEPTS AND FUTURE PROSPECTS (REVIEW)

¹Chakhunashvili K., ¹Pavlenishvili I., ²Kakabadze M., ²Kordzaia D., ¹Chakhunashvili D., ¹Kakabadze Z.

¹Tbilisi State Medical University; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Treatment of biliary atresia is a major challenge in pediatric surgery. Early diagnosis and availability of Kasai procedure with its modern modifications improve outcome of biliary atresia treatment. But Kasai procedure does not fully restore anatomical integrity of biliary tract, because Oddi sphincter is not included in reconstructed system. Constant reflux of intestinal content into the biliary tree is a cause of recurrent cholangitis and change in biliary epithelium that, which is a predisposing factor for cholangiocarcinoma. Various methods have been developed to improve Kasai procedure and prevent the reflux (anti-reflux valve, different enteric conduits, etc.). Many authors used biological grafts made from artery, vein, appendix, urether as well as synthetic materials to restore hepaticocholedochus. Although, neither of these methods were implemented in clinical practice. Nowadays, huge attention is paid to organ and tissue bioengineering. Present advances of tissue bioengineering may assist to create bile duct equivalent, which can be used to restore biliary tract in patients with biliary atresia.

Keywords: Biliary atresia, Kasai procedure, Bile duct Bioengineering.

РЕЗЮМЕ

АТРЕЗИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РЕШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Чахунашвили К.Г., ¹Павленишвили И.В., ²Какабадзе М.Ш., ²Кордзаия Д.Д., ¹Чахунашвили Д.К., ¹Какабадзе З.Ш.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Лечение атрезии желчных протоков является одной из нерешенных проблем в детской хирургии. Методы

ранней диагностики, наличие процедуры Касаи и ее модификации значительно улучшили лечение билиарной атрезии. Однако, билио-дигестивные анастомозы не могут восстановить анатомическую целостность общего желчного протока, так как сфинктер Одди не включен в систему реконструкции желчеоттока. В таких случаях постоянный рефлюкс кишечного содержимого в желчные протоки приводит к развитию холангита и изменению билиарного эпителия, который, в свою очередь является фактором, предрасполагающим к формированию холангиокарциномы. Для предотвращения рефлюкса кишечного содержимого в желчные протоки после проведения билио-дигестивных соустьев по поводу атрезии желчных протоков, предложено множество хирургических методов, включая создание антирефлюксных клапанов. К сожалению эти методы не оправдывают возлагаемых на них надежд. Для восстановления анатомической целостности общего желчного протока предложены различные ауто-, алло- и ксенотрансплантаты, изготовленные из артерий, вен, сегментов тонкой кишки, аппендикса, а также протезы из синтетических материалов.

Использование современных методов биоинженерии создало возможность выращивания *in vitro* органов и тканей с последующей их трансплантацией в организм реципиента. Эти методы могут быть использованы для выращивания общего желчного протока с последующей коррекцией желчных путей у больных билиарной атрезией.

რეზიუმე

ნაღვლის გზების ატრეზია: პრობლემის თანამედროვე მდგომარეობა და მისი გადაწყვეტის პერსპექტივები (ლიტერატურის მიმოხილვა)

¹კ. ჩახუნაშვილი, ¹ი. ფაველენიშვილი, ²მ. კაკაბაძე, ²დ. კორძაია, ¹დ. ჩახუნაშვილი, ¹ზ. კაკაბაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ივანე ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ნაღვლის გზების ატრეზია დღევანდელი ქირურგიის ერთ-ერთი გადაუჭრელი პრობლემაა.

ადრეული დიაგნოსტიკის, კასაის პროცედურის და მისი მოდიფიკაციების ჩატარების შესაძლებლობამ, საკმაოდ გააუმჯობესა ბილიარული ატრეზიის მკურნალობის ხარისხი. თუმცა, ბილიოდუგესტიური ანასტომოზები ვერ უზრუნველყოფენ ნაღვლის საერთო სადინარის ანატომიური მთლიანობის აღდგენას, რამეთუ რეკონსტრუქციისას ოდის სფინქტერი არ არის ჩართული სისტემაში. ასეთ შემთხვევაში, ხშირია ნაწლავთა შიგთავის რეფლუქსი ნაღვლის გზებში, რაც

იწვევს ქოლანგიტის განვითარებას, ბილიარული ეპითელიუმის ცვლილებებს და, თავის მხრივ, არის ქოლანგიოკარცინომის განვითარების ერთ-ერთი ფაქტორი. ბილიარული ატრეზიის ოპერაციული მკურნალობის შემდგომი რეფლუქსის თავიდან აცილების მიზნით, შემუშავებულია არაერთი მეთოდი, რომელიც მოიცავს ანტირეფლუქსური სარქველების შექმნას. სამწუხაროდ, ეს მეთოდები ვერ ამართლებენ მათზე დამყარებულ იმედებს. საერთო ნაღვლის გზების ანატომიური მთლიანობის აღსადგენად შემოთავაზებულია სხვადასხვა, როგორც ავტო-, ალო- და ქსენოტრანსპლანტანტები, დამზადებული არტერიების, ვენების, ნაწლავის სეგმენტისა და აპენდიქსისგან, ასევე

სინთეზური მასალები. სამწუხაროდ, ეს მეთოდები ჯერჯერობით ფართოდ ვერ დაინერგა კლინიკურ პრაქტიკაში.

სადღეისოდ დიდი ყურადღება ეთმობა ორგანოთა და ქსოვილთა ბიოინჟინერიას. თანამედროვე ბიოინჟინერიის მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელია *in vitro* ორგანოების და ქსოვილების გამოზრდა და მათი შემდგომი გადანერგვა რეციპიენტის ორგანიზმში. ეს მეთოდები შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას ნაღვლის საერთო სადინარის "გამოსაზრდელად", რათა მისი მეშვეობით ბილიარული ატრეზიის პირობებში მოხდეს ნაღვლის გზების მთლიანობის აღდგენა.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ РУКОВОДИТЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ОБУЧЕНИИ

Калматаева Ж.А., Калиева Д.А.

Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

В период институциональных и рыночных преобразований в системе здравоохранения и социального развития в Республике Казахстан, возрастает роль и значение подготовки и переподготовки руководителей, способных воспринимать рыночный характер нововведений, творчески подходить к их осуществлению, максимально использовать имеющиеся рычаги управления для повышения эффективности и результативности деятельности руководимых организаций здравоохранения [1-3].

В настоящее время в системе последипломного образования медицинского персонала в целом и руководителей, в частности, действуют рыночные отношения между организациями здравоохранения, с одной стороны, и медицинскими образовательными учреждениями, с другой. Эти отношения регулируются договором и соответствующей оплатой за оказываемые образовательные услуги.

Однако, как показывает практика, потребность в обучении руководителей организаций здравоохранения в регионах страны определяется неполно, а образовательные медицинские организации, не располагая этими достоверными сведениями, не могут формировать объем, сроки, структуру и программу обучения; в течение учебного года равномерно рас-

пределять циклы и курсы обучения, а также нагрузки на преподавателей [4-8].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучить потребности руководителей лечебных учреждений по вопросам повышения знаний в области управления и, на основании анализа выявленных потребностей, разработать методические подходы к их подготовке и переподготовке.

Материал и методы. С этой целью изучались отчетные формы региональных органов здравоохранения о медицинских кадрах. Данные заимствованы из статистической формы здравоохранения 47.

На первом этапе проведенного исследования изучались тренды, происходящие в численности основных организаций здравоохранения в Республике Казахстан, в частности, численность амбулаторно-поликлинических и больничных организаций, а также их руководителей. Для сравнительной характеристики изменений, происходящих в численности организаций здравоохранения в стране, принят пятилетний интервал (2010-2015 гг.). Полученные результаты обрабатывались статистически.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования вышеперечисленных вопросов представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1. Численность амбулаторно-поликлинических организаций в Республике Казахстан в 2010-2015 гг.

Юридический статус амбулаторно-поликлинических организаций	2010 г.	2015 г.	% к 2010 г.
Государственные амбулаторно-поликлинические организации всего:	3248	3108	95,7
в том числе, сельские	1537	1486	96,7
Частные амбулаторно-поликлинические организации всего:	806	929	115,3
в том числе, сельские	54	63	116,7
Амбулаторно-поликлинические организации всего:	4054	4137	102,0
в том числе, сельские	1591	1549	97,4

Таблица 2. Численность руководителей амбулаторно-поликлинических организаций в Республике Казахстан в 2010-2015 гг.

Численность амбулаторно-поликлинических организаций	2010 г.	2015 г.	% к 2010 г.
В государственных амбулаторно-поликлинических организациях всего:	5846	5595	95,7
в том числе, сельские	1844	1783	96,7
В частных амбулаторно-поликлинических организациях всего:	1048	1208	115,2
в том числе, сельские	54	63	116,0
Амбулаторно-поликлинические организации всего:	6894	6803	98,7
в том числе, сельские	1898	1846	97,3

Таблица 3. Численность больничных организаций в Республике Казахстан в 2010-2015 гг.

Юридический статус больничных организаций	2010 г.	2015 г.	% к 2010 г.
Государственные больничные организации всего:	912	883	96,8
в том числе, сельские	325	296	91,1
Частные больничные организации всего:	116	134	115,5
в том числе, сельские	-	-	-
Больничные организации всего:	1028	1017	98,9
в том числе, сельские	325	296	91,1

Проведенные исследования показали, что в течение 2010-2015 гг. в общей численности амбулаторно-поликлинических организаций, в том числе сельских, статистически достоверных изменений не происходило (таблица 1). При этом, их общая численность в стране увеличилась на 2,0%, а сельских, наоборот, уменьшилась на 2,6%.

Однако, в структуре амбулаторно-поликлинических организаций, распределенных по юридическому статусу, выявлялись более выраженные тренды (таблица 1). Установлено, что общая численность государственных амбулаторно-поликлинических организаций в течение изучаемого периода уменьшилась на 4,3%; сельских – на 3,3%, а численность частных амбулаторно-поликлинических организаций заметно увеличилась (на 15,3%) с 806 в 2010 до 929 в 2015 году (таблица 1).

II этап исследования посвящен изучению численности руководителей, работающих в амбулаторно-поликлинических организациях страны (таблица 2).

Показано, что в численности руководителей амбулаторно-поликлинических организаций в целом в стране и, в частности на селе выявлялись тренды, синхронные с численностью самих организаций, которые в большей степени зависят от наличия штатных должностей руководителей, чем от мощности амбулаторно-поликлинических организаций.

На третьем этапе исследования изучались тренды, происходящие в численности и составе больничных организаций в стране (таблица 3).

В ходе проведенного исследования установлено, что на фоне статистически недостоверного уменьшения (на

Таблица 4. Численность руководителей больничных организаций в Республике Казахстан в 2010-2015 гг.

Численность руководителей больничных организаций	2010г.	2015г.	% к 2010 г.
В государственных больничных организациях всего:	2736	2649	96,8
в том числе, сельских	487	444	91,2
В частных больничных организациях всего:	232	262	112,9
в том числе, сельских	-	-	-
Итого в больничных организациях:	2968	2911	98,0
в том числе, сельских	325	296	91,1

Таблица 5. Численность руководителей организаций здравоохранения в Республике Казахстан в 2010-2015 гг.

Общая численность руководителей организаций здравоохранения	2010 г.	2015 г.	% к 2010 г.
амбулаторно-поликлинических организаций	6894	6803	98,7
больничных организаций	2968	2911	98,1
Общая численность руководителей организаций здравоохранения	9862	9714	98,5

Таблица 6. Ежегодная потребность руководителей организаций здравоохранения в юридическом обучении

Организации здравоохранения	Абс. число	Потребность в обучении
Руководители амбулаторно-поликлинических организаций	6894	6803
Руководителей больничных организаций	2968	2911
Общая численность руководителей организаций здравоохранения	9862	9714

2,0%) общей численности больничных организаций в стране, происходит незначительное уменьшение числа государственных больничных организаций и заметное – сельских (на 8,9%). В течение периода исследования численность частных больничных организаций в городских поселениях увеличилась на 15,5% (с 116 в 2010 до 134 – в 2015 году), а в сельских не организовано ни одной частной больницы.

Аналогичные изменения происходили в численности руководителей больничных организации (таблица 4).

В таблицах 5 и 6 представлены общая численность руководителей организаций здравоохранения в Республике Казахстан, а также ежегодная потребность руководителей организаций здравоохранения в юридическом обучении.

Установлено, что, несмотря на структурные изменения в составе руководителей организаций здравоохранения, их общая численность в течение 2010-2015 г.г. уменьшилась на 1,5% (таблица 5).

Представленные в таблице 6 объективные данные могут служить основанием для определения потребности здравоохранения страны в обучении руководителей.

Исходя из того, что в стране действует система обязательной (каждые 5 лет) подготовки и переподготовки медицинских работников в целом и руководителей организаций здравоохранения, в частности, предлагаем следующую формулу расчета годовой потребности руководителей здравоохранения в подготовке и переподготовке:

$$П_r = \frac{ZR * 20\%}{100,0}$$

где, П – годовая потребность руководителей здравоохранения (страны, региона) в периодической подготовке и переподготовке; ZR – численность руководителей организаций здравоохранения в стране или в регионе; 20% - доля руководителей организаций здравоохранения, подлежащая ежегодному обучению.

Разработанная методика по определению потребности руководителей организаций здравоохранения различного типа и юридического статуса, позволяет образовательным медицинским организациям более обоснованно формировать целевые программы обучения, которые отражают специфику деятельности тех или иных организаций здравоохранения.

Очевидно, что для руководителей амбулаторно-поликлинических организаций центральное место в программах обучения должны занимать вопросы повышения эффективности профилактических осмотров, результатов скринингов по выявлению отдельных социально значимых заболеваний их диспансеризаций, с последующим оздоровлением соответствующих групп населения.

Требуют отдельного рассмотрения вопросы финансирования современных технологий стационарозамещающей, скорой и неотложной медицинской помощи; обеспечения полноты догоспитального обследования при направлении больных в стационар; преимущества

ности амбулаторно-поликлинических организаций с больничными организациями в вопросах непрерывности медицинской и социальной реабилитации больных, перенесших сложные операции на сердце, сосудах, головном мозге, позвоночнике и крупных суставах. Не должны оставаться в стороне актуальные проблемы медико-социальной экспертизы и качества оказываемых медицинских услуг.

Наконец, центральное место в программах обучения руководителей амбулаторно-поликлинических организаций должны занять организационные и финансовые технологии внедрения обязательного медицинского страхования граждан Республики Казахстан.

Выводы:

1. При формировании и реализации программ обучения руководителей больничных организации следует учитывать необходимость детального обучения работе с порталом госпитализации; повышения уровня знаний в технологиях финансирования, оплаты и выполнения больничных услуг, оказываемых в рамках выполнения государственного заказа, в том числе в части неукоснительного соблюдения клинических протоколов диагностики и лечения; действующих стандартов безопасности пациентов и персонала.
2. Разработанные и представленные в статье методические подходы к определению потребности руководителей здравоохранения в периодическом обучении, позволят осуществить планирование и финансирование обучения руководителей, а образовательным медицинским организациям – создать конкурентную среду, составить и реализовать адекватные программы и повысить эффективность учебно-педагогической деятельности, направленной на улучшение управленческого потенциала руководителей здравоохранения в стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шипова В.М. Планирование численности персонала в здравоохранении поликлинических учреждений. М.: Грантъ; 2013: 447.
2. Волгин А.П. Управление персоналом в условиях рыночной экономики (опыт ФРГ). М.: 2012; 236.
3. Аканов А.А., Девятко В.Н., Кульжанов М.К. Общественное здравоохранение в Казахстане: концепция, проблемы, перспективы. Алматы: 2012; 100.
4. Курманова Л.В. Опыт зарубежных стран в развитии здравоохранения в условиях рынка. Проблемы управления здравоохранением 2013; 2/3: 34.
5. Блохина М.В. Управление персоналом как актуальная проблема здравоохранения. В сб. «Современные проблемы развития регионального здравоохранения». Казань: Изд. центр «Арт-кафе»; 2013: 15-16.
6. Chicci D.L. Four steps to an organization. Human resource plan. Personal Journal 2014; 6: 392.
7. Hooper J.A., Ralf F. Catalanello and Patric L. Murrey.

Showing up the weakest link. Personal administration. 2013; 4: 50.

8. Wotters A.F. Personal management the future problems and possibilities. Personal 2012; 1: 56.

SUMMARY

METHODS FOR DETERMINING OF TRAINING NEEDS FOR HEALTH LEADERS

Kalmatayeva Zh., Kaliyeva D.

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

The article presents the results of a study of health needs of the Republic of Kazakhstan leaders in basic and periodic training.

The methodological basis of the study was to establish the relationship between the dynamics of the development of infrastructures of public and private health care organizations, on the one hand and the change in the number of their leaders, on the other.

Analytical studies have allowed to develop a method for determining the needs of policy-makers in education to ensure long-term planning, adequate funding, and improve the quality of their training and retraining.

Keywords: training, health administrators, determining of the needs.

РЕЗЮМЕ

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ РУКОВОДИТЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ОБУЧЕНИИ

Калматаева Ж.А., Калиева Д.А.

Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

В статье представлены результаты изучения потребности руководителей здравоохранения Республики Казахстан в базовом и периодическом обучении.

Методической основой проведенного исследования явилось установление взаимозависимости между динамикой развития инфраструктуры государственных и частных организаций здравоохранения, с одной стороны, и изменением численности их руководителей, с другой.

Проведенные аналитические исследования позволили разработать методику определения потребности руководителей здравоохранения в обучении, обеспечивающее долгосрочное планирование, адекватное финансирование и повышение качества их подготовки и переподготовки.

რეზიუმე

ჯანდაცვის ხელმძღვანელების მომზადებისა და გადამზადების მეთოდის შესახებ

ჯ. კალმატაევა, დ. კალიევა

ალ-ფარაბის სახ. ყაზახეთის ნაციონალური უნივერსიტეტი, ალმატი, ყაზახეთი

სტატიაში წარმოდგენილია ყაზახეთის რესპუბლიკის ჯანდაცვის ხელმძღვანელების საბაზისო და პერიოდულ სწავლებაში მდგომარეობის შესწავლის შედეგები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სახელმწიფო და კერძო ჯანდაცვის ორგანიზაციების ინფრასტრუქტურის განვითარების დინამიკისა

და მათი ხელმძღვანელების რაოდენობრივ ცვალებადობას შორის ურთიერთკავშირის დადგენა.

ჯანდაცვის ხელმძღვანელების მოთხოვნების შესწავლის და ანალიზის საფუძველზე ავორების მიერ შემოთავაზებულია ამ მოთხოვნების განსაზღვრის და მათი დაკმაყოფილების ტაქტიკა.

* * *