

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 11 (272) Ноябрь 2017

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (272) 2017

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
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

Нино 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, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллинер, 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

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, 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. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.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. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Kokhreidze I. ONCOPLASTIC SURGERY OF MULTICENTRIC (MULTIFOCAL) BREAST CANCER (CASE REPORT).....	7
Костюк К.Р., Ломадзе В.Л., Васильев Н.С. СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ТАЛАМОТОМИЯ И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНАЯ СУБТАЛАМОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА	12
Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Болсынбекова С.О., Жумыкбаева Н.К. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (С 2007 ПО 2016 ГГ.)	17
Лесовой В.Н., Колупаев С.М. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН	22
Солопова А.Г., Макацария А.Д., Яковлева О.Н., Москвичева В.С. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)	25
Маланчук Л.М., Мартынюк В.Н., Маланчин И.Н., Кучма З.Н., Краснянская Л.О. ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ GSTT1 И GSTM1	33
Ахмадьярова Б.С., Шустеров Ю.А., Любченко М.Ю. ВЛИЯНИЕ ПСИХОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ПАТОГЕНЕЗ ПЕРЕДНЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР).....	37
Biduchak A., Chornenka Zh. WORLD AND NATIONAL EXPERIENCE IN ORGANIZATION OF PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES	43
Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Текебаева Л.А., Алибеков Б.Д., Токмурзиева Г.Ж. ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНОСТИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ	48
Voloshyna L., Doholich O., Sithinska I. HYPOTHYROIDISM - A SPECIAL COMORBIDITY FACTOR IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRISIS: CLINICAL, PATHOPHYSIOLOGICAL AND PROGNOSTIC ASPECTS	53
Delva M., Lytvynenko N., Delva I. FACTORS ASSOCIATED WITH POST-STROKE FATIGUE DURING THE SECOND HALF YEAR AFTER STROKE.....	59
Lapina E., Batiushin M., Terentiev V., Gasanov M., Gasanova A. CLINICAL FEATURES OF THERAPY OF ANEMIA AND THE SIGNIFICANCE OF ITS FLUCTUATION IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIA IN DIALYSIS PATIENTS.....	64
Дербак М.А., Болджар А.А., Сирчак Е.С., Лазур Я.В., Александрова М.Я. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ	69
Болотная Л.А., Сербина И.М. АДАПТАЦИОННО-РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ	75
Gerasimenko L., Sid E., Lychko V. CHARACTERISTICS OF CHANGES IN COGNITIVE FUNCTIONS OF THE PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE	80

Ахаева А.С., Жупенова Д.Е., Кенжетаева Т.А., Кысабекова А.Б., Джабаева С.Е. АНАЛИЗ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ.....	86
Hryhorenko L., Shchudro S., Shevchenko A., Rublevska N., Zaitsev V. PREVALENCE OF DISEASES AMONG ADOLESCENT POPULATION IN DNEPROPETROVSK REGION (UKRAINE), CORRELATED WITH DRINKING WATER QUALITY DETERIORATION.....	91
Утеулиев Е.С., Аменов А.И., Асен А.А., Сактапов А.К., Искакова Н.Н., Аманжолова У.Ш. ПРОБЛЕМЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И СОЛИДАРНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ НА УРОВНЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ.....	96
Kvernadze A., Tatishvili N., Kipiani T., Lomidze G. CHARACTERISTICS OF WEST SYNDROME IN GEORGIA, PRELIMINARY RESULTS OF THE PROSPECTIVE STUDY	104
Chornomydz I., Voyarchuk O., Chornomydz A. REYE (RAY'S) SYNDROME: A PROBLEM EVERYONE SHOULD REMEMBER	110
Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ КАЗАХСТАНА	118
Кочламазашвили Б.К., Гогиашвили Л.Е., Джандиери К.Н. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С СИМБИОНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ В ЭПИТЕЛИИ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ ГНОТОБИОНТОВ	127
Кикалишвили Б.Ю., Горгаслидзе Н.С., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Урушадзе Н.М., Турабелидзе Д.Г. ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ СЕМЯН НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ.....	133
Эфендиев И.Н., Азизов В.А. ОТРАВЛЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ 8-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	138
Lukyanchuk V., Kravets D., Litvinenko D. STUDY OF PHARMACOMETRIC INDEXES OF DOSING REGIMEN OF ANTIHYPOXANT OKAGERM-4.....	144
Chkhikvishvili I., Mamniashvili T., Gogia N., Enukidze M., Machavariani M., Sanikidze T. ANTIOXIDANT, ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF GEORGIAN LEGUMINOUS CROPS CULTURES	147
Kvaratskhelia E., Dabrundashvili N., Gagua M., Maisuradze E., Kamkamidze M., Abzianidze E. ALTERATION IN THE CYTOKINE SECRETION PATTERN IN T CELLS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS CAUSED BY DNA METHYLTRANSFERASE INHIBITOR 5-AZACITIDINE	153
Nadareishvili I., Lunze K., Tabagari N., Beraia A., Pkhakadze G. USE OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE IN GEORGIA	157

ONCOPLASTIC SURGERY OF MULTICENTRIC (MULTIFOCAL) BREAST CANCER (CASE REPORT)

Kokhreidze I.

Tbilisi State Medical University, Department of Oncology; First University Clinic, Georgia

The breast-conserving treatment, in essence, implies not only providing breast-conserving surgery (BCS), but also adjuvant radiation therapy, that significantly reduces the risk of disease loco-regional and distant recurrence and is considered as an integral part of breast cancer conservative treatment [13,15].

Traditionally, appearance of more than one malignant tumor, in one or several breast quadrants, might be referred to as multifocal and multicentric breast cancers (MMBC). In addition, multifocal lesions localized in one quadrant of the breast are commonly referred to as multifocal cancers and multifocal lesions of different quadrants of the same or both breasts – multicentric cancers, respectively [1,2,7].

Such difference in definitions might be caused by different morphogenesis of tumor growth: in case of multifocal cancer, multiple tumors originate within intraductal system of one quadrant, while at multicentric cancer, several focuses of tumor growth, appear in the intraductal system of different quadrants. Consequently, it can be concluded that, multifocal cancer is a monoclonal disease rather than multicentric [10].

According to T. Tot and et al. [11], several scenarios causing occurrence of multicenter cancer should be considered:

- Intraorganic spread of the cells from one malignant lesion to different quadrants of the breast.
- In one or both breasts – simultaneous appearance from different zones of malignant transformation.
- Extensive intraductal component (EIC) - as the initial stage and primary source of the disease multicentricity/multifocality.

Hitherto, the multicentric/multifocal form of breast cancer has been considered as relative contraindication for breast conservative surgery, based on the following:

1. Multicentric breast cancer – it is a malignant disease of the breast with more aggressive nature.
2. In case of multicentricity, the rate of local relapse after conserving surgery is much higher, than after mastectomy.
3. Benefit from adjuvant radiotherapy in case of multicentric disease is much more less.
4. Actually, after conservative surgery of multicenter breast cancer, it is impossible to achieve cosmetically «satisfactory» results [9].

Thus, conceptually, universally recognized standard

of breast conservative treatment – providing oncological adequate surgery with achievement of satisfactory cosmetic effect would be in jeopardy.

According to the results of the studies conducted in the last century, the local recurrence rate after breast conserving surgeries for multicentric disease exceeds 40%. Thus these data were considered as main argument for mastectomy advocates, as non-alternative surgical treatment in these cases [4].

According to the data recorded by FE. Vera-Badillo et al. [12], R. Wolters et al. [14] and AP. Chung and et al. [3], the prevalence of multicentric breast cancer varies within 5.2%- 15.8%. Using the “gold standard” of diagnostic options for this disease—magnetic resonance imaging (MRI) of the breast, sharply increases degree of disease spread.

Meta-analysis of the studies conducted by N. Haussamiet et al. [6] have showed that in the case of clinical unilateral breast cancer MRI imaging increases the detection of occult primary tumor rate by almost 16%.

In addition, MRI is characterized with high frequency of so-called, false-positive responses: consequently, after morphological examination about 1/3 of suspicious lesions, appear to be benign [6].

The high rates of false-positive findings, in turn, have a negative impact on the quality of treatment, which is caused with 25% conversion to mastectomy, in cases when the main primary option of surgery was breast conservation [8].

The need in changing of traditional approaches and, especially, the possibility of conservative treatment of multicentric breast cancer - in terms of technical progress, improving the quality of treatment modalities and principally new understanding of breast cancer «natural history» - seem to be logical.

According to data, obtained by R. Wolters et al [14] in cases of multicentric breast cancer the overall survival rate is the same in the groups, whom breast conserving surgery or mastectomy had been provided, which allows offering breast conservation surgery to all patients with stage T1/T2 multicentric (multifocal) disease, as a possible and safe option.

According to data recorded by W. Lim et al [8], in the case of unicentric and/or multicentric cancer, after breast conserving surgeries the local recurrence rates do not differ from each other.

A large retrospective analysis conducted by G. Gentilini et al. [5] showed that, breast-conserving surgery (BCS) might be a safe alternative of mastectomy for multicentric (multifocal) breast cancer, in cases when negative surgical margins have been achieved during surgery, followed by adjuvant therapy (chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy or endocrine therapy) in post-operative period.

Material and methods. *Case report.* Patient M.S., 35 of age, applied to the Oncology Department of TSMU First University Clinic on 27/06/2017, complaining of multiple nodularity in her left breast.

By ultrasonography – an uneven shape tissue structural formation, 4x3 mm in size with decreased echogenicity has been revealed at 6 mm deep from the skin on 5h projection have seen in the lower lateral quadrant of the left breast. The formation of similar structure 3.5X3 mm in size was reflected at the border of lower quadrants of the same breast at 6 mm deep. The lymph node of unchanged echo structure and 2 mm in diameter was revealed in the left axillary fossa. Echography image corresponds to the multicentric cancer of the left breast.

According to mammography – two nodular formations with increased intensity, uneven shape and 5x4 mm and 4x4 mm in sizes were reflected on the border of lower lateral and lower quadrants in the left breast. Left breast multicentric cancer was suspected.

Ductal epithelial cells with expressed proliferation and signs of cellular polymorphism corresponding to ductal carcinoma were seen on the background of intracellular and adipose substances after FNA - biopsy and cytological examination of punctate.

It should be emphasized, that the patient underwent ultrasound and mammography, with biopsy as well as breast units' health care providers at the several oncological clinics of Tbilisi.

Colleagues divided in opinion: radical mastectomy or nipple - areola sparing (NASM) mastectomy, with or without immediate breast reconstruction has been offered.

The examination of the patient conducted at TSMU First University Clinic showed that the woman has given birth (2 physiological labors), lactation lasted for 1 year, and there was no personal oncologic or familial predisposition.

By inspection: breasts are symmetric, ptosis expressed (Grade 3), volume corresponds to E (cup) size, visually - without pathology. Nipple - areola complexes are of symmetric locations and visually unchanged.

By palpation: a tumor formation with restricted range of motion, uneven surface, dense-rough consistency and 1.5X1.5 in size was palpated on the border of the left breast lower quadrants.

Two interdependent formations with similar signs were revealed in the lower-outer quadrant of the same breast (sizes: 1.0X1.0 cm and 1.0X0.5 cm). No lesion

was observed in the right breast of patient. Regional zones bilaterally were without any pathology.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the breasts was performed. On the obtained tomograms, areolas and skins of both mammary glands unchanged and the structures of both glands non-homogenous with abundance of adipose tissues. Single cystic zones producing hyperintense (T2se) signals, with straight, clear contours and 0.5 cm of sizes were reflected in both mammary glands.

By the first type of contrast, in accordance with the MRI data, it corresponds to fibro-cystic changes; the largest - on the left, on the border of lower quadrants 1.5 cm of size and 3.6cm distance from the skin.

In this background, two volumetric formations of nonhomogeneous structures, flash-contoured, 0.9 cm and 1.0 cm of sizes, in 1,7 cm and 2,2 cm distances from the skin, were reflected on the lower lateral quadrant projection in the left breast.

By subtraction they remain contrasted. For both formations, a second type of diagram is characteristic, which, according to the conclusion, is characteristic of a low degree of malignancy and a correlation with the results of morphological investigation is required. After using intravenous contrast in the right breast, no pathological involvement of contrast medium was revealed. Both axillary regions are without pathological changes.

Surgery Planning. The oncoplastic quadrantectomy (Wise pattern mammoplasty, with the blood supply for the NAC on the upper flap), with axillary lymphadenectomy was scheduled. Pre-operative markings were performed in the standing position of the patient. Have been performed markings of sternal line, meridians of mammary glands, inframammary folds and localizations of basic tumor nodes in the left breast (Pic. 1,2).

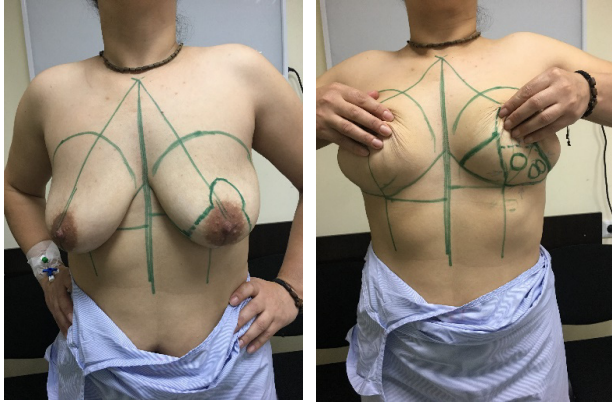
The incisions along the preoperative marking lines were made under general anesthesia.

Mobilization of tumor' containing quadrant, requiring the de-epithelialization of skin area of pre-determined size, was the initial stage of the surgery.

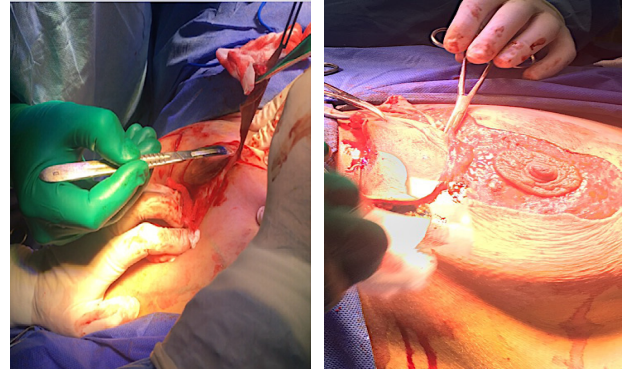
Then, mobilization of the quadrant injured by lesions and its further removal has been conducted. The resection margins were marked and the material was sent for the morphological study, which identified the "negative" tumor margins. The wound was washed out with antiseptics; hemostasis was achieved by coagulation and ligation of medium-caliber blood vessels (Pic. 3,4).

The next stage in the mentioned surgery was the oncoplastic closure of the postoperative defect (Pic. 5,6), with cranial transposition of the nipple-areola complex.

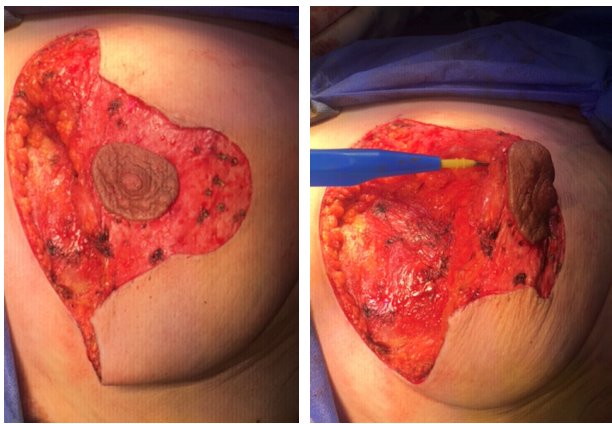
After clipping the resection cavity margins (in order to facilitate identification of future irradiation zone area) two vertical incisions were done in the periareolar, de-epithelialized zone, so that to allow the formed sprout to promote shifting of nipple-areola complex upward (Pic. 7,8).



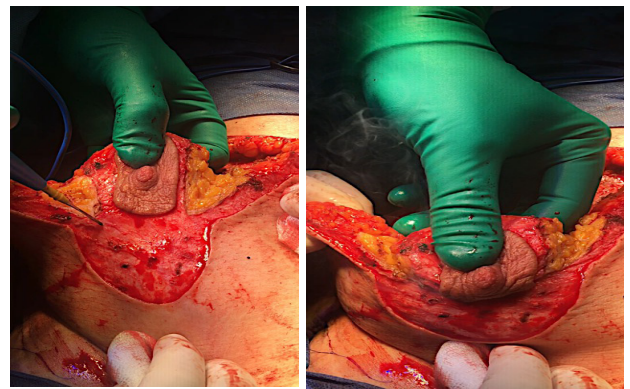
Pic. 1,2. Pre-operative markings



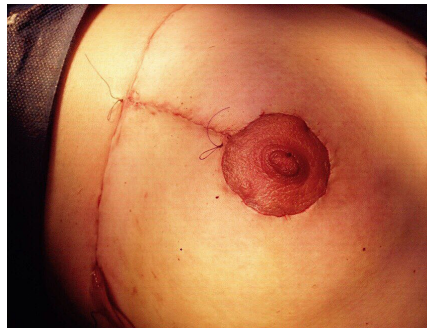
Pic. 3,4. Periareolar, de-epithelialization, mobilization and removal of quadrant containing lesions



Pic. 5,6. Left breast after quadrantectomy. De-epithelialization zone and post-resection defect



Pic. 7,8. Nipple - areola complex (NAC) mobilization



Pic. 9. Operated breast after remodeling and closure



Pic. 10,11. Twelve days after surgery



Pic. 12,13. Shape difference between mammary glands observed in the postoperative period

Breast remodeling was performed using situational and subdermal stitches so that the resulted scar replicated the shape of an inverted “T” (Pic. 9).

Additional incision made in the axillary region, facilitated approach to the lymphatic collectors of I-II-III levels which were removed en block. The axillary fossa was drained, the wounds were treated with antiseptic solutions and sutured by using subcuticular, continuous stitches (Pic. 10,11).

According to morphological examination (# 3988) – no tumor lesions were revealed along the resection margins of removed tissues. In the damaged part removed from the left breast, multifocality was noted - 3 different tumor nodes (11 mm, 8 mm, 10 mm in size), identified as invasive ductal carcinomas, were revealed.

The degree of differentiation was GII – with in situ component, in which the differentiation rate GII, also was revealed. It should be noted that lymphangiogenesis was observed, but perineural invasion was not seen. No metastatic lesions were found in any of the studied 19 lymph nodes.

According to the results of immunohistochemical study, the disease proved to be hormone-sensitive (ER +, PR-, Her2 / neu1 +), Ki67-5%.

Results and their discussion. Breast conserving surgery was performed in full compliance with oncological principles of surgical oncology. All malignant lesions within the one quadrant have been removed. Have been achieved negative resection margins - which is the main task of these types of operations.

During the surgery, axillary lymph nodes of I-II-III levels were removed through the additional incision. A satisfactory cosmetic outcome achieved by the oncological surgery stipulates high or excellent ratings of patient satisfaction. A noticeable shape difference between mammary glands (Pic. 12,13) observed in the postoperative period might become more visible after the adjuvant radiation therapy due to radiation epitheliitis and fibrosis, which is why one-moment symmetrizing surgery is always avoided and is performed only in 6-12 months after the first surgical intervention.

The lesions were healed with residual initial strains, the seroma formation was moderate, and drainage tube was removed on the 12th day after surgery. To minimize the risk of local and systemic recurrence of the disease and due to the young age of the patient as well as immunomorphological features of the disease, providing adjuvant chemotherapy and ovarian ablation (6 cycles of anthracycline-containing cycles + Goserelin) followed by adjuvant radiation therapy and then adjuvant endocrine therapy according to NCCN, ESMO, ASCO guidelines was recommended.

Conclusions:

1. For multicentric/multifocal breast cancer, breast conserving surgical interventions can be performed instead of mastectomy, which was considered as non-alternative method for treatment of malignant tumors of this type.

2. In cases of multicentricity/ multicocality of breast cancer, total axillary lymphadenectomy might be avoided when the summary size of tumors is less than 2 cm., and there are no signs of malignant involvement of axillary lymph nodes; In case of clinically negative axillary lymph nodes – sentinel lymph node biopsy might be the standard option.

3. Adjuvant treatment should be planned in accordance with the principles of personalized medicine, based on the results of multidisciplinary review and taking into consideration modern advanced guidelines and recommendations.

REFERENCES

1. AJCC Cancer Staging Manual – 8th edition.
2. Boyages J, Jayasinghe UW, Coombs N. Multifocal breast cancer and survival: each focus does matter particularly for larger tumours // *Eur J Cancer* 2010;46:1990–1996.
3. Chung AP, Huynh K, et al. Comparison of outcomes of breast conserving therapy in multifocal and unifocal invasive breast cancer. *J Am CollSurg* 2012;215(1): 137-46.
4. Elshof LE, Rutgers EJT, et al. A practical approach to manage additional lesions at preoperative breast MRI in patients eligible for breast conserving therapy: results. *Springer US// Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(3): 707-15.
5. Gentilini O, Botteri E, et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer // *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113(3):577-83.
6. Houssami N, Ciatto S, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer // *JH ClinOncol* 2008;26(19):3248-58.
7. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR. The concept and implications of multicentricity in breast carcinoma // *PatholAnnu.* 1981;16:83–102.
8. Lim W, Park E-H, et al. Breast conserving surgery for multifocal breast cancer // *Ann Surg* 2009; 249(1): 87-90.
9. Nijenhuis MV, Rutgers EJ.Th. – Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer // *The Breast* 2015; 24; 96-99.
10. Noguchi S, Aihara T, Koyama H, Motomura K, Inaji H, Imaoka S. Discrimination between multicentric and multifocal carcinomas of the breast through clonal analysis // *Cancer* 1994;74:872–877.
11. Tot T, Gere M, et al. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival // *Hum Pathol* 2011; 42(11):1761-9.
12. Vera-Badillo FE, Napoleone M, et al. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146(2): 235-44.
13. Veronesi U. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227–32.
14. Wolters R, et al. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? a retrospective multicenter cohort study of 8935 patients // *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142(3); 579-90.
15. Zurrida S. et al. The Veronesi quadrantectomy: an established procedure for the conservative treatment of early breast cancer. *Int J Surg Investig.* 2001; 2(6): 423–31.

SUMMARY

ONCOPLASTIC SURGERY OF MULTICENTRIC (MULTIFOCAL) BREAST CANCER (CASE REPORT)

Kokhreidze I.

*Tbilisi State Medical University, Department of Oncology;
First University Clinic, Georgia*

The multicentric/multifocal form of breast cancer has been considered as relative contraindication for breast conserving surgery. According to the results of the studies conducted in the last century, the local recurrence rate of the disease after breast conserving surgeries of multicentric/multifocal breast cancer exceeds 40%. Thus these data were considered as main argument for mastectomy advocates, as non-alternative surgical treatment in these cases. Wide clinical application of oncoplastic surgical techniques gave us possibilities to resolve dilemma: excise tumor - containing quadrant with achieving clear margins and satisfactory cosmetic outcome, without increasing risk of disease-related complications. In cases of multicentricity/multicocality of breast cancer, total axillary lymphadenectomy might be avoided when size of tumor is less than 2 cm and there are no signs of malignant involvement of axillary lymph nodes; In case of clinically negative axillary lymph nodes – sentinel lymph node biopsy might be the standard option. Of course, adjuvant treatment should be planned in accordance with the principles of personalized medicine, based on the results of multidisciplinary review and taking into consideration modern advanced guidelines and recommendations.

Keywords: multicentric/multifocal breast cancer, oncoplastic breast surgery.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОНКОПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ МУЛЬТИЦЕНТРИЧНОГО (МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО) РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кохреидзе И.Дж.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент онкологии; Первая университетская клиника, Грузия

Мультицентричный (мультифокальный) рак молочной железы (РМЖ) до сегодняшнего дня являлся противопоказанием к проведению органосохраняющих операций (ОСО), что обосновано результатами проведенных в прошлом столетии отдельных клинических исследований, согласно которым риск возникновения локального рецидива заболевания после ОСО пре-

вышал 40%, что и явилось основным аргументом адвокатирования мастэктомии в качестве безальтернативного метода хирургического лечения при мультицентричном (мультифокальном) РМЖ. Широкое внедрение в клиническую практику онкопластического подхода, наряду с усовершенствованием методов адьювантного лечения РМЖ, обусловило возможность сохранения молочной железы даже в случаях мультицентричности (мультифокальности) заболевания без риска увеличения частоты рецидивов. Необходимо отметить, что в случае наличия клинически негативных лимфатических узлов, и когда суммарный размер первичных узловых новообразований не превышает 2 см, допустимо проведение биопсии сигнального (пограничного) лимфатического узла (узлов), без тотальной лимфаденэктомии. Соответствующее современным рекомендациям, гайдлайнам и принципам персонализированной медицины лечение следует проводить в формате мультидисциплинарной группы специалистов.

რეზიუმე

ძუძუს მულტიცენტრული (მულტიფოკალური) კიბოს ონკოპლასტიკური ქირურგიის კლინიკური შემთხვევა

ი. კოხრეიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ონკოლოგიის დეპარტამენტი; პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა, საქართველო

გასულ საუკუნეში ჩატარებული კვლევების მიხედვით, ძუძუს მულტიცენტრული (მულტიფოკალური) კიბო ორგანოს შემანარჩუნებელი ოპერაციების შეფარდებით წინააღმდეგვნებად განიხილებოდა. მულტიცენტრული კიბოს კონსერვატიული მკურნალობის შემდეგ დაავადების ლოკალური რეციდივების სიხშირე 40%-ს აღარბედა, რაც ავთვისებიანი სიმსივნის ამ ფორმის დროს მასტექტომიის, როგორც ქირურგიული მკურნალობის უალტერნატივო მეთოდის ადვოკატების მთავარ არგუმენტს წარმოადგენდა. ონკოპლასტიკური ქირურგიული ტექნიკისა და ადიუვანტური მკურნალობის მეთოდების სრულყოფამ შესაძლებელი გახადა ონკოლოგიურად ადეკვატური ოპერაციის ჩატარება ძირითადი სიმსივნური კვანძის/კვანძების ამოკვეთით ჯანსაღი ქსოვილების ფარგლებში და კოსმეტიკურად დამაკმაყოფილებელი ეფექტით, რაც არ აუარესებს ონკოლოგიური დაავადების გამოსავალს და არ ზრდის დაავადებასთან ასოცირებული გართულებების სიხშირეს. ძუძუს მულტიცენტრული კიბოს დროს, თუ ძირითადი სიმსივნური კვანძების ჯამური ზომა არ აღარბედა 2 სმ და არ ვლინდება რეგიონული ლიმფური კვანძების კლინიკურად

მანიფესტირებული დაზიანება, შესაძლებელია ტოტალური აქსილური ლიმფადენექტომიის თავიდან აცილება და მოსახლურ-სასიგნალო ლიმფური კვანძების ბიოფსიის ჩატარება. თანამედროვე

რეკომენდაციების და გაიდლაინების შესაბამისი ადოვანტური მკურნალობა უნდა ეფუძნებოდეს პერსონალიზებული მედიცინის პრინციპებს მრავალდარგობრივი განხილვის პირობებში.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ТАЛАМОТОМИЯ И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНАЯ СУБТАЛАМОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Костюк К.Р., Ломадзе В.Л., Васильев Н.С.

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины», Киев, Украина

Болезнь Паркинсона (БП) - относится к одному из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний нервной системы, которые имеют прогрессирующий характер. По данным эпидемиологических исследований, данным заболеванием страдают около 1% населения. В большинстве случаев БП возникает у лиц старше 50 лет [3,9]. Эксперты прогнозируют, что через 20 лет распространенность БП возрастет вдвое, что связано с ростом продолжительности жизни людей [4]. Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования, по сей день не существует радикального метода лечения данного заболевания. Современная лечебная тактика направлена на устранение симптомов БП и замедление прогрессирования заболевания. Базовая дофаминзаместительная терапия предусматривает назначение патогенетических препаратов с одновременной профилактикой побочных действий, которые возникают при длительном применении специфических противопаркинсонических препаратов, вследствие их высокой токсичности. Несмотря на современные достижения фармакотерапии, у значительного процента больных развиваются побочные эффекты от заместительной терапии спустя 4-6 лет после ее начала [1], и приобретают ведущее значение в ходе заболевания, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных и ставит перед необходимостью поиска других методов лечения, в частности хирургических.

На сегодня наиболее распространенным, эффективным и безопасным методом хирургического лечения БП является имплантация электродов для глубинной мозговой стимуляции. К основным преимуществам данного хирургического вмешательства относятся возможность одновременной двусторонней электростимуляции подкорковых структур головного мозга коррекции локализации введение электрода, эффективности нейростимуляции при брадикинетических формах БП и неинвазивной регуляции параметров стимуляции, что в совокупности позволяет подобрать индивидуально оптимальную и комфортную для боль-

ного программу стимуляции [5,7,10]. Недостатком данного метода является сложность и продолжительность хирургического вмешательства, необходимость постоянного контроля и регуляции параметров стимуляции и высокая стоимость самого электростимулирующего приспособления. Поэтому операции стереотаксической деструкции по сей день не потеряли свою актуальность. В последнее время обсуждается вопрос по восстановлению использования деструктивных операций в лечении определенной категории больных с экстрапирамидными гиперкинезами, несмотря на их достаточно высокую эффективность, невысокую стоимость, отсутствие необходимости длительного послеоперационного наблюдения и повторных визитов к врачу [2,6,8]. Одним из основных ограничений проведения деструктивных стереотаксических вмешательств является высокий риск развития неврологических осложнений после двусторонних операций. Учитывая, что большинство больных БП, которые являются потенциальными кандидатами к хирургическому вмешательству, имеют длительный анамнез заболевания и двусторонний характер поражения, вопрос о проведении двусторонних деструктивных операций является актуальным и открытым.

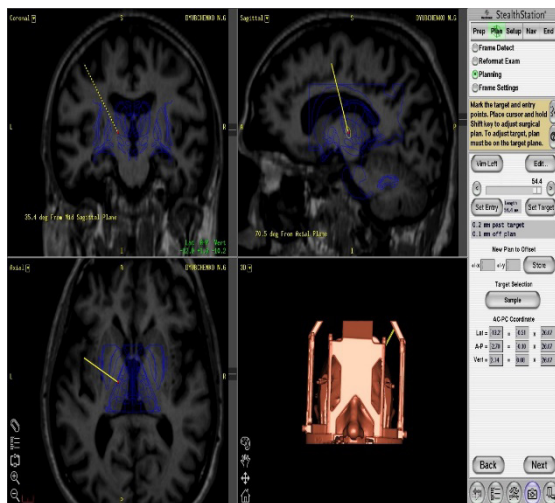
Целью исследования явился анализ эффективности комбинированной двусторонней стереотаксической деструкции подкорковых ядер, а именно таламотомии и контралатеральной субталамотомии у больных болезнью Паркинсона.

Материал и методы. Проведен анализ хирургического лечения 10 больных, прооперированных по поводу БП в Институте нейрохирургии в период с 2008 по 2015 гг., среди них 6 (60%) мужчин и 4 (40%) женщин. На момент первого хирургического вмешательства возраст больных колебался в пределах от 54 до 73 года (в среднем, $61,1 \pm 5,2$ лет). Во всех случаях отмечено тяжелое, прогредиентное течение заболевания, что привело к социально бытовой дезадаптации больных. Всем больным хирургическое лечение проводилось в два этапа. Сначала выполнялась деструкция вентроинтермедиального ядра таламуса (VIM),

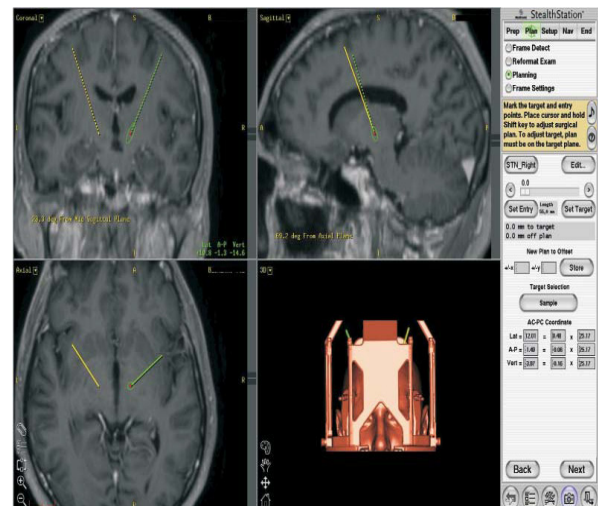
а на втором этапе - деструкция контралатерального субталамического ядра (STN), интервал между двумя хирургическими вмешательствами составил от 1 до 5 лет (в среднем, $2,5 \pm 0,5$ года). Стереотаксические вмешательства выполнялись на стереотаксической системе CRW Radionics (США). Расчеты координат мишени деструкции и мишени введения нейростимулирующего электрода проводились на планирующих станциях CRW Radionics (программы Stereo Fusion, Stereo Plan, Atlas) и Medtronic (программы Steal Station, Fraimlink), с использованием стереотаксического электронного атласа Schaltenbran-Vahren (рис. 1,2).

С целью клинической оценки правильного размещения электрода и предотвращения развития неврологических осложнений, связанных с некорректным его расположением, выполнялась интраоперационная тестовая макростимуляция. Возможность речевого

контакта с больным и оценка регресса тремора и ригидности достигалась использованием «wake-up» анестезии. Деструкция методом радиочастотной термодеструкции проводилась специальным электродом с рабочей поверхностью длиной 4.0 мм и диаметром 2.1 мм. Таламотомия выполнялась в одну сессию при температуре 8°C в течение 60-65 сек. Субталамотомия осуществлялась при температуре 7°C и длилась 60 сек. Состояние больных, характер течения заболевания и динамика неврологического статуса после операции оценивались по общепринятой унифицированной шкале болезни Паркинсона II (UPDRS II), шкале Хен и Яра, сокращенной шкале оценки когнитивных функций (MMSE) и шкале дневной активности Шваб и Ингланд. Послеоперационный катамнез прослежен в период от 6 месяцев до 5,5 лет (в среднем, $3,2 \pm 0,9$ лет). Статистическая обработка полученных данных проводилась с

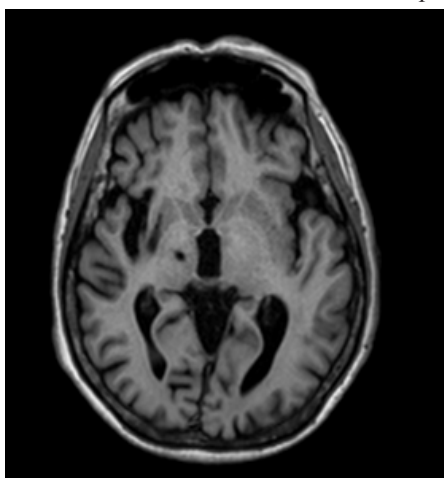


А - промежуточное вентромедиальное ядро таламуса (Vim)

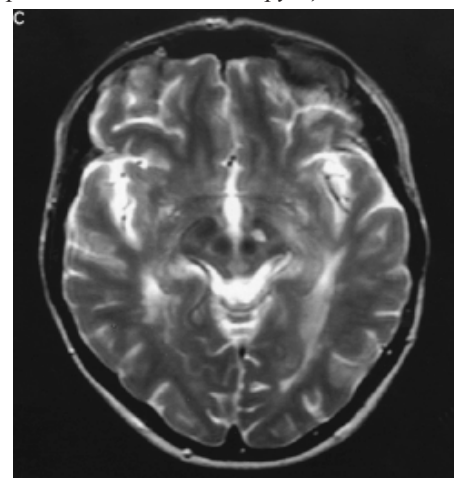


Б - субталамическое ядро (STN)

Рис. 1. Рассчитанные координаты мишени радиочастотной деструкции



А - промежуточное вентромедиального ядро таламуса (Vim)



Б - субталамическое ядро (STN)

Рис. 2. Зоны радиочастотной деструкции спустя 2 года после операции

использованием традиционных методов параметрической статистики: среднего арифметического значения, погрешности среднего значения и среднего отклонения. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Продолжительность БП на момент первого хирургического вмешательства колебалась от 4 до 21 г. (в среднем, $10,2 \pm 2,0$). Большинство больных - 7 (70%) из 10 принимали заместительную леводопа терапию, которая длилась от 2 до 20 лет (в среднем, $7,6 \pm 1,9$ года). У этих больных на момент хирургического вмешательства средняя доза леводопы составила 885 ± 245 мг в сутки. Побочные эффекты специфической леводопа-терапии отмечены в 5 случаях, что составило 50% от общего количества больных, принимавших препараты леводопы. Среди оперированных больных преобладала дрожательно-ригидная форма БП - 7 (70%), у 3 (30%) больных отмечена акинетико-ригидная форма заболевания. На момент хирургического вмешательства все оперируемые больные имели III и IV стадию заболевания по шкале Хен-Яра, шкала дневной активности Шваба - Ингланд колебалась в пределах от 30 до 60 (таблица 1). По шкале MMSE уровень когнитивных функций составил от 23 до 27 баллов, что указывает на умеренное отклонение от нормы. Только в одном (10%) случае установлена деменция легкой степени - 23 балла по шкале MMSE, у других девяти (90%) больных уровень когнитивных функций определялся на уровне 24-27 баллов.

После операции прекращение тремора или значительный его регресс наблюдался у 9 (90%) из 10 больных, нормализация мышечного тонуса определена у 8 (80%), у 7 (70%) частично регрессировала бради-

кинезия. Рост двигательной активности отмечен у 8 (80%) больных. После второй операции у 4 (80%) из 5 больных регрессировали дискинезии «пика дозы», имевшие место до хирургического вмешательства. Моторные флюктуации (феномены «истощение эффекта дозы леводопы», «включения-выключения», неравномерное действия леводопы в течение дня) - у 4 (80%) из 5 больных. После операции доза леводопа-терапии уменьшилась, в среднем, на 36%: с 885 ± 245 мг/сут до 570 ± 165 мг/сут (таблица 2). Регресс экстрапирамидной симптоматики способствовал исправлению осанки, улучшению ходьбы, увеличению двигательной активности. Все эти факторы положительно повлияли на улучшение качества жизни и социально-бытовую адаптацию больных, что подтверждено ростом показателей шкалы дневной активности Шваба - Ингланд с 56.1% до 80.7%. Положительные результаты сохранились у больных и в отдаленном послеоперационном периоде.

Послеоперационные осложнения отмечены в 2 (20%) наблюдениях. У одного больного (10%) после стереотаксической таламотомии развилась геморрагическая имбибиция в очаге деструкции, что привело к развитию контрлатерального гемипареза, который регрессировал в течение 4 месяцев после операции. У второго (10%) пациента после контрлатеральной субталамотомии возникли речевые нарушения в виде дизартрии, однако имели преходящий характер. Летальных случаев после операции не выявлено.

Полученные результаты двусторонней стереотаксической деструкции подкорковых структур продемонстрировали высокую эффективность и безопасность этого метода в лечении БП. Стереотаксическая тала-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных на момент первой операции

Показатель	n %
Мужчины	6 (60%)
Женщины	4 (40%)
Дрожательно-ригидная форма БП	7(70%)
Акинетико-ригидная форма	3 (30%)
Средний возраст, года (M ±m)	61,1±5,2
Средняя продолжительность БП, года (M ±m)	10,2±2,0
Леводопа-терапия	7 (70%)
Средняя доза леводопа-терапии мг/вдень(M ±m)	885±245
Средняя продолжительность леводопа-терапии, года (M ±m)	7,6±1,9
Моторные флюктуации	5(50%)
Леводопа-Вызванные дискинезии	4 (40%)

Таблица 2. Результаты стереотаксической таламотомии контрлатеральной субталамотомии

Показатель	До операции	После операции
Средний показатель шкалы дневной активности Шваба – Ингланд до первой операции % (M±m)	56,1±5,4	80,7±6,8
Средняя доза леводопа-терапии, мг/в день (M±m)	885±245	570±165

мотомия и последующая контралатеральная субталамотомия приводят к нормализации моторных функций, улучшению двигательной активности и качества жизни больных. Положительные результаты проведенных хирургических вмешательств следует объяснить деструкцией подкорковых ядер, задействованных в патогенезе заболевания, а также появлением возможности снижения дозы препарата леводопа и, тем самым, устранения побочного действия медикаментозной терапии. Стереотаксические двусторонние деструктивные операции способствуют прекращению тремора и нормализации мышечного тонуса у 90% оперированных больных, в то время как регресс брадикинезией наблюдался в 70% наблюдений. В представленной серии больных операционные осложнения возникли у 2 (20%) больных. Учитывая вышеизложенное следует заключить, что стереотаксическая радиочастотная деструкция, при условии тщательного подбора больных к данному виду хирургического вмешательства, является эффективным и безопасным методом хирургического лечения БП, способствует увеличению двигательной и повседневной активности, а также качества жизни больных. К преимуществам метода радиочастотной деструкции следует отнести небольшую продолжительность операции, отсутствие необходимости регулярного, пожизненного наблюдения за больными, незначительные финансовые затраты, связанные с приобретением нейростимулирующей системы, что имеет немаловажное значение для стран с низким уровнем экономического развития. Наблюдения показали, что вторую операцию переносили лучше больные, у которых промежуток между двумя хирургическими вмешательствами был больше. Показаниями к развитию двусторонней деструкции является прогрессирующее течение заболевания, что приводит к социально-бытовой дезадаптации больных, неэффективности медикаментозной терапии или развития побочных эффектов от леводопа-заместительной терапии. Повышение технических возможностей нейрохирургов, использование современных диагностических и хирургических компьютерных технологий позволит провести более точную стереотаксическую деструкцию, достичь высокого положительного лечебного эффекта и предотвратить послеоперационные осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cerasa A, Novellino F, Quattrone A. Connectivity changes in Parkinson's disease // *CurrNeurolNeurosci Rep.* – 2016 16(10) P91.
2. DeLong MR, Wichmann T. Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease // *JAMA Neurol.* 2015; 72(11):1354-60.
3. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease // *Lancet. - Neurol.* - 2016. - 172 (1). - P. 14 - 26.
4. Fedeli U., Schievano E. Increase in Parkinson disease-related mortality among males in Northern Italy. // *Parkinsonism Relat. Disord.* - 2017. - Vol. 40 - P.47 - 50.
5. Liu Y., Li W., Tan C. et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease // *J. Neurosurg.* - 2014. - Vol. 121, N3. – P.709-718.
6. Ohye C., Higuchi Y., Shibasaki T. et al. GK thalamotomy for Parkinsons Disease and essential tremor: A prospective multicenter study // *Neurosurgery* – 2012. - Vol.70(3). – P.526-535.
7. Perezelo-Perez I., Rivero-Santana A., Perez-Ramos J. et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Neurol.* - 2014. – Vol.261. - P.2051-2060.
8. Tramontana MG, Molinari AL, Konrad PE, Davis TL, Wylie SA, Neimat JS, May AT, Phibbs FT, Hedera P, Gill CE, Salomon RM, Wang L, Song Y, Charles D. Neuropsychological effects of deep brain stimulation in subjects with early stage Parkinson's disease in a randomized clinical trial // *J Parkinsons Dis.* - 2015. - 5(1). - 151-63.
9. Xu J. Gong DD, Man CF, Fan Y. Parkinson's disease and risk of mortality : meta analysis and systematic review // *Acta Neurol.* - 2014.- Vol. 129 (2). - 7 - 9.
10. Yuqing Zh. Yongjie Li. Long-term follow-up of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Chinese Parkinson's disease patients// *British journal of neurosurgery* – 2015. - 29(3). - 329-333.

SUMMARY

STEREOTACTIC THALAMOTOMY AND CONTRALATERAL SUBTHALAMOTOMY IN TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Kostiuk K., Lomadze V., Vasylyv N.

SI "Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Aim - to evaluate the efficacy of combined bilateral stereotactic destruction of subcortical nucleus - thalamotomy and contralateral subthalamotomy in patients with Parkinson disease.

The study included 10 patients with PD, aged 54-73 (mean age 61.1±5.2 years). The time between two surgeries ranged from 1 to 5 years (mean 2.5±0.5 years). The surgeries were conducted on CRW Radionics stereotactic system using StereoPlan, Atlas (Radionics) and FraimLink (Medtronic) software for target calculating. The neuropsychological status was assessed by UPDRS II, Hoehn and Yahr scale, Schwab and England scale, MMSE. The postoperative follow-up was from 6 months to 5.5 years (mean 3.2±0.9 years).

After surgeries tremor stopped or significantly regressed in 9 (90.0%) patients, muscle tone returned to normal in 8 (80.0%) cases and in 7 (70.0%) bradykinesia partially regressed. The increase of motor activity was observed in 8 (80.0%) patients. Levodopa-induced dyskinesia stopped in 5 (50.0%) patients and motor fluctuations regressed in 4 of 5 (80.0%) patients. After the surgery the dose of levodopa decreased on average by 36% - from 885±245 mg/day to 570±165 mg/day. The indices of Schwab and England Activities of daily living improved from 56.1%

to 80.7%. The postoperative complications were observed in 2 (20.0%) cases. Our results demonstrate that bilateral ablative surgery is an effective and safe method of treatment of PD. Stereotactic radiofrequency thalamotomy and contralateral subthalamotomy improve overall motor function, increase patient's mobility, allow patients to reduce levodopa dose and improve the quality of life.

Keywords: Parkinson's disease, stereotactic thalamotomy, contralateral subthalamotomy.

РЕЗЮМЕ

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ТАЛАМОТОМИЯ И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНАЯ СУБТАЛАМОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Костюк К.Р., Ломадзе В.Л., Васильев Н.С.

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины», Киев, Украина

Цель исследования - анализ эффективности комбинированной двусторонней стереотаксической деструкции подкорковых ядер - таламотомия и контралатеральная субталамотомия, у пациентов с болезнью Паркинсона.

В исследование включено 10 больных болезнью Паркинсона (БП) в возрасте от 54 до 73 лет (в среднем, 61.1±5.2 лет). Время между двумя хирургическими вмешательствами составило от 1 до 5 лет (в среднем, 2.5±0.5 года). Операции осуществляли на стереотаксической системе CRW Radionics с использованием компьютерных программ Stereo Plan, Atlas (Radionics) и Fraim Link (Medtronic). Состояние больных до и после операции оценивали по общепринятой унифицированной шкале болезни Паркинсона II (UPDRS II), шкале Хен и Яра, короткой шкале оценки когнитивных функций (MMSE) и шкале дневной активности Шваб и Ингланд. Послеоперационный катамнез прослежен в период от 6 месяцев до 5.5 лет (в среднем, 3.2±0.9 лет).

После операции прекращение тремора или его регресс наблюдался у 9 (90%) больных, мышечный тонус нормализовался в 8 (80%) случаях, у 7 (70%) больных частично регрессировала брадикинезия. Рост двигательной активности отмечен у 8 (80%) больных. Регрессировали дискинезия «пика дозы» у 5 (50%) больных, моторные флюктуации у 4 (80%) из 5 наблюдений, в которых они имели место до хирургического вмешательства. После операции доза леводопы уменьшилась, в среднем, на 36%: с 885±245 мг/сут до 570±165 мг/сут. Увеличились показатели шкалы дневной активности Шваба и Ингланд с 56.1% до 80.7%. Послеоперационные осложнения отмечены в 2 (20%) наблюдениях.

Результаты проведенного исследования показали, что стереотаксические двусторонние деструктивные операции являются эффективным и безопасным мето-

дом лечения БП. Стереотаксическая радиочастотная таламотомия и контралатеральная субталамотомия приводят к нормализации моторных функций, росту двигательной активности, способствуют снижению дозы леводопы и улучшают качество жизни больных.

რეზიუმე

სტერეოტაქსისული თალამოტომია და კონტრა-ლატერალური სუბთალამოტომია პარკინსონის დაავადების მკურნალობაში

კ. კოსტიუკი, ვ. ლომადე, ნ. ვასილიევი

სახელმწიფო დაწესებულება „უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ა. რომოდანოვის სახ. ნეიროქირურგიის ინსტიტუტი“ კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანი – ქერქვეშა ბირთვების კომბინირებული, ორმხრივი - თალამური და კონტრალატერალური სუბთალამური - სტერეოტაქსისული დესტრუქციების ეფექტურობის ანალიზი პაციენტებში პარკინსონის დაავადებით.

კვლევაში მონაწილეობდა 54-73 წლის ასაკის (საშუალო ასაკი – 61.1±5.2 წ.) პარკინსონიზმით დაავადებული 10 ავადმყოფი. ორ ქირურგიულ ჩარევას შორის ინტერვალი შეადგენდა 1-5 წელს (საშუალოდ - 2.5±0.5 წ.). სტერეოტაქსისული ოპერაციები ჩატარდა სტერეოტაქსისული სისტემის (CRW Radionics) და კომპიუტერული პროგრამების შტერეო ლან, გლას (Radionics), FraimLink (Medtronic) გამოყენებით. ავადმყოფების მდგომარეობის შეფასება ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდეგ ხდებოდა პარკინსონის დაავადების შეფასების უნიფიცირებული სკალით (UPDRS II), ჰენ-იარის სკალით (Hoehn and Yahr scale), კოგნიტიური ფუნქციების შეფასება MMSE-ით და დღიური აქტივობის შეფასება - Schwab and England სკალით. პოსტოპერაციული დაკვირვების პერიოდი მოიცავდა პერიოდს 6 თვიდან 5,5 წლამდე (საშუალოდ - 3.2±0.9 წელს).

ოპერაციების შემდეგ ტრემორი აღაგდა, ან მნიშვნელოვნად შემცირდა 9 (90%) შემთხვევაში, 8 (80%) შემთხვევაში აღინიშნა კუნთების ტონუსის ნორმალიზება, 7 (70%) ავადმყოფს აღინიშნა ბრადიკინეზიის ნაწილობრივი რეგრესი, დღიური აქტივობის ზრდა აღინიშნა 8 (80%) ავადმყოფს. „პიკური დოზით“ გამოწვეული დისკინეზიების რეგრესი გამოვლინდა 5 (50%) ავადმყოფში. ოპერაციამდე არსებული მოტორული ფლუქტუაციები აღაგდა 5-დან 4 (80%) პაციენტში. შემცირდა დღე-ღოდოფას მიღების დოზა 36%-ით - 885±245მგ/დღ. 570±165 მგ/დღ-მდე. დღიური აქტივობის (Schwab and England) სკალის მაჩვენებელი გაიზარდა 56.1%-დან 80.7%-მდე. პოსტოპერაციული გართულება აღინიშნა 2 (20%) ავადმყოფს.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენა,

რომ ორმხრივი სტერეოტაქსისული დესტრუქცია - თალამოტომია და კონტრალატერალური სუბთალამოტომია, წარმოადგენს პარკინსონის დაავადების მკურნალობის უსაფრთხო და ეფექტურ მეთოდს, აუმჯობესებს მოტორულ ფუნქციებს, ზრდის ყოველდღიურ აქტივობას, უზრუნველყოფს ლევოდოფას დღიური დოზის შემცირებას და აუმჯობესებს ავადმყოფთა ცხოვრების ხარისხს.

ტურ მეთოდს, აუმჯობესებს მოტორულ ფუნქციებს, ზრდის ყოველდღიურ აქტივობას, უზრუნველყოფს ლევოდოფას დღიური დოზის შემცირებას და აუმჯობესებს ავადმყოფთა ცხოვრების ხარისხს.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (С 2007 ПО 2016 ГГ.)

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М.,
Даулетьярова М.А., Болсынбекова С.О., Жумыкбаева Н.К.

Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан

Злокачественные новообразования занимают второе место среди причин смертности от неинфекционных заболеваний, ежегодно унося жизни 8,2 миллионов больных [22]. В течение последних десятилетий отмечается тенденция к проведению высокотехнологичных клинических исследований, нацеленных на разработку новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований. Исследования, посвященные изучению эпидемиологии того или иного вида онкологического заболевания, проводятся реже. Однако, без понимания закономерностей распространения злокачественных опухолей невозможно построить качественную программу, направленную на контроль заболеваемости и смертности на уровне популяции [23].

Рак предстательной железы (РПЖ) находится на втором месте после рака легких среди всех форм злокачественных новообразований у мужчин [14]. В азиатской популяции встречается реже в сравнении с европейской [10], причинами чего являются не только расовые особенности, но и старение населения, характерное для стран Западной Европы [16]. В 2012 г. 60% всех новых случаев раковых заболеваний и 41% смертей от рака предстательной железы приходился на страны Европы и Северной Америки [17]. Наиболее высокая смертность отмечается среди населения Карибского региона, где преобладает африканское население [15]. Отмечаются более чем 25-кратные различия в показателях заболеваемости раком предстательной железы между различными странами и регионами мира. Наиболее высоких значений данный показатель достиг в Австралии и Новой Зеландии, составляя 111,6 на 100.000 населения [10].

Рост показателей заболеваемости раком простаты наблюдается с конца 1980-х годов, что связано с широким внедрением исследований простат-специфического антигена (ПСА) как метода ранней диагностики. В 1990-х годах показатели смертности от рака пред-

стательной железы снизились ввиду появления новых эффективных методов лечения и ранней диагностики [13].

Целью данного исследования явился анализ закономерностей динамики заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Республике Казахстан за 10-летний период (с 2007 по 2016 годы).

Материал и методы. Для достижения поставленной цели проведен анализ официальной статистики по случаям рака предстательной железы (годовые отчеты онкологических диспансеров Республики Казахстан по впервые выявленным случаям рака простаты за 10-летний период (2007-2016 гг.). Для расчета интенсивных показателей проанализированы данные, заимствованные из Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан. Проведена оценка заболеваемости и смертности в пересчете на 100000 населения с учетом численности мужского населения. Дизайн исследования: экологический. Для вычисления стандартизованного показателя заболеваемости и смертности использован прямой метод стандартизации.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS версия 20.0 для Windows (лицензия ГМУ г. Семей). Перед началом этого этапа исследования получено одобрение Этического комитета Государственного медицинского университета г. Семей (Протокол №4 от 14.10.2015 г.).

Результаты и их обсуждение. Для Республики Казахстан характерно отсутствие стабильных трендов в динамике заболеваемости различными формами онкопатологии за период 2007-2016 гг., в котором первые места в структуре злокачественных новообразований занимали рак молочной железы, легкого, желудка, шейки матки и пищевода. Однако преимущественно отмечался рост заболеваемости раком предстательной железы (9,3%), таблица 1.

Таблица 1. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями среди населения Республики Казахстан по основным локализациям за период 2007-2016 гг. (на 100 000 населения)

Локализация рака	Годы									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Трахея, бронхи и легкое	22,6	23	22,4	21,7	20,9	21,8	22	20,2	21,5	19,4
Желудок	18,8	17,4	16,9	16,3	16,2	16,3	16,4	15,7	16,0	14,9
Молочная железа	37,4	38,6	38,2	38,6	39,9	44,2	42,4	45,5	47,5	49,0
Пищевод	9,1	8,2	8,2	8,1	8,1	8,1	7,3	7,4	7,5	7,0
Ободочная кишка	7,6	7,4	7,7	8,5	8	8,7	9	8,8	9,1	9,0
Прямая кишка	7,4	7,7	7,2	7,2	7,5	7,8	8,3	8,1	7,8	7,9
Шейка матки	14,9	14,9	15,8	15,7	16,5	18,2	18,0	19,7	19,8	18,3
Предстательная железа	8,5	7,5	8,0	8,5	10,2	10,8	13,2	15,1	15,8	17,8

Таблица 2. Распределение заболеваемости раком предстательной железы в ВКО по возрастным группам за период с 2007 по 2016 гг.

Возраст	Годы									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	N(Ind.)	N(Ind.)	N(Ind.)	N(Ind.)	N(Ind.)	N(Ind.)	N(Ind.)	N(Ind.)	N(Ind.)	N(Ind.)
До 29 лет	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
30-39 лет	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
40-49 лет	2 (1.9)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (2.3)	0
50-59 лет	15 (19.8)	11 (14.2)	8 (10.2)	15 (18.6)	14 (16.9)	20 (23.8)	51 (60.2)	42 (49.0)	26 (30.3)	40 (46.8)
60-69 лет	37 (96.7)	24 (64.9)	22 (59.2)	29 (77.9)	35 (92.4)	65 (165.2)	94 (226.5)	92 (206.1)	98 (203.0)	103 (199.6)
70+	57 (206.1)	46 (157.9)	47 (156.9)	60 (192.1)	73 (227.2)	87 (270.7)	84 (265.8)	90 (298.6)	110 (380.8)	110 (320.1)
Итого	112 (16.6)	82 (12.2)	79 (11.9)	107 (16.1)	123 (18.5)	173 (26.1)	232 (35.0)	226 (43.1)	236 (35.5)	236 (35.5)

За 10-летний период (2007-2016 гг.) в Восточно-Казахстанской области (ВКО) зарегистрировано 1585 новых случаев рака предстательной железы. Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности вследствие рака предстательной железы в Республике Казахстан в сравнении с Восточно-Казахстанской областью представлены на рис. 1 и 2.

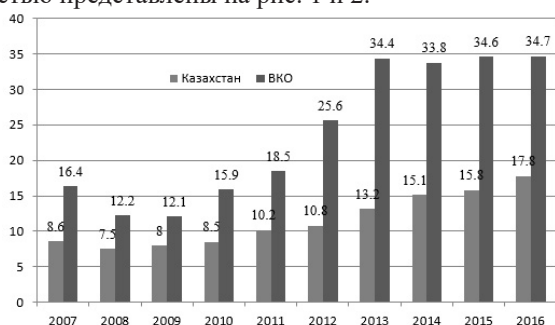


Рис. 1. Стандартизированный показатель заболеваемости раком предстательной железы в Казахстане и Восточно-Казахстанской области (ВКО) на 100 000 мужского населения

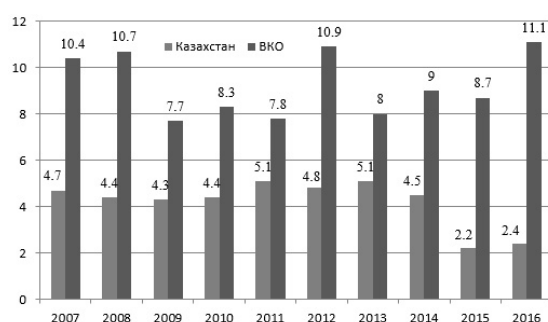


Рис. 2. Стандартизированный показатель смертности раком предстательной железы в Казахстане и Восточно-Казахстанской области (ВКО) на 100 000 мужского населения

Отмечается снижение смертности от РПЖ в Республике Казахстан в течение последних двух лет, что противоречит данным о стабильной динамике смертности от этого заболевания в ВКО. В целом, стандартизированные показатели заболеваемости и смертности раком предстательной железы в ВКО были выше сред-

Таблица 3. Распределение рака предстательной железы в зависимости от стадии в Казахстане и ВКО

Годы	Стадия	Казахстан абс. (%)	ВКО абс. (%)
2007	I-II стадия	205 (31,9%)	23 (20,9%)
	III стадия	301 (46,8%)	65 (59,1%)
	IV стадия	137 (21,3%)	22 (20%)
2008	I-II стадия	190 (33,4%)	26 (31,7%)
	III стадия	278 (48,8%)	45 (54,9%)
	IV стадия	101 (17,8%)	11 (13,4%)
2009	I-II стадия	199 (31,7%)	37 (46,3%)
	III стадия	300 (47,8%)	25 (31,2%)
	IV стадия	129 (20,5%)	17 (22,5%)
2010	I-II стадия	246 (36,7%)	59 (55,7%)
	III стадия	286 (42,6%)	23 (21,7%)
	IV стадия	139 (20,7%)	24 (22,6%)
2011	I-II стадия	324 (39,6%)	71 (57,7%)
	III стадия	339 (41,5%)	29 (23,6%)
	IV стадия	154 (18,9%)	23 (18,7%)
2012	I-II стадия	376 (42,8%)	122 (71,8%)
	III стадия	329 (37,4%)	32 (18,8%)
	IV стадия	174 (19,8%)	16 (9,4%)
2013	I-II стадия	600 (54,8%)	184 (80,7%)
	III стадия	341 (31,1%)	24 (10,5%)
	IV стадия	154 (14,1%)	20 (8,8%)
2014	I-II стадия	684 (53,8%)	167 (74,2%)
	III стадия	428 (33,6%)	34 (15,1%)
	IV стадия	160 (12,6%)	24 (10,7%)
2015	I-II стадия	783 (58,1%)	178 (77,4%)
	III стадия	391 (29%)	26 (11,3%)
	IV стадия	174 (12,9%)	26 (11,3%)
2016	I-II стадия	866 (56,9%)	168 (72,7%)
	с стадия	472 (31%)	43 (18,6%)
	IV стадия	184 (12,1%)	20 (8,7%)

нереспубликанских показателей, что характерно и для онкологических заболеваний другой локализации [9].

Данные по возрастному распределению заболеваемости раком предстательной железы среди мужского населения ВКО за десятилетний период (2007-2016 гг.) суммированы и представлены в таблице 2.

Согласно данным таблицы 2, пик заболеваемости раком предстательной железы приходится на возраст 70 лет и старше, в то время как в возрасте до 40 лет отмечаются лишь единичные случаи этого заболевания. Начиная с 2013 г. в ВКО отмечается рост заболеваемости раком простаты, что совпадает с началом внедрения скрининговой программы.

В таблице 3 представлено распределение случаев рака предстательной железы по стадиям на

момент диагностики заболевания, за период 10 лет (2007-2016 гг.) в Республике Казахстан в сравнении с данными ВКО.

Из таблицы 3 следует, что в период 2007-2009 гг. как в Республике Казахстан, так и в ВКО, большая часть случаев рака предстательной железы приходится на III стадию заболевания, однако начиная с 2009 года в ВКО отмечается рост случаев рака предстательной железы на I-II стадиях заболевания, а 2012 году отмечается увеличение случаев рака простаты на более ранних (I-II стадиях) по стране в целом, в то время как в ВКО в том же году выявляемость рака предстательной железы на I-II стадиях превышала выявляемость на III-IV стадиях более чем в 2 раза, а, начиная с 2015 года – более, чем в 3 раза.

Увеличение случаев заболеваемости раком предстательной железы в Казахстане, по всей вероятности, связано с проведением скрининговых обследований, которые стартовали в 2013 году в 5 пилотных областях, включая Восточно-Казахстанскую. В 2014 году география программы расширилась и охватила еще 5 областей страны [7]. В Казахстане скрининг случаев рака простаты проводится путем исследования сывороточного простат-специфического антигена (ПСА) 1 раз в 4 года среди мужчин в возрасте 50-66 лет, не состоящих на диспансерном учете по поводу данного заболевания [5].

Скрининговые исследования определяют рак простаты на ранних стадиях, что способствует началу своевременного лечения. Существуют исследования [19,21], которые демонстрируют тенденцию снижения смертности от рака простаты в ряде стран, где проводится скрининг, однако по сей день не выявлено, насколько это обусловлено самими скрининговыми исследованиями, а не совершенствованием методов лечения РПЖ. Помимо этого, скрининговые исследования создают нагрузку на систему здравоохранения, провоцируя ряд проблем, связанных с гипердиагностикой рака простаты и увеличением финансовых затрат на проведение самого скрининга и лечение впервые выявленных больных [12,18].

Восточно-Казахстанская область характеризуется более высокими показателями заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в сравнении с другими видами опухолей [8]. Одним из объяснений этого факта является сложная экологическая обстановка, связанная с химическим загрязнением по причине развитого промышленного производства в городе Усть-Каменогорск - административном центре ВКО [6]. Определенный вклад в ухудшение эпидемиологических показателей по онкологическим заболеваниям вносит и радиационное воздействие, связанное с многолетней деятельностью Семипалатинского ядерного полигона, расположенного на территории ВКО [1,4].

Заболеваемость раком предстательной железы в Республике Казахстан находится на более низком уровне, чем в индустриально-развитых странах мира, что в целом характерно для азиатской популяции и может быть связано как с образом жизни, так и общей продолжительностью жизни [20]. В странах Европы, Северной Америки, Австралии и Новой Зеландии рак простаты является основным онкологическим заболеванием среди мужского населения и на его долю приходится 22,8% [15], 28,3% [10] и 30,4% [11], соответственно. В Российской Федерации и Республике Беларусь рак предстательной железы стоит на втором месте среди всех онкологических заболеваний у мужчин: 12,9% и 10,2%, соответственно [2]. В других странах Центрально-Азиатского региона, как и в Казахстане, доля рака простаты в общей структуре онкологической заболеваемости остается низкой [3].

Выводы:

1. Проведенное исследование свидетельствует о росте случаев заболеваемости раком предстательной железы среди населения Казахстана за период 2007-2016 гг., что очевидно, обусловлено проведением скрининговой программы путем выявления сывороточного ПСА. Отмечается снижение смертности от РПЖ в Республике Казахстан в течение последних двух лет (2015-2016 гг.).

2. Пик заболеваемости раком предстательной железы приходится на возраст 70 лет и старше. Начиная с 2009 года, отмечается рост выявляемости рака простаты на ранних (I-II) стадиях.

3. Необходимы дополнительные исследования для определения факторов риска развития рака предстательной железы, а также этнических и географических трендов для населения Казахстана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апсаликов Б.А., Манамбаева З.А., Адылханов Т.А., Даулетьярова М.А., Апсаликов К.Н. Динамика заболеваемости раком молочной железы в Восточно-Казахстанской области и роль радиационного фактора. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2016. – № 1. - 7-10.
2. Бакашев Ж.К., Камарли З.П., Кузиков М.А., Абдуалиева Г.М. Структура общей онкологической заболеваемости в Кыргызстане и странах СНГ // Вестник КРСУ.–2013–Том 13.–1.–94-97
3. Головачев С.В., Нургалиев Н.С., Камарли З.П., Макимбетов Э.К. Состояние онкологической помощи и эпидемиология рака предстательной железы в центральноазиатских республиках // Онкоурология. – 2016. - №3. – 82-86.
4. Масалимов Е.Т. Онкологическая смертность экспонированного радиацией населения Восточно-Казахстанской области за период 2007-2011 гг. // Известия ВУЗов Кыргызстана. – 2013. - №3. – С. 59-61.
5. Нургалиев Н.С., Жылкайдарова А.Ж., Ишкинин Е.И. Руководство по проведению скрининга целевых групп мужского населения на раннее выявление рака предстательной железы и обеспечению его качества. Под ред. д.м.н. Нургазиева К.Ш. – Алматы: 2013. – 71 с.
6. Онаев С.Т., Гребенева О.В., Шадетова Д.С., Курмангалиева А.Ж., Балаева Е.А. Климатоэкологическое состояние урбанизированных территорий Восточного Казахстана // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №6. – 10-13.
7. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан № 8 от 8 января 2013 года «О внедрении скрининга на раннее выявление рака пищевода, желудка, печени и предстательной железы в пилотных регионах».
8. Сейтказина Г.Д., Имангалиева Н.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Петухов А.В. Динамики распространения злокачественных новообразований по областям Республики. Онкология и радиология Казахстана. – 2011. - 21(4). - 91-97.
9. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельности организаций здравоохранения в 2015 году». МЗСР. 2016.
10. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer 2013; 132:1133–1145.
11. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol. 2012; 61:1079–1092.

12. Djulbegovic et al 2010 Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials BMJ. – 2010. – No.341. – 4543, p. 12.
13. Epstein JI, Cubilla AL, Humphrey PA. Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Penis, and Scrotum (AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4, Fascicle 14). Washington, DC: American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology. 2011.
14. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC; 2001.
15. Ferlay J, Shin HR, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127:2893–2917.
16. Giovannucci E, Platz EA, Mucci L. Epidemiology of prostate cancer. In: Scardino PT, Linehan WM, Zelefsky MJ et al. Eds. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 1–17.
17. Henderson BE, Lee NH, Seewaldt V, Shen H. The influence of race and ethnicity on the biology of cancer. Nat Rev Cancer 2012; 12:648–653.
18. Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. Cancer Causes Control. – 2007. – Vol.18. – P. 279-285.
19. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012; 157(2): 120-34.
20. Parkin DM, Ferlay J, Curado MP et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. Int J Cancer 2010; 127:2918–2927.
21. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Prostate Cancer Screening. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017.
22. WHO. Global status report on noncommunicable diseases. WHO Geneva: 2014; 298.
23. World cancer report. WHO Geneva: 2014; 632.

SUMMARY

MORTALITY AND MORBIDITY FROM PROSTATE CANCER IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN FROM 2007 TO 2016

Ospanov E., Adylkhanov T., Tokanova Sh., Semenova Yu., Dauletjarova M., Bolsynbekova S., Zhumykbayeva N.

Semey State Medical University, Kazakhstan

Worldwide, prostate cancer is the second most common male malignancy after lung cancer. However, prostate cancer is less common for the Asian population. We performed statistical analysis of official data on newly diagnosed cases of prostate cancer based on the annual reports of cancer hospitals in the Republic of Kazakhstan for the period of 10 years (2007-2016).

We observed an increase in the incidence of prostate cancer among the population of Kazakhstan for the period of 2007-2016, which may be due to the screening program, which started in 2013. In the country as a whole, there has been a decrease in mortality over the past two years. The peak incidence of prostate cancer falls at the age of 70 years and older, while at the age of below 40 years this disease is seen only sporadically. Since 2009, there has been an increase in the detection of prostate cancer in the early (I-

II) stages, which is associated with screening tests based on evaluation of serum PSA levels.

Keywords: prostate cancer, morbidity, mortality, screening program, Republic of Kazakhstan.

РЕЗЮМЕ

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (С 2007 ПО 2016 ГГ.)

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Болсынбекова С.О., Жумыкбаева Н.К.

Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан

Рак простаты находится на втором месте в мире после рака легких среди всех форм злокачественных новообразований у мужчин. В азиатской популяции рак предстательной железы встречается редко. Проведен анализ официальной статистики по случаям рака предстательной железы (годовые отчеты онкологических диспансеров Республики Казахстан по впервые выявленным случаям рака простаты за период 10 лет (2007-2016 гг.).

Проведенное исследование выявило рост заболеваемости раком предстательной железы среди населения Казахстана за период 2007-2016 гг., что, очевидно, обусловлено началом проведения скрининговой программы в 2013 году. По стране в целом, отмечается снижение смертности от этого заболевания в течение последних двух лет. Пик заболеваемости раком предстательной железы приходится на возраст 70 лет и старше. В возрасте до 40 лет это заболевание встречается лишь sporadически. Начиная с 2009 года, отмечается рост выявляемости рака простаты на ранних (I-II) стадиях, что связано со скрининговыми обследованиями путем выявления сывороточного простат-специфического антигена.

რეზიუმე

წინამდებარე ჯირკვალის კიბოთი დაავადების გავრცელების და სიკვდილიანობის მდგომარეობა 2007-2016 წწ. ყაზახეთის რესპუბლიკაში

ე. ოსპანოვი, გ. ადილხანოვი, შ. ტოკანოვა, იუ. სემიონოვა, მ. დაულეტიაროვა, ს. ბოლსინბეკოვა, ნ. ჟუმუიკბაევა

ქ. სემეის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

გავრცელების მიხედვით პროსტატის კიბოს უჭირავს მეორე ადგილი მსოფლიოში ფილტვების კიბოს და ყველა სხვა ლოკალიზაციის

ავთვისებიან დაავადებათა შორის მამაკაცებში. აზიურ პოპულაციაში წინამდებარე ჯირკვალის კიბო საკმაოდ იშვიათი დაავადებაა. ჩატარებულია აღნიშნული დაავადების შესახებ ოფიციალური სტატისტიკური მონაცემების ანალიზი 10 წლის პერიოდში (2007-2016 წწ.).

ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა წინამდებარე ჯირკვალის კიბოთი ავადმყოფთა რაოდენობის ზრდა აღნიშნული დროის პერიოდში, რაც, სავარაუდოა, გამოწვეულია სკრინინგის პროგრამის განხორციელებით 2013 წლიდან. უკანასკნელი

ორი წლის მანძილზე აღინიშნება ამ დაავადების მიზეზით სიკვდილიანობის მჩვენებლის მკვეთრი შემცირება. პროსტატის კიბოს გავრცელების ყველაზე დიდი რიცხვი გამოვლინდა 70 წლის და უფრო ხნირ მამაკაცებში. 40 წლის ასაკში აღნიშნულ დაავადებას აქავს სპორადული ხასიათი. 2009 წლიდან დაწყებული აღინიშნება პროსტატის კიბოს გამოვლენა ადრეულ სტადიაზე, რაც დაკავშირებულია პროსტატის სფეციფიკური ანტიგენის გამოვლენის მეშვეობით სკრინინგული გამოკვლევებით დაწერგვსთან.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

Лесовой В.Н., Колупаев С.М.

Харьковский национальный медицинский университет Украина

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – одно из наиболее распространенных расстройств мочеиспускания, которое согласно совместной классификации международного общества по проблеме недержания мочи (International Continence Society, ICS) и международной урогинекологической ассоциации (International Urogynaecological Association, IUGA), представляет собой синдром, характеризующийся ургентностью, как в сочетании с ургентным недержанием мочи, так и без него, частым мочеиспусканием и ноктурией, при отсутствии инфекции мочевого тракта или другой известной патологии [6]. Распространенность ГАМП, по данным разных авторов составляет 11,8-17,0% [9]. Данная патология чаще встречается у женщин. Синдром ГАМП полиэтиологичен и может быть обусловлен рядом патологических факторов, среди которых выделяют нейрогенные, миогенные, гормональные, дисметаболические, гипознергетические [8,10]. Возможными причинами развития данного заболевания являются воспалительные изменения в стенке мочевого пузыря, а также гормональный дисбаланс [2,4,11]. Учитывая вышеизложенное, изучение патогенетических особенностей развития ГАМП является необходимым компонентом диагностики данного заболевания.

Цель исследования - изучить патогенетические особенности развития ГАМП у женщин, путем оценки содержания в моче интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина -8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), макрофагального хемотаксического протеина -1 (MCP-1) а также сывороточных концентраций гонадотропных (лютеинизирующий - ЛГ, фолликулоstimулирующий - ФСГ) и половых (эстрадиол - E2, прогестерон - П) гормонов.

Материал и методы. Обследованы 107 женщин с ГАМП и 29 здоровых женщин, которые составили контрольную группу. Отбор пациенток осуществлялся на основании наличия характерных симптомов ГАМП: более 8 мочеиспусканий за 24 часа, ургентные позывы при отсутствии инфекции мочевых путей, а также другой патологии мочевыделительной системы (камни мочеточников и мочевого пузыря, опухоли тазовых органов, дивертикулы и свищи мочевого пузыря, наличие в анамнезе лучевой терапии и оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы в течение предыдущих 6 месяцев) и центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, менингит, энцефалит, травматические повреждения ЦНС, spina bifida, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе), которые могли быть причиной вышеуказанных расстройств мочеиспускания.

У всех пациенток оценен гормональный статус посредством определения сывороточных концентраций ЛГ, ФСГ, E2, П, а также содержания цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , MCP-1 в моче. Гормональный статус пациенток оценивался отдельно: в репродуктивном возрасте и в постменопаузе.

Определение концентрации цитокинов и гормонов проводили методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Вектор Бест» (Россия), на иммуноферментном анализаторе «Тесап» (Австрия).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием лицензированной статистической программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Для описания средних групповых значений признаков рассчитывали значение средней арифметической и ее стандартного отклонения, 95% доверительные интервалы.

Сравнение двух различных групп по количественным признакам в условиях подчинения данных закону нормального распределения проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При исследовании содержания ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , МСР-1 в моче обнаружено, что концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α у больных с гиперактивным мочевым пузырем не превышали верхнюю границу диапазона концентраций этих показателей, наблюдавшихся в контрольной группе. Различия между средними значениями концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в исследуемой и контрольной группах были недостоверны.

Содержание ИЛ-8 в моче больных ГАМП составило $14,19 \pm 8,22$ пг/мл, и достоверно отличалось от аналогичного показателя контрольной группы ($6,12 \pm 2,05$ пг/мл). Уровень МСР-1 в моче пациенток с ГАМП ($111,13 \pm 34,80$ пг/мл) достоверно превысил средние значения контрольной группы ($60,16 \pm 15,27$ пг/мл), таблица.

Более детальное изучение полученных данных по цитокинам мочи, которые превысили нормальные значения в группе пациенток с ГАМП, позволило установить, что общее количество больных с отклонением от нормы вышеуказанных цитокинов составило 38 (35,5%), сочетанное повышение уровня ИЛ-8 и МСР-1 наблюдалось у 18 (16,82%) пациенток, изолированное повышение только ИЛ-8 имело место у 3 (2,80%), а МСР-1 у 17 (15,88%) пациенток.

Изучение гормонального статуса у женщин с симптомами ГАМП в репродуктивном периоде выявило достоверное снижение уровня Е2 в сравнении с контрольными показателями. В репродуктивном возрасте средний уровень Е2 составил $42,57 \pm 10,55$ пг/мл и был достоверно ниже, чем в контрольной группе - $72,22 \pm 17,69$ пг/мл. В периоде постменопаузы средние значения Е2 в крови женщин с ГАМП и контрольной группы достоверно не отличались друг от друга: у пациенток с ГАМП данный показатель составил $31,41 \pm 9,37$ пг/мл, в контрольной группе - $34,90 \pm 9,35$ пг/мл.

У женщин репродуктивного возраста, больных ГАМП, средний уровень П составил $1,94 \pm 0,79$ нмоль/л и находился в пределах значений контрольной груп-

пы - $2,26 \pm 0,93$ нмоль/л. В периоде постменопаузы содержание П в сыворотке крови пациенток с ГАМП также не отличалось от контроля. У женщин с ГАМП уровень П составил $2,98 \pm 0,76$ нмоль/л, в контрольной группе - $3,37 \pm 0,83$ нмоль/л ($p > 0,05$).

Уровень ФСГ у пациенток репродуктивного возраста, страдающих ГАМП, имел тенденцию к увеличению и составил $5,67 \pm 1,58$ МЕ/л, в то время как в контрольной группе - $4,97 \pm 0,94$ МЕ/л. В периоде постменопаузы концентрация данного гормона в сыворотке больных с ГАМП также существенно не отличалась от значений контрольной группы: у пациенток с ГАМП уровень ФСГ составил $58,39 \pm 11,25$ МЕ/л, в контрольной группе - $61,10 \pm 11,99$ МЕ/л.

У пациенток с ГАМП в виде недостоверной тенденции зафиксировано снижение уровня ЛГ относительно контрольной группы. В репродуктивном периоде у пациенток с ГАМП данный показатель составил $11,80 \pm 2,39$ МЕ/л, у женщин контрольной группы - $13,67 \pm 3,46$ МЕ/л. В периоде постменопаузы достоверных различий между исследуемой и контрольной группами по содержанию ЛГ в сыворотке крови не выявлено. Уровень ЛГ у пациенток с ГАМП составил $51,76 \pm 15,32$ МЕ/л, в контрольной группе - $54,02 \pm 17,86$ МЕ/л.

Для объективизации полученных данных проведен анализ частоты отклонений от нормы показателей исследованных гормонов у больных ГАМП с учетом их репродуктивного статуса. При изучении уровня Е2 установлено, что наиболее высокой частота гипопострадиолемии была у больных ГАМП репродуктивного возраста - 26,47%. В периоде постменопаузы только у 4,1% пациенток регистрировался сдвиг уровня Е2 в сторону меньших значений по отношению к показателю контрольной группы.

Установлено, что уровень П у пациенток с ГАМП в репродуктивном возрасте был снижен у 5,88% больных, а в период постменопаузы - у 2,74% больных, что не имело достоверных различий. При этом показатели гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) у всех пациенток с ГАМП, независимо от репродуктивного статуса, находились в диапазоне физиологической нормы.

В результате проведенного исследования, у пациенток с ГАМП обнаружено повышенное содержание в моче ИЛ-8 и МСР-1. Это указывает на патогенетиче-

Таблица. Содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО- α , МСР-1 в моче женщин с ГАМП

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа (n=29)		Пациенты с ГАМП (n=107)	
	Min-max	M \pm δ	Min-max	M \pm δ
ИЛ-1 β	0-5,10	$2,17 \pm 0,81$	0-4,50	$2,08 \pm 0,72$
ИЛ-8	0-13,00	$6,12 \pm 2,05$	0-49,30	$14,19 \pm 6,23^*$
ФНО- α	0-8,50	$5,23 \pm 1,64$	0-14,50	$5,68 \pm 2,10$
МСР-1	17,60-87,50	$60,16 \pm 15,27$	61,00-161,50	$111,13 \pm 34,80^*$
ИЛ-4	1,30-2,50	$1,98 \pm 0,23$	1,40-2,50	$1,99 \pm 0,30$

примечание: * - статистическая достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$)

скую роль этих цитокинов в развитии данного заболевания. Основной функцией ИЛ-8 является его высокая активность как хемоаттрактанта для нейтрофилов. Он является не только хемоаттрактантом, который обеспечивает миграцию и экстравазацию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, но и медиатором воспаления, который активирует резидентные клетки. Присутствие высоких уровней ИЛ-8 и MCP-1 ассоциировано с воспалительным процессом [1,8]. Доклиническими исследованиями подтверждена маркерная роль MCP-1 и ИЛ-8 в диагностике воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря [5]. Полученные данные, а именно повышенное содержание в моче ИЛ-8 и MCP-1 у 35,5% женщин с ГАМП свидетельствуют о наличии воспалительного компонента в генезе заболевания, что позволяет рассматривать эти пептиды в качестве перспективных кандидатов на роль маркеров, обосновывающих включение в терапию ГАМП противовоспалительных препаратов.

Другим возможным фактором развития ГАМП является гормональный дисбаланс. На эмбриональном уровне дистальная вагина, мочевой пузырь и уретра формируются из общей точки деривации - урогенитального синуса, поэтому логичным представляется утверждение, что эти ткани подвергаются воздействию эстрогенов похожим образом. О возможной патогенетической роли эстрогенного дефицита в генезе ГАМП свидетельствуют экспериментальные исследования [2]. Однако, результаты клинических исследований по этому поводу неоднозначны. Дискутируется вопрос влияния гормональных изменений на развитие нарушений детрузора [3].

При оценке гормонального статуса женщин с ГАМП в данном исследовании выявлено достоверное снижение концентрации в сыворотке крови эстрадиола у пациенток репродуктивного возраста. Полученные данные свидетельствуют о том, что эндокринная недостаточность по эстрадиолу в репродуктивном возрасте вызывает нарушение функции детрузора и может способствовать развитию гиперактивного мочевого пузыря. Роль дефицита эстрадиола в генезе данного заболевания с возрастом снижается и в периоде постменопаузы преобладающую роль играют уже другие механизмы формирования данного заболевания.

Выводы.

Воспалительные изменения в стенке мочевого пузыря, а также гипоестрогения в репродуктивном возрасте являются возможными патогенетическими составляющими развития ГАМП у женщин. Оценку гормонального статуса, а также определение мочевых концентраций ИЛ-8 и MCP-1 следует включать в диагностический алгоритм при наличии симптомов ГАМП у женщин с целью выбора оптимальной, патогенетически обоснованной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова М.М., Родионова Т.И. Провоспалительный цитокиновый сдвиг у пациентов с манифестным гипотиреозом //

- Дальневост. мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 26–27.
2. Aizawa N, Iijima K, Rosenbaum J.S. et al. Comparison of the effects of oestrogen deficiency and old age on primary bladder afferent activity and voiding behaviour in the ageing female rat // *B.J.U. Int.* – 2011. – Vol. 108, №2. – P. 10–16.
3. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women // *Cochrane Database of Systematic Reviews* - 2012, Issue 10 - Art. No.: CD001405.
4. Chung-Cheng WANG, Hann-Chorng KUO Urothelial Dysfunction and Chronic Inflammation in Diabetic Patients with Overactive Bladder // *LUTS*.-2017 - Vol 9, Issue 3 - P. 151–156.
5. Hann-Chorng KUO. Potential Biomarkers Utilized to Define and Manage Overactive Bladder Syndrome // *LUTS* – 2012 - Volume 4, Issue s1 - P. 32–41.
6. Haylen B.T., de Ridder D., Freeman R.M. et al An International Urogynaecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction.// *Neurourol. Urodyn.* – 2010. – Vol. 29 - №1 – P. 4–20.
7. Hsin-Tzu LIU, Yuan-Hong JIANG, Hann-Chorng KUO. Alteration of Urothelial Inflammation, Apoptosis, and Junction Protein in Patients with Various Bladder Conditions and Storage Bladder Symptoms Suggest Common Pathway Involved in Underlying Pathophysiology // *LUTS*.-2015.- Vol 7, Issue 2.- P. 102–107.
8. Liu HT, Jiang YH, Kuo HC. Increased serum adipokines implicate chronic inflammation in the pathogenesis of overactive bladder syndrome refractory to antimuscarinic therapy // *PLoS One* – 2013. 8: e76706.
9. Robinson D, Cardozo L. The overactive bladder syndrome in women. New York, London: Informa Healthcare, 2010.
10. Silva-Ramos M1, Silva I, Oliveira O, et al. Urinary ATP may be a dynamic biomarker of detrusor overactivity in women with overactive bladder syndrome. // *PLoS One*. 2013 May 31;8 (5):e64696.
11. Tyagi P1, Tyagi V, Qu X, et al. Association of inflammaging (inflammation + aging) with higher prevalence of OAB in elderly population // *Int Urol Nephrol*. 2014 May; 46 (5):871-7.

SUMMARY

PATHOGENETIC FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF OVERACTIVE BLADDER IN WOMEN

Lesovoy V., Kolupayev S.

Kharkov National Medical University Ukraine

The aim of the research was to study the pathogenetic features of the development of the overactive bladder (OAB) in women. 107 women with OAB and a control group of 29 healthy women were involved into the study. The hormonal status was studied based on the determination of serum concentrations of luteinizing hormone (LH), stimulating hormone (FSH), estradiol and progesterone. The urine levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-4 (IL-4), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor α (TNF- α) and macrophage chemotactic protein-1 (MCP-1) were assessed.

Decreased level of estradiol was detected in 26.47% of women of reproductive age. Elevated urine levels of MCP-1 and IL-8 were found in 35.5% of patients. The obtained data testify to the possible pathogenetic role of inflammatory changes in the bladder wall, as well as hypoeurogenism in

women of reproductive age in the development of OAB.

Keywords: overactive bladder, pathogenesis, cytokines, inflammation, hypoestrogenism.

РЕЗЮМЕ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

Лесовой В.Н., Колупаев С.М.

*Харьковский национальный медицинский университет
Украина*

Целью исследования явилось изучение патогенетических особенностей развития гиперактивного мочевого пузыря у женщин. В исследование включены 107 женщин с гиперактивным мочевым пузырем (основная группа) и 29 здоровых (контрольная группа). Изучен гормональный статус на основании определения сыровоточных концентраций эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов; исследованы уровни цитокинов: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), макрофагальный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) в моче.

В результате проведенных исследований, у 26,47% женщин репродуктивного возраста выявлены низкие уровни эстрадиола, у 35,5% больных имел место повышенный уровень MCP-1 и ИЛ-8 в моче. Полученные данные свидетельствуют о возможной патогенетической роли в развитии данного заболевания воспалительных изменений в стенке мочевого пузыря, а также гипоестрогении у женщин репродуктивного возраста.

რეზიუმე

ჰიპერაქტიური საშარდე ბუშტის განვითარების პათოგენური თავისებურებები

ვ. ლესოვი, ს. კოლუპაევი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰიპერაქტიური საშარდე ბუშტის განვითარების თავისებურებების შესწავლა ქალებში.

კვლევაში ჩართული იყო 107 ჰიპერაქტიური შარდის ბუშტით (ძირითადი ჯგუფი) და 29 ჯანმრთელი (საკონტროლო ჯგუფი) ქალი. ესტრადიოლის, პროგესტერონის, ლუთეინური და ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონების შრატისმიერი კონცენტრაციის განსაზღვრის მეშვეობით შესწავლილია ჰორმონალური სტატუსი, გამოკვლეულია ციტოკინების დონეები: ინტერლეიკინ-18 (ილ-18), ილ-4, ილ-8; სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი α (სნფ- α), მაკროფაგული ჰემოტაქსური პროტეინი-1 შრატში.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ რეპროდუქციული ასაკის ქალების 26,47% აღმოაჩნდა ესტრადიოლის დაბალი დონე, 35,5% - მაკროფაგული ჰემოტაქსური პროტეინი-1-ის და ილ-8 მომატებული დონე შრატში.

მიღებული მონაცემები მოწმობენ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში აღნიშნული დაავადების განვითარებაში შარდის ბუშტის კედელში მიმდინარე ანთებითი ცვლილებების შესაძლო პათოგენურ როლზე, ასევე რეპროდუქციული ასაკის ჰიპოესტროგენიაზე.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)

Солопова А.Г., Макацария А.Д., Яковлева О.Н., Москвичева В.С.

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, Москва, Россия*

Опухолевые заболевания женских половых органов у детей и подростков составляют 1,5-4% от общего числа опухолей различной локализации. Данные новообразования возникают преимущественно у детей младшего возраста в период полового созревания.

Выделяют опухоли доброкачественные, пограничные и злокачественные. На сегодняшний день отмечается рост случаев заболеваний злокачественными новообразованиями половых органов у девочек, которые занимают четвертое место в структуре онкологической

заболеваемости после опухолей центральной нервной системы (22%), почек (5,6%) и костной системы (4,5%), хотя доля детской смертности от злокачественных опухолей женской половой сферы не превышает 1% (0,1-0,7) [6].

Опухоли половых органов у детей и подростков женского пола являются весьма редкой патологией в структуре онкогинекологической заболеваемости, характеризуются низкой выявляемостью ввиду отсутствия достаточного знания клинической картины заболевания и онкологической настороженности у врачей-педиатров, что ведет к нарушению гормонального равновесия и утрате репродуктивной функции [7,35,37].

Эпидемиология. Частота встречаемости опухолевых поражений половых органов у детей составляет 3-5%, из них 82,4% приходится на опухоли яичников, а 17,6% – на опухоли влагалища, вульвы, шейки матки. Причем поражение тела матки не характерно для детей [35].

Имеются характерные возрастные особенности опухолевых поражений половых органов: опухоли влагалища, вульвы, шейки матки чаще встречаются у детей младшего возраста (до 5 лет), после 7 лет увеличивается доля опухолевых поражений яичников [35].

Морфологическая структура опухолей половых органов зависит от локализации процесса. Например, герминогенные опухоли чаще локализуются в яичниках (до 70%), чем во влагалище (15%). Опухоли стромы полового тяжа выявляются еще реже (22%), и только в 8% в яичниках определяются эпителиальные опухоли, большая часть из которых имеет злокачественный характер [35,41].

Согласно имеющимся на сегодняшний день научным исследованиям, выделяют два пика заболеваемости герминогенными опухолями: первый – до 2-х лет опухоли крестцово-копчиковой области (74% составляют девочки) и второй – 8-12 лет для девочек и 11-14 лет для мальчиков при поражении гонад. На этом основании можно сделать вывод о том, что у девочек младшего возраста преобладают герминогенные опухоли внегонадного расположения, а у детей старшего возраста – опухоли гонадной локализации [7,12,35].

Среди опухолевых поражений влагалища и шейки матки преобладают опухоли злокачественного характера: рабдомиосаркома (82%), герминогенные опухоли (15%) и аденокарцинома (2%). У детей младшего возраста чаще встречается эмбриональная рабдомиосаркома, а у детей старшего возраста – альвеолярная. В 55% случаев поражается преимущественно влагалище, на втором месте – шейка матки (до 20%), на третьем – вульва (около 5%) [35].

Классификация. Образования яичников представлены двумя типами:

а) простые ретенционные кисты - фолликулярные и лютеиновые (кисты желтого тела);

б) истинные опухоли - эпителиальные, опухоли стромы полового тяжа, герминогенные, гормон-продуцирующие [11].

Гистологическая классификация опухолей яичников включает:

1) эпителиальные (серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные, опухоли Бреннера, серозно-муцинозные, недифференцированная карцинома, неклассифицируемые);

2) опухоли стромы полового тяжа:

4) опухоли мягких тканей, специфичные для яичников;

5) неклассифицируемые опухоли;

6) вторичные (метастатические) опухоли;

7) опухолеподобные поражения (фолликулярная киста, киста желтого тела).

Эта классификация предусматривает деление опухолей внутри каждого гистологического типа на доброкачественные, пограничные и злокачественные формы [4, 9,11,12,20,26].

Герминогенные опухоли по локализации подразделяются на две большие группы: гонадные (яичник и яичко) и внегонадные или экстрагонадные (крестцово-копчиковая область, влагалище, забрюшинное пространство, центральная нервная система) [8,24].

К гормон-продуцирующим опухолям относятся гранулезостромально-клеточные опухоли (гранулезоклеточная, текома) и андробластома – опухоли стромы полового тяжа. Гормонально-активные опухоли по клиническому течению делятся на феминизирующие (гранулезоклеточная, текома) и маскулинизирующие (андробластома). Большинство новообразований содержит клетки овариального типа, меньшая часть представлена производными клеток тестикулярного типа Сертоли и Лейдига (хилусные и стромальные клетки) [11].

Этиопатогенез. Основными факторами возникновения опухолей яичников являются эндогенные и экзогенные причины (окружающая среда, характер питания, вредные привычки). Среди эндогенных ведущая роль принадлежит гормональному дисбалансу: клинически наблюдается повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что, в свою очередь, ведет к повышению риска развития опухолевого роста – соответственно функция яичников ослабляется, и уровень эстрогенов падает, однако, по принципу отрицательной обратной связи, содержание гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ) повышается. Именно такое ациклическое выделение гонадотропинов нарушает их накопление в гипофизе и возможность овуляторного выброса ФСГ, ЛГ. В итоге это приводит к хроническому состоянию ановуляции, то есть зрелый фолликул не овулирует, а продолжает свой дальнейший рост за счет накопления фолликулярной жидкости, которая образуется в результате транссудации ее из кровеносных сосудов или вследствие секреции гранулезным эпителием. Таким образом, образуются фолликулярные кисты, содержимым которых является прозрачная жидкость светло-желтого цвета. Стенка кисты состоит из фолликулярного эпителия, снаружи расположены текалютеиновые клетки, фиброзная соединительная ткань и гиалиновая мембрана. Эпителий имеет тенденцию к

дистрофии, истончению и слушиванию. Данные кисты часто встречаются именно в подростковом возрасте [1,10,11,34].

В случае, когда зрелый фолликул овулирует и в дальнейшем трансформируется в желтое тело, в котором нарушается лимфо- и кровообращение, возникает киста желтого тела. Она представляет собой полостное образование с жидкостью желтого цвета, иногда с примесью крови. В большинстве случаев эти кисты претерпевают обратное развитие: лютеиновые клетки постепенно замещаются соединительной тканью [11].

Источником возникновения герминогенных опухолей является первичная половая клетка, которая в процессе эмбриогенеза неправильно развивается или мигрирует. По мере миграции из желточного мешка в эмбрион примордиальные герминогенные клетки начинают пролиферировать, восстанавливают или сохраняют способность экспрессировать определенные гены, связанные с полипотентностью (STELLA, OCT 3/4, NANOG), в то время как нормальная первичная половая клетка должна давать начало развитию недифференцированных (мультипотентных) клеток, формирующих в последующем эмбрион и собственно половые клетки. Таким образом, при нарушении любого периода дифференцировки клеток возможно развитие герминогенной опухоли [4,14,17,23,32,40].

В патогенезе рабдомиосаркомы первостепенную роль играет мутация гена Trp53; особенно часто подобные мутации встречаются в клетках рабдомиосаркомы с более агрессивным течением [35].

Согласно данным ряда современных исследований, можно проследить связь между опухолями яичников и пороками развития, генетическими заболеваниями. Например, при обследовании детей с опухолями яичника в 70% выявляется синдром Свайера (или чистая дисгенезия гонад) – заболевание, связанное с мутацией в Y-хромосоме, приводящей к формированию женского фенотипа у человека с «мужским» генотипом 46, XY [35,7,45].

Факторы риска. Одним из основных факторов риска возникновения опухолей женских половых органов у девочек является наследственная предрасположенность [16].

Неправильный образ жизни беременной женщины (курение, алкоголь, наркотики), нерациональное питание, инфекционный процесс на фоне сниженного иммунного статуса, стрессовые ситуации ведут к гормональному дисбалансу, что увеличивает риск развития опухолей женских половых органов у ребенка [2].

Дополнительными факторами роста опухолевого процесса являются канцерогены в воздухе, пище, неблагоприятная экологическая обстановка окружающей среды, радиация.

Доказано, что загрязненная окружающая среда отрицательно влияет на репродуктивную функцию девочек [2,10].

Клиническая картина. Опухоли репродуктивной

системы у детей и подростков женского пола чаще обнаруживаются случайно при исследовании сопутствующей патологии или при профилактическом осмотре [35].

Как и при других заболеваниях, при злокачественных опухолях выделяют общие и местные симптомы. Общие симптомы связаны с метаболизмом опухолевой ткани и влиянием новообразования на организм ребенка, вследствие чего повышается температура тела, появляется потливость, бледность, вялость, адинамия, снижается масса тела. У детей с гормонально-активными опухолями выявляются абдоминальный синдром, обильная диарея, вздутие живота, парез кишечника, гипертермия. Данные опухоли в избыточном количестве продуцируют половые гормоны, в результате чего у девочек нарушается менструальный цикл и появляются мужские черты, у мальчиков наблюдается развитие соматических и психических признаков, присущих женскому полу [2,7,13].

В некоторых случаях опухолевый процесс может симулировать острую хирургическую патологию (острый аппендицит, инвагинацию) [2,8,10].

В большинстве случаев герминогенные опухоли яичников имеют одностороннюю локализацию, лишь при дисгерминомах риск двустороннего поражения составляет около 15%. Жалобы девочек с данной патологией различны: от бессимптомного течения до клиники «острого живота», обусловленной нарушением гемодинамики в результате перекрута ножки опухоли и/или разрыва капсулы. Среди общих симптомов отмечаются боли в животе, общая слабость, похудание, по мере роста опухоли – увеличение размеров живота. К другим более редким симптомам относятся метеоризм, нарушение менструального цикла, маточные кровотечения, частое мочеиспускание [42].

Рабдомиосаркома влагалища и шейки матки обычно проявляется кровотечениями или кровяными выделениями, а также могут возникнуть расстройства мочеиспускания. Опухоль имеет вид полиповидных масс, часто на ножке, исходит из латеральной или задней стенки влагалища [7,35].

Диагностика. В диагностике опухолей женских половых органов основными методами являются сбор анамнеза и первичный осмотр больного (в том числе гинекологическое обследование) в соответствии с возрастом ребенка [4,7,12,25].

По результатам исследований среди жалоб у девочек с объемными образованиями придатков матки преобладают: боли внизу живота тянущего и колющего характера (87%), нарушения менструального цикла (20%), диспептические явления (10-20%), головная боль (6%) [2,4,7,12,13].

Исследование иммуногистохимических маркеров в клетках герминогенных опухолей позволяет правильно поставить морфологический диагноз, так как для каждого типа опухоли характерен определенный набор маркеров. Например, при возникновении дис-

герминомы следует определять такие маркеры как плацентарная щелочная фосфатаза (PLAR), виметин, хорионический гонадотропин (ХГЧ) - если есть синцитиотрофобласт, для опухоли клеточного мешка – альфа-фетопротеин (АФП), PLAR, α -1-антитрипсин, ЦКР-низкомолекулярные цитокератины №8,18. Следует отметить, что гены NAXOG и OCT 3/4 являются чувствительными маркерами злокачественных герминогенных опухолей [7,28,29,39].

Определение опухолевых маркеров (АФП, β -ХГЧ и лактатдегидрогеназа) в сыворотке крови является простым и высокоинформативным методом. Известно, что разные морфологические виды злокачественных герминогенных опухолей яичников имеют способность продуцировать определенные опухолевые маркеры, что помогает при дифференциальной диагностике, в уточнении диагноза и правильном определении тактики лечения [12,36].

Что касается маркера СА-125, то для злокачественных герминогенных опухолей яичников повышение его уровня не характерно [8,12,13,16,28].

В настоящее время особое значение уделяется цитогенетическому исследованию. Для подтверждения нарушения функции гонады необходимы консультация генетика, проведение кариотипирования, посредством которого изучается структура хромосомного набора или отдельных хромосом человека, а также определение уровня гормонов [35].

С помощью генетических маркеров можно выявить герминогенные опухоли. Речь идет о наличии изохромосомы i (12p), которая определяется у большинства больных с герминогенными опухолями. Эта изохромосома появляется вследствие потери длинного плеча и удвоения короткого плеча хромосомы 12p. Необходимо также отметить, что в других хромосомах имеются изменения: увеличение материала в 1, 2, 7, 8, 9 или потеря материала в 1, 4, 5, 11, 16 и 18 хромосомах [7].

УЗИ – основной метод визуализации объемных образований малого таза. Эхографически дермоидные кисты выглядят как недостаточно однородные массы, гипоехогенные по периферии с гиперэхогенным очагом в центре вплоть до феномена акустической тени. 10-12% этих зрелых тератом выглядят как гипоехогенные образования. Внутренние структуры настолько мелкие, что эхографически не визуализируются. В этой ситуации более информативны КТ и МРТ [5,22,30,33].

МРТ является неинвазивным, безопасным методом выбора при неудовлетворительных и сомнительных результатах УЗИ. МРТ позволяет проводить дифференциальную диагностику опухолей половых органов, в частности, определить морфологическую структуру яичника. По данным результатов исследований «МРТ имеет более высокую специфичность (84%) и достоверность (89%), чем УЗИ (40% и 64%, соответственно) в диагностике злокачественных образований». Используются: диффузионно-взвешенная МРТ, МРТ с динамическим контрастированием и мультисрезовая

КТ (МСКТ) с контрастированием. Преимуществами указанных видов МРТ являются: выявление признаков лимфогенного метастазирования, определение внутриопухолевого кровотока и на основании полученных результатов возможность определения степени малигнизации образования. Основным недостатком исследований с контрастированием является наличие противопоказаний к введению определенного контрастного препарата, которое часто вызывает аллергические реакции [12,25].

Согласно данным S. Braungart, M. McCullagh [17], КТ и МРТ характеризуются отличной чувствительностью и специфичностью для обнаружения зрелых тератом яичников, т.е. что связано с возможностью обнаружения кальцификатов и жира в очагах поражения.

Показанием к биопсии новообразования являются наличие массивного опухолевого инфильтрата, отсутствие возможности полного удаления опухоли и неопределяемый уровень опухолевых маркеров [7].

Лечение. Для индивидуального подхода к лечению ребенка необходимо учитывать следующие критерии: морфологическую структуру новообразования, его размер, стадию распространения опухолевого процесса, наличие осложнений (разрыв капсулы опухоли) и уровень опухолевых маркеров [4,7].

Для лечения детей с опухолью влагалища и шейки матки (рабдомиосаркома) наилучшим вариантом является проведение химиотерапии с брахитерапией - внутренняя лучевая терапия, которая заключается в прицельном воздействии радиоизотопов на пораженную ткань, вследствие чего злокачественные клетки теряют способность к делению и росту. По данным некоторых авторов [35], сочетанное применение этих двух методов обеспечивает хорошие результаты лечения: отсутствует нарушение функции яичников, повышается возможность нормального развития вторичных половых признаков, сохраняется фертильность. В случае возникновения изолированного опухолевого поражения шейки матки следует произвести радикальное удаление новообразования без применения лучевой терапии.

Основным стандартом лечения герминогенных опухолей яичников является хирургическое вмешательство. Оптимальный объем операции – удаление придатков на стороне поражения и резекция большого сальника при помощи срединной лапаротомии. Следует подчеркнуть, что этот метод способствует правильному развитию вторичных половых признаков, которые имеют огромное психологическое значение для ребенка, кроме того сохранить детородную функцию [7,44].

В настоящее время имеется возможность лечения опухолей яичников у детей с помощью лапароскопических операций. Показаниями для реализации этого метода являются размер опухоли (меньше 10 см в диаметре), отсутствие злокачественного поражения яичников и повышенных титров опухолевых маркеров [18,35].

Важно определить очередность оперативного вме-

шатательства и химиотерапии. При поражении гонад на первый план, как правило, выступает проведение операции, химиотерапию проводят в послеоперационном периоде. Однако, при визуализации на КТ или МРТ отдаленных метастаз, первым терапевтическим шагом должна являться химиотерапия. При герминогенной опухоли внегонадной локализации с высоким риском разрыва капсулы во время проведения операции, необходимо до операции проводить химиотерапию [7].

При генетических пороках проводят удаление обоих придатков, если даже опухоль расположена в одном из яичников. Например, если у девочки выявлена Y-хромосома, то это является показанием для удаления другой гонады, так как по результатам исследований увеличивается возможность развития второй опухоли в неудаленной гонаде [7].

Химиотерапия. Среднее количество курсов у больных с герминогенными опухолями яичников составляет 6 ± 3 курса. Количество курсов определяется морфологическим строением опухоли, степенью распространения процесса, развитием осложнений, уровнем опухолевых маркеров. Перед каждым последующим курсом химиотерапии необходимо проводить определение уровня маркеров. Конец лечения устанавливается только при наличии нормализации их уровня в сыворотке крови [7,35].

Лечение герминогенных опухолей имеет свои особенности. Например, больным с дисгерминомой и незрелой тератомой I стадии, с размерами опухоли до 10 см в диаметре и при отсутствии опухолевой инвазии в сосуды, рекомендована операция, после которой должен проводиться строгий динамический контроль с определением уровня опухолевых маркеров. При дисгерминоме II стадии показано проведение 2 курсов химиотерапии, при III-IV стадиях – 4 курсов химиотерапии с проведением лучевой терапии на оставшиеся очаги. Если после операции образовались остаточные опухоли, то их удаление не требуется, так как данная опухоль высокочувствительна к лучевой терапии. В случае невозможности проведения лучевой терапии (угроза лучевой кастрации, т.е. облучение непораженного яичника) следует провести 6 курсов химиотерапии. Больные с незрелой тератомой во II стадии должны получать 4 курса химиотерапии, при III-IV – 6 курсов. После окончания лечения должен осуществляться динамический лапароскопический контроль, если при первичной операции был выявлен глиоматоз брюшины [7,27,35].

Следует подчеркнуть, что в случае повышения уровня маркеров после операции, необходимо провести курс химиотерапии до нормализации этих показателей и в дальнейшем продолжать прием препаратов в течение 2 курсов. Затем целесообразно каждые 2 недели следить за уровнем маркеров, и в случае их повышения необходимо заменить препараты и продолжить лечение [31,35,38].

Для лечения детей и подростков женского пола с фолликулярными и с кистами желтого тела в анамнезе

рекомендуется использовать консервативную терапию: прогестагены, нестероидные противовоспалительные препараты и физиотерапию – причем она эффективна в 97% случаев [37].

Дальнейшее ведение детей после хирургического вмешательства заключается в физикальном и гинекологическом осмотре, определении уровня опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ, ЛДГ), проведении УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Данные мероприятия проводятся каждые 2 месяца в течение первого года; на второй и третий годы – каждые 3 месяца; на четвертый и пятый – каждые полгода; далее – ежегодно. Рентгенография органов грудной клетки выполняется не реже 1 раза в год [4].

Рецидивы. Вероятность возникновения рецидива опухоли зависит от морфологического типа опухоли, стадии процесса, вида хирургического вмешательства. Согласно имеющимся в настоящее время стандартам лечения, опухоль необходимо удалить в период максимального снижения уровня опухолевых маркеров и не ранее чем после 6-ти курсов химиотерапии. Если после операции в удаленной опухоли находят злокачественные клетки, то химиотерапию продлевают до двух курсов, если же они отсутствуют, то лечение прекращается. Показанием для удаления матки с придатками является наличие остаточной опухоли после проведенной химиотерапии по поводу прогрессирующей опухолевой процесс. Вследствие такого лечения нарушается развитие вторичных половых признаков и репродуктивной функции, что в будущем резко ухудшит качество жизни ребенка [7,15,35].

Резекцию яичника по поводу опухоли проводить нельзя, так как у большинства больных (30%) выявляются рецидивы в ближайшие сроки после операции [20,35].

Следует отметить, что чем больше степень злокачественности (III-IV стадии), тем выше риск развития рецидива опухоли (70% и более) [7,32].

Прогноз. Прогноз при онкопатологии органов репродуктивной системы у детей и подростков женского пола зависит от многих факторов: морфологической структуры образования, стадии распространения опухолевого процесса, наличия осложнений (разрыв капсулы опухоли, перекрут ножки опухоли яичника) и уровня опухолевых маркеров [35].

При дисгерминоме и незрелой тератоме безрецидивная десятилетняя выживаемость определяется в 94% и 100% случаев, соответственно. По истечении 10 лет выявляются поздние рецидивы, которые ухудшают результат лечения. При смешанной герминогенной и опухоли желточного мешка поздних рецидивов не отмечается, что ведет к более благоприятному прогнозу [8,19].

В зависимости от стадии прогрессирующего процесса дети с герминогенными опухолями в 100% имеют благоприятный прогноз при I стадии, в 79% – при III стадии. При II стадии десятилетняя выживаемость со-

ставляет 93%, при III — 86%, при IV — 60%. Нельзя не отметить тот факт, что спустя 10 лет и более у больных с III и IV стадиями процесса заболевание будет прогрессировать [8,16].

Повышенный уровень опухолевых маркеров негативно влияет на результат лечения и ведет к ухудшению прогноза: у детей с содержанием маркеров в пределах нормы безрецидивная выживаемость составляет 95%, а с повышенным титром, в частности АПФ, - 80%. Также плохим прогностическим признаком является замедленное или волнообразное снижение уровня опухолевых маркеров в процессе лечения (на протяжении первых двух курсов химиотерапии выживаемость снижается с 83% до 68%) [7,8,13,42].

Профилактика. Профилактика возможной онкопатологии имеет особенное значение у юных пациентов, ещё не реализовавших свою репродуктивную функцию – у которых даже не состоялось ещё окончательное формирование организма [3].

К мероприятиям первичной профилактики относятся: улучшение образа жизни, рациональное сбалансированное питание, улучшение психологического фона жизни, проживание или отдых в экологически чистой зоне и медико-генетическая профилактика (выявление семей с наследственной опухолевой и предопухолевой патологией, а также лиц с хромосомной нестабильностью) [3].

Вторичная профилактика направлена на выявление и устранение злокачественных опухолей на начальных стадиях процесса. Одним из таких направлений является скрининг, который в дальнейшем позволяет провести эффективное органосохраняющее специализированное лечение [3].

Третичная профилактика заключается в предупреждении рецидивов и метастазов у онкологических больных. Так же к мерам третичной профилактики относят медицинскую реабилитацию детей и подростков с онкогинекологической патологией, цель которой – улучшение качества жизни и сохранение репродуктивной функции [3].

Выводы. Можно с уверенностью сказать, что на данный момент достигнуты определенные успехи в лечении детей и подростков женского пола с опухолями половых органов. Однако сохранился ряд неразрешенных вопросов. С одной стороны - выживаемость детей с данной патологией увеличилась в результате использования более агрессивных методов лечения (лучевая терапия и сложные схемы химиотерапии). С другой стороны – при проведении радикального лечения существует высокий риск нарушения функции яичников, так как лучевая терапия и химиотерапия воздействуют непосредственно на гонады и опосредованно на гипоталамо-гипофизарную систему, регулирующую развитие и функцию половых желез. Из этого вытекает необходимость следить за развитием вторичных половых признаков, состоянием менструальной и детородной функций [7,35].

Представляется крайне перспективным дальнейшее изучение методов лечения, обеспечивающих полноценное структурное восстановление стромы яичника, что особенно важно в детском возрасте [37].

Для того чтобы снизить риск рецидива опухолевого процесса и улучшить качество жизни девочек необходимо повсеместно внедрить в практику малоинвазивные органосохраняющие методы лечения, разработать рациональные алгоритмы диагностики и лечения в зависимости от возраста ребенка и характера новообразования. Особенное внимание следует уделить созданию более щадящих схем лучевой терапии и химиотерапии [37].

Совершенно очевидна необходимость внедрения программ комплексной медицинской реабилитации детей и подростков женского пола, перенесших лечение по поводу злокачественных опухолей органов репродуктивной системы [35].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алейник А.Н., Кондакова И.В. Сигнальная система NOTCH и онкогенез. Вопросы онкологии. 2012;5:593-597.
2. Баряева О.Е. Особенности течения объемных образований придатков матки у девочек и девушек. Международный научно-исследовательский журнал. 2016; 3:48-50.
3. Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П., Биличенко Т.Н., Бубнова М.Г., Ипатов П.В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. – М., 2013. – 15 с.
4. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Трякин А.А., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неэпителиальных опухолей яичников. – М., 2014. – 18 с.
5. Делягин В.М., Набатникова Н.В., Мельникова И.В. Клинические аспекты УЗИ малого таза у девочек. Тольяттинский медицинский консилиум. 2015;1-2:74-81.
6. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России // Онкопедиатрия. – 2014. № 1. – С. 7-12.
7. Нечушкина И.В., Капкова О.А. Клинические рекомендации по лечению детей с герминогенными опухолями. – М., 2015. – 44 с.
8. Нечушкина И.В., Керимов П.А., Кошечкина Н.А., Михайлова Е.В. Роль хирургического вмешательства в лечении детей с герминогенными опухолями гонад. Онкопедиатрия. 2015; 2: 98-108.
9. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года. Практическая онкология. 2014; 4:143-152.
10. Румянцева З.С. Коррекция основного патогенетического фактора ретенционных образований яичников в подростковом возрасте. Медико-социальные проблемы семьи. 2013;3:74-77.
11. Рыбалка А.Н., Заболотнов В.А., Румянцева З.С., Егорова Я.А., Белялова Э.И., Аметова Л.В. Морфологическая характеристика образований яичников в детском возрасте. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2011; 3-4:112-117.
12. Солопова А.Е., Сологуб Ю.Н., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Герминогенные опухоли яичников – современный взгляд на проблему. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 2:4-15.

13. Чекини Д.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Тюляндин С.А. Злокачественные герминогенные опухоли яичников: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2016;2:39-46.
14. Adkins S. Pediatric Teratomas and Other Germ Cell Tumors // *Pediatrics: Surgery*. – 2015.
15. Ammakkanavar R.N., Matei D, Abonour R. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2015; Vol. 33, № 2: 226-227.
16. Berek J.S., Friedlander M.L., Hacker N.F. Germ Cell and Nonepithelial Ovarian Cancer // Berek J.S., Hacker N.F. *Berek & Hacker's gynecologic oncology*. – Philadelphia, 2015. – Ch. 12. – P. 530-559.
17. Braungart S., McCullagh M. Management of Familial Ovarian Teratoma: The Need for Guidance. *European J. Pediatr. Surg. Rep.* 2016; Vol. 4, № 1:131-133.
18. Brown J., Friedlander M., Backes F.J., Harter P. Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) Consensus Review for Ovarian Germ Cell Tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2014; Vol. 24, № 9: 48-54.
19. Colombo N., Peiretti M., Garbi A. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* – 2012; Vol. 23, № 7: 20–26.
20. Gershenson D.M. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 2012; Vol. 125, № 3: 515-517.
21. Gershenson D.M. Treatment of ovarian cancer in young women. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012; Vol. 55, № 1: 65-74.
22. Hakim M.M., Abraham S.M. Bilateral dermoid ovarian cyst in an adolescent girl. *BMJ Case Rep.* 2014; 10:20-24.
23. Hoffman B.L., Schorge J.O., Schaffer J.I., Halvorson L.M. Ovarian Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors // Hoffman B.L., Schorge J.O., Schaffer J.I., Halvorson L.M., et al. *Williams Gynecology (2nd ed.)*. – New York, 2012. – Ch. 36. – P. 879-897.
24. Horta M., Cunha T.M. Malignant Ovarian Germ Cell Tumours: Is there any clue for its diagnosis? – 2014.
25. Kaijser J., Bourne T., Valentin L., Sayasneh A. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41: 9-20.
26. Lee H.M., So K.A., Kim M.K. A case report of a young girl with mucinous borderline tumor of the ovary. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2016; Vol. 59, № 4: 333–336.
27. Liang L., Zhang Y., Malpica A. Gliomatosis peritonei: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 21 cases. *Mod Pathol.* 2015; Vol. 28, № 12:1613-1620.
28. Maharaj A.G., Ian Jacobs I., Menon U. Ovarian Cancer—Tumor Markers and Screening // Berek J.S., Hacker N.F. *Berek & Hacker's gynecologic oncology*. – Philadelphia, 2015. – Ch. 10. – P. 443-463.
29. Maharaj A.G., Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012; Vol. 26, № 2: 243–256.
30. Mamouni N., Saadi H., Erraghay S. Rare ovarian tumors: report of a series of 11 cases of malignant non-epithelial ovarian tumors. *Pan Afr. Med. J.* 2015;20:174.
31. Matei D., Brown J., Frazier L. Updates in the Management of Ovarian Germ Cell Tumors. *Am Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. – 2013.
32. Meisel J.L. Female germ cell tumors (GCT): The Memorial Sloan Kettering Cancer (MSKCC) experience. *J. Clin. Oncol.* – 2014.
33. Mohaghegh P., Rockall A.G. Imaging Strategy for Early Ovarian Cancer: Characterization of Adnexal Masses with Conventional and Advanced Imaging Techniques. *RadioGraphics.* 2012; Vol. 32, № 6: 1751-1773.
34. Mosbech C.H., Rechner C., Brok J.S. Recent Advances in Understanding the Etiology and Pathogenesis of Pediatric Germ Cell Tumors. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014; Vol. 36, № 4: P. 263-270.
35. Nirmal Kumar Bhattacharyya, Anuradha De, Pranati Bera, Mongal Sristidhar et al. Ovarian tumors in pediatric age group – A clinicopathologic study of 10 years' cases in West Bengal, India. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2010 Apr-Jun; 31(2): 54–57.
36. Nogales F.F., Dulcey I., Preda O. Germ cell tumors of the ovary: an update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; Vol. 138, № 3: 351-362.
37. Oltmann S.C., Fischer A., Barber R., Huang R. et al. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance. *J Pediatr Surg.* 2010 Jan;45(1):135-9.
38. Parkinson C.A., Hatcher H.M., Ajithkumar T.V. Management of malignant ovarian germ cell tumors. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011; Vol. 66, №8: 507-514.
39. Rabban J.T., Zaloudek C.J. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex cord-stromal tumours. *Histopathology.* 2013; Vol. 62: 71–88.
40. Rescorla F.J. Pediatric germ cell tumors. *Seminars in pediatric surgery.* 2012; Vol. 21: 51-60.
41. Shaaban A.M., Rezvani M., Elsayes K.M. Ovarian Malignant Germ Cell Tumors: Cellular Classification and Clinical Imaging Features. *RadioGraphics.* 2014; Vol. 34, № 3: 777-801.
42. Sigismondi C., Scollo P., Ferrandina G. Management of Bilateral Malignant Ovarian Germ Cell Tumors: A MITO-9 Retrospective Study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015; Vol. 25, № 2: P. 203-207.
43. Solheim O., Kaern J. Malignant ovarian germ cell tumors: presentation, survival and second cancer in a population based Norwegian cohort (1953-2009) // *Gynecol. Oncol.* 2013; Vol. 131, № 2: 330-335.
44. Weinberg L.E., Lurain J.R., Singh D.K. Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors // *Gynecol. Oncol.* 2011; Vol. 121, № 2: 285–289.
45. Yadav P., Khaladkar S., Gujrati A. Imaging Findings in Dysgerminoma in a Case of 46 XY Complete Gonadal Dysgenesis (Swyer syndrome). *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; Vol. 10, № 9:10-12.

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUMORS OF FEMALE GENITALS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS (REVIEW)

Solopova A., Makatsaryia A., Yakovleva O., Moskvicheva V.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Obstetrics & Gynaecology of the Public Health Faculty, Moscow, Russia

The article discusses the features of epidemiology, morphology, clinical course and modern principles of

diagnostics and treatment of tumors of female genitals of children and adolescents. Special attention is paid to ovarian germ cell tumors. The use of immunohistochemical and tumor markers enables the differential diagnosis among malignant ovarian germ cell tumors. Nowadays surgical methods, chemotherapy and radiation therapy are applied in treatment of tumors of female genitals. The main standard of surgical operation of ovarian tumors is removal of appendages on the side of the affection. Timely diagnostics and effective treatment allow to

preserve reproductive function of girls.

Foreign publications form the basis of the given article, as well as domestic ones. Summarizing of the results available from the latest studies in the sphere of features of epidemiology, morphology, clinical course and modern principles of diagnostics and treatment of tumors of female genitals of children and adolescents.

Keywords: malignant ovarian germ cell tumors, dysgerminoma, teratoma, rhabdomyosarcoma, chemotherapy, reproductive function.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)

Солопова А.Г., Макацария А.Д., Яковлева О.Н., Москвичева В.С.

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, Москва, Россия*

В статье рассматривается ретроспективная и современная научная иностранная и отечественная медицинская литература по эпидемиологии, морфологии, клиническому течению и современным принципам диагностики и лечения опухолей женских половых органов у детей и подростков. Особое внимание уделено герминогенным опухолям яичников. Использование иммуногистохимических и опухолевых маркеров позволяет проводить дифференциальную диагностику злокачественных герминогенных опухолей яичников. В настоящее время в лечении опухолей женских половых органов применяются хирургические методы, химио- и лучевая терапия. Основным стандартом хирургиче-

ского вмешательства при опухолях яичников является удаление придатков на стороне поражения. Своевременная диагностика и эффективное лечение позволяют сохранить репродуктивную функцию у девочек.

На основании проведенного анализа и синтеза изученной литературы следует заключить, что на данный момент достигнуты определенные успехи в лечении детей и подростков женского пола с опухолями половых органов. Однако представляется крайне перспективным дальнейшее изучение методов лечения, обеспечивающих полноценное структурное восстановление стромы яичника, что особенно важно в детском возрасте.

რეზიუმე

ქალის სასქესო ორგანოების სიმსივნეების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისადმი თანამედროვე მიდგომები ბაცშეებსა და მოზარდებში (მიმოხილვა)

ა. სოლოპოვა, ა. მაქაცარია, ო. იაკოვლევა, ვ. მოსკვიჩევა

უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება "რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტროს ი. სეჩენოვის სახ.

მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სეჩენოვის უნივერსიტეტი), სამედიცინო-პროფილაქტიკური ფაკულტეტი, მეანო-გინეკოლოგიის კათედრა, მოსკოვი, რუსეთი

სტატიაში განხილულია რეტროსპექტიული და თანამედროვე სამედიცინო ლიტერატურა ბაცშეებსა და მოზარდებში ქალის სასქესო ორგანოების სიმსივნეების მკურნალობის და დიაგნოსტიკის თანამედროვე პრინციპებზე, ასევე ეთიოლოგიის, მორფოლოგიის და კლინიკური მიმდინარეობის შესახებ. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა საკვერცხეების გერმინოგენულ

სიმსივნეებს. იმუნოგისტოქიმიური და სიმსივნური მარკერების გამოყენება საკვერცხეების ავთვისებიანი გერმინოგენული სიმსივნეების დიფერენციული დიაგნოსტიკის საშუალებას იძლევა.

ქალის სასქესო ორგანოების სიმსივნეების მკურნალობაში გამოყენებულია ქირურგიული მკურნალობა, ქიმიო- და სხივური თერაპია. ქირურგიული ჩარევის ძირითად სტანდარტს

საკვერცხეების სიმსივნის შემთხვევაში წარმოადგენს დაზიანების მხარეს დანამატის ამოკვეთა. დროული დიაგნოსტიკა უზრუნველყოფს გოგონებში რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნებას. შესწავლილი ლიტერატურის ანალიზის და სინთეზის საფუძველზე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ მდებარეობითი

სქესის ბავშვებში და მოზარდებში სასქესო ორგანოების სიმსივნეების საკითხებში მიღებულია გარკვეული წარმატებები. ამავე დროს, აღნიშნავენ, რომ ძალზედ პერსპექტიულია კვლევების იმ მეთოდების შესწავლა და დანერგვა, რომლებიც უზრუნველყოფენ საკვერცხის სტრომის სტრუქტურულ აღდგენას.

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ GSTT1 И GSTM1

Маланчук Л.М., Мартынюк В.Н., Маланчин И.Н., Кучма З.Н., Краснянская Л.О.

Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», Украина

Сохранение репродуктивного потенциала нации является важной составляющей демографической политики Украины. Именно поэтому организация мероприятий, направленных на улучшение диагностики, профилактики и лечения женщин активного репродуктивного возраста с заболеваниями органов репродуктивной системы, остается актуальной проблемой, требующей решения на государственном уровне [1-3]. На сегодняшний день доказано, что в генезе генитального эндометриоза значимая роль принадлежит генам метаболизма, которые характеризуются широкой вариабельностью молекулярной структуры ДНК. Генетическая программа заболевания реализуется благодаря разнообразным генам, в том числе генам детоксикации. Не вызывает сомнения, что неблагоприятные факторы внешней среды в сочетании с делеционным полиморфизмом генов GSTT1 и GSTM1 могут быть одной из причин развития данного заболевания [5,6,8]. Существуют данные о повышении системной и локальной воспалительной активности при эндометриозе, что сопровождается ростом уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов, преимущественно ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа, которые являются промоторами неоплазии, обязательного компонента формирования и развития эндометриозной гетеротопии [4,7].

Следует учесть, что в современных социально-экономических условиях увеличивается процент женщин, для которых вопрос репродукции все больше остается актуальным в позднем фертильном возрасте, что диктует необходимость дальнейшего изучения этиопатогенеза, разработки системы оказания лечебно-профилактической помощи пациенткам с генитальным эндометриозом и расширение возможностей консервативных методов лечения.

Цель исследования - разработка комплексной терапии внутреннего генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста с учетом полиморфизма генов системы детоксикации.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели исследование проводилось в несколько этапов. В ходе выполнения I этапа проведен ретроспективный анализ 150 историй болезни женщин, которые находились на лечении по поводу генитального эндометриоза в гинекологическом отделении Тернопольского областного клинического перинатального центра «Мать и дитя». На II этапе исследования обследовано 102 женщины репродуктивного возраста с внутренним генитальным эндометриозом. На III этапе исследования проведены молекулярно-генетические, гормональные и иммунологические обследования с целью идентификации генетического полиморфизма, дисгормонемии и иммунодефицита у женщин, включенных в исследование. На IV этапе разработан и внедрен в практику алгоритм ведения женщин с внутренним генитальным эндометриозом в соответствии с их генетической детерминацией.

На этапе проспективного исследования установлено, что возраст обследуемых больных варьировал в пределах от 22 до 45 лет, что соответствует наиболее активному периоду репродуктивной функции женщин. Среди обследованных женщин служащих было 55,8%, работниц - 23,6%, домохозяйек - 12,8%, предпринимателей - 7,8%. Так как, дисгормонемия является доминирующим фактором развития заболеваний половой сферы, нами проанализирован характер менструальной функции женщин обследуемых групп. Тяжелые менструальные кровотечения отмечались у 25 (40,5%) пациенток I группы, 26 (42,1%) - II группы и 9 (33,3%) - III группы. Мажущие менструальные выделения - у 24 (64,8%) пациенток I группы, 25 (65,7%) - II группы и 27 (62,9%) - III группы. Олигоменорея наблюдалась у 6 (16,2%) женщин I обследуемой группы, у 7 (18,4%) - II группы и 3 (11,1%) - III группы. Дисменорея выявлена у 35 (94,6%) женщин I группы, 36 (94,7%) - II группы и 19 (70,4%) пациенток III группы. Хроническая тазовая боль различной степени выраженности наблюдалась у 34 (91,9%) пациенток I группы, 36 (94,7%) - II и у 24 (88,9%)

женщин III группы. Диспареунию отмечали 29 (78,3%) пациенток I группы, 29 (76,3%) - II группы и 14 (55,5%) - III группы. Анализ наследственного анамнеза ближайших родственников первой линии обследуемых пациенток выявил у 100% женщин I и II групп отягощенный гинекологический анамнез: семейная форма эндометриоза - у 52 (69,3%), лейомиома матки - у 8 (10,6%), новообразования органов малого таза - у 21 (28,0%), дисгормональные заболевания молочных желез - у 64 (85,3%) пациенток. Среди пациенток III группы отягощенный наследственный гинекологический анамнез наблюдался у 5 (18,5%) женщин.

Полученные результаты обрабатывали с стандартными методами вариационной статистики: средняя величина (M), средняя ошибка средней величины (m), уровень достоверности (P). Разница между величинами, которые сравнивались, считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По результатам ретроспективного анализа выявлено, что генитальный эндометриоз чаще встречается у женщин, проживающих в городе, работа которых связана с напряженной интеллектуальной деятельностью - 88,0%. В 92,0% нарушения менструального цикла проявлялись в виде дисменореи, в 94,6% - хронической тазовой боли. Частота рецидива эндометриозной болезни в течение первых двух лет после оперативного вмешательства возрастает в 4,5 раза у женщин, у которых не применялась гормональная терапия. С целью определения биомаркеров развития эндометриоза проведены медико-генетические исследования. Амплификации геномных последовательностей проводили с использованием полимеразной цепной реакции.

Таким образом, выявлено, что у 65 (63,7%) женщин с внутренним генитальным эндометриозом тела матки отмечается делеционное носительство одновременно по двум типам генов (GSTM 1 и GSTT1), у 10 (9,8%) по типу ins/del, у 27 (26,5%) женщин полиморфизма генов II фазы системы детоксикации не наблюдалось.

Группы исследования имели делеционный полиморфизм по генам GSTT1, GSTM (I группа - n=37, II - n=38), III группу составили 27 женщин, у которых полиморфизма по двум генами системы детоксикации не обнаружено. В зависимости от полиморфизма генов II фазы системы детоксикации пациенткам была предложена терапия.

Учитывая значимость взаимосвязи центральных и периферических звеньев, контролирующих менструальную функцию, проведено определение гормональной панели у пациенток с аденомиозом. Показатели уровней гормонов и интерлейкинов сравнивались с лабораторной нормой. Для определения уровней гормонов использовали наборы "Гранум" (Харьков) с учетом инструкций производителей. Анализируя полученные данные, выявлено, что у пациенток с внутренним генитальным эндометриозом уровень фолликулостимулирующего гормона достоверно ($p < 0,05$) повышен в 1,4 раза в I фазе менструального цикла (I группа - $15,2 \pm 0,08$ мЕд/л, II группа - $13,95 \pm 0,05$ мЕд/л, III группа - $13,88 \pm 0,04$ мЕд/л) и в 1,2 раза соответственно во II фазу менструального цикла - $14,8 \pm 0,06$; $14,92 \pm 0,04$;

$14,0 \pm 0,08$ мЕд/л. Исследование эстрогенной насыщенности показало, что у всех пациенток с генитальным эндометриозом наблюдается достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации эстрадиола как в I фазе менструального цикла (I группа - $1,06 \pm 0,07$ нмоль/л, II группа - $0,96 \pm 0,02$ нмоль/л, III группа - $1,16 \pm 0,05$ нмоль/л, так и во II фазе менструального цикла - $2,16 \pm 0,06$; $2,28 \pm 0,04$; $2,36 \pm 0,05$ нмоль/л, соответственно. Уровень прогестерона у женщин исследуемых групп был ниже лабораторной нормы: I группа - $0,42 \pm 0,06$ нмоль/л, II группа - $0,45 \pm 0,02$ нмоль/л, III группа - $0,51 \pm 0,04$ нмоль/л в I фазу и в 2,1 раза $3,5 \pm 0,36$; $3,05 \pm 0,28$; $4,22 \pm 0,22$ нмоль/л, соответственно во II фазу менструального цикла.

Исследование концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) проводилось на иммуноферментном стриптовом анализаторе STATFAX 303 PLUS (USA) с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа: ИЛ-6 и ИЛ-8, изготовленных акционерным обществом ЗАО «Вектор - Бест», (Украина, Россия) и тест-системы для количественного определения фактора некроза опухоли- α , разработанного обществом «Укрмед-Дон» (Украина) с Международным сертификатом ISO S001 I ISO 13485. Исследование цитокинового гомеостаза показало, что развитие аденомиоза характеризуется значительными системными изменениями показателей провоспалительных интерлейкинов и ФНО- α . Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови пациенток I группы достоверно ($p < 0,05$) повышена в 2,9 раза, у женщин II группы - в 2,25 раза, у пациенток III группы - в 2,2 раза; ИЛ-8 у пациенток I группы - 5,8 раза, у женщин II группы - 5,7 раза и у III группы - 5,6 раза; ФНО- α - у женщин I группы - в 1,6 раза, II и III групп - 1,5 раза.

Учитывая вышеописанные генетические и клинико-лабораторные изменения у женщин с внутренним генитальным эндометриозом, предложена следующая комплексная терапия: женщинам I группы лечение проводилось по разработанной нами схеме лечения, которая заключалась в применении диеногеста в дозе 2 мг по 1 таблетке в день в течение 6 месяцев, иммунологического препарата (экстракт эхинацеи сухой - 100 мг, цинка глюконат - 60 мг, аскорбиновой кислоты - 70 мг, селенат натрия - 0,044 мг) - по 1 капсуле три раза в день в течение 1 месяца, в сочетании с таргетным препаратом - индол-3-карбинол, по 1 капсуле 2 раза в день - 3 месяца. Женщины II и III групп получали традиционное лечение - диеногест, в дозе 2 мг по 1 таблетке в день в течение 6 месяцев непрерывно.

По данным наблюдений выявлена зависимость клинической эффективности проведенного лечения от генотипов пациенток. Так, в течение 12 месяцев исследования проявления дисменореи были у 5,4% пациенток I группы, у 15,7% II и 3,7% III клинической группы. Комплексная терапия значительно снижала количество рецидивов генитального эндометриоза. Согласно данным проведенного наблюдения, во II исследуемой группе зарегистрировано 12 случаев рецидива заболевания, в III - 2 случая, в I

Таблица. Содержание ИЛ-8 в периферической крови у женщин обследованных групп

ИЛ – 8, пг/мл	До лечения	Спустя 6 мес. после лечения	Спустя 12 мес. после лечения
I группа	178,24±1,4	22,02±0,25	22,14±0,22
II группа	171,14±1,6	41,05±0,32	44,14±0,28
III группа	168,04±2,6	27,45±0,21	28,05±0,24

группе не зарегистрировано ни одного случая рецидива в течение 12 месяцев наблюдения. В результате применения комплексной терапии из 11 бесплодных женщин беременность наступила у 8 I группы, у пациенток третьей группы - у 3 из 5 женщин, во II группе - в 1 случае из 10 женщин. Анализируя состояние гормонального гомеостаза, необходимо отметить нормализацию показателей после полученной терапии в сыворотке крови во всех группах пациенток в сравнении с аналогичным показателем до лечения. Заслуживает внимания динамика изменений показателей цитокинового профиля периферической крови в ответ на предложенную нами терапию. В течение 12 месяцев после получения терапии нормализация показателей провоспалительных интерлейкинов и ФНО- α наблюдалась у пациенток I и III групп (таблица, рис.1,2).

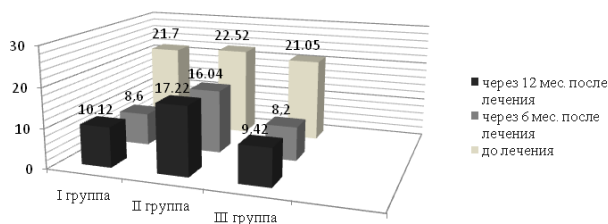


Рис. 1. Динамика изменений концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови больных лиц, (пг/мл)

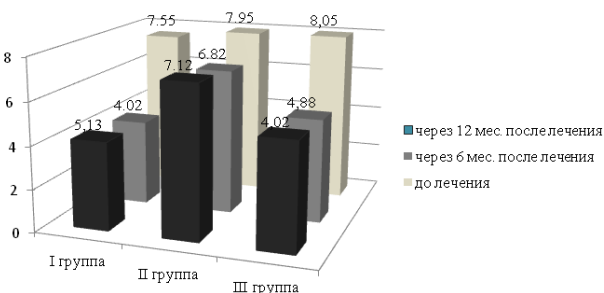


Рис. 2. Динамика изменений концентрации ФНО- α в сыворотке крови больных женщин, (пг/мл)

Выводы:

1. В группу риска развития генитального эндометриоза необходимо включать женщин с отягощенным семейным анамнезом по этой патологии.
2. В алгоритм обследования женщин группы риска целесообразно включить определение «функционально ослабленных» аллельных вариантов генов GSTM1 и GSTT1, что позволит определить не только риск развития, но и тяжесть течения данного заболевания.

3. Женщинам с генетически детерминированной предрасположенностью к возникновению эндометриоза, высокой экспрессией провоспалительных факторов, наряду с гормональным лечением, целесообразно назначать иммуностимулирующую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладчук И.З. Новые подходы к изучению факторов снижения фертильности при гиперпластических процессах матки / И.З. Гладчук, А.П. Рогачевский // Педиатрия, акушерство и гинекология. - 2012. - Том 74, № 1. - С. 81-83.
2. Гнатко Е. П. Оценка качества жизни у женщин с эндометриозом яичников / А. П. Гнатко, М. В. Самойлова // Таврический медико-биологический вестник. 2012. - том 15. - №2, ч. 1 (58).
3. Запорожан В.М. Генитальный эндометриоз у женщин репродуктивного возраста (диагностика и лечение): Методические рекомендации. / В.Н. Запорожан, Б. Венцкивський, Л.И. Иванюта и пел. - Киев 2010. - 36 с.
4. Попов Н. Н. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеаров перитонеального полости больных внешней генитальной эндометриоз / Н.Н. Попов, Н.А. Щербина // Педиатрия, акушерство и гинекология. - 2010. - №4. - С.106-108.
5. Рожковская Н. М. Причины нарушения репродуктивной функции при аденомиозе / Н. М. Рожковская, В. В. Евдокимова // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 2, ч. 2 (58). - С. 50 - 51.
6. Рожковская Н. М. Генетические полиморфизмы и функциональное состояние рецепторного аппарата эндометрия при эндометриозе / Наталья Рожковская // Педиатрия, акушерство и гинекология. - 2012. - Т.74, №1 (449). - С. 97 - 99.
7. Immune interactions in endometriosis / J.L. Herington, K.L. Bruner-Tran, J.A. Lucas [et al.] // Expert Rev Clin Immunol. - 2011. - Vol. 7 (5) - P. 611-626.
8. Vessey M. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics // Br. Med. J. - 2010. - V. 306. - P. 182-184.

SUMMARY

PERSPECTIVE MANAGEMENT IN THE TREATMENT OF GENITAL ENDOMETRIOSIS IN WOMEN WITH POLYMORPHISM OF GENS GSTT1 AND GSTM1

Malanchuk L., Martynyuk V., Malanchyn I., Kuchma Z., Krasnyanska L.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

The article covers the management of patients with internal genital endometriosis, in which the polymorphism

of the glutathione-S-transferase genes has been diagnosed.

The aim of our study was to select the optimal conservative method for treatment of internal genital endometriosis in women of reproductive age by developing complex therapy taking into account the polymorphism of the genes of the detoxification system.

102 patients with combined gynecological pathology were examined. All patients were subject to a dynamic clinical and laboratory examination. According to the presence of GSTT1 genes deletion, GSTM1 has established research groups and treatment.

Analyzing the performed research, it was discovered that the clinical efficacy of complex treatment depended on the genotypes of patients. The presence of patho-

logically burdened alleles of genes GSTM1 and GSTT1 somewhat reduced the response to standard treatment in the second group of patients. However, when comparing the levels achieved in the group I of patients, it was determined that in general, the clinical effect of our proposed therapy was more pronounced than in the II and III clinical groups.

Clinical research has proved the effectiveness of hormone therapy combined with immunomodulatory and target drug in the form of reducing recurrence and restoring fertility.

Keywords: genital endometriosis, genes: GSTM1, GSTT1, cytokines.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ GSTT1 И GSTM1

Маланчук Л.М., Мартынюк В.Н., Маланчин И.Н., Кучма З.Н., Краснянская Л.О.

Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», Украина

В статье освещены вопросы ведения пациенток с внутренним генитальным эндометриозом, у которых диагностирован полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы.

Цель исследования - разработка комплексной терапии внутреннего генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста с учетом полиморфизма генов системы детоксикации.

Обследовано 102 пациентки с сочетанной гинекологической патологией. Все пациентки подлежали динамическому клинико-лабораторному обследованию. Согласно наличию делеций по генам GSTT1, GSTM1 сформирова-

ны группы исследования и назначено лечение.

Анализ результатов проведенного исследования выявил, что клиническая эффективность комплексного лечения внутреннего генитального эндометриоза зависит от генотипов пациенток. Наличие патологически отягощенных аллелей генов GSTM1 и GSTT1 несколько уменьшало ответ на стандартное лечение.

Клиническое исследование выявило эффективность применения гормонотерапии в сочетании с иммуномодулирующим и таргетным препаратами, что проявлялось в снижении рецидивирования и восстановлении фертильности.

რეზიუმე

გენიტალური ენდომეტრიოზის მკურნალობის პერსპექტიული მენეჯმენტი ქალებში GSTT1 და GSTM1 გენების პოლიმორფიზმით

ლ. მალანჩუკი, ვ. მარტინიუკი, ბ. მალანჩინი, ს. კუჩმა, ლ. კრასნინსკაია

ტერნოპოლის ი. გორბაჩევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია შინაგანი გენიტალური ენდომეტრიოზის მქონე ქალების მკურნალობის მართვის საკითხები, რომელთაც დიაგნოსტირებული ჰქონდათ გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზას გენის პოლიმორფიზმი.

კვლევის მიზანს შეადგენდა შინაგანი გენიტალური ენდომეტრიოზის კომპლექსური მკურნალობის შემუშავება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში დეტოქსიკაციის სისტემის გენების პოლიმორფიზმის გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია 102 პაციენტი შერწყმული გინეკოლოგიური პათოლოგიით. ყველა მათგანს ჩატარდა დინამიკური კლინიკურ-ლაბორატორიული კვლევა. GSTT1 და GSTM1 გენების დელეციის მიხედვით, შედგა კვლევის ჯგუფები და დაინიშნა მკურნალობა.

ჩატარებული კვლევის შედეგების ანალიზმა გამოავლინა, რომ შინაგანი გენიტალური ენდომეტრიოზის კომპლექსური მკურნალობის კლინიკური ეფექტურობა დამოკიდებულია პაციენტების გენო-

ტიპზე. GSTT1 და GSTM1 გენების პათოლოგიით დამძიმებული ალელების არსებობა რამდენადმე ამცირებს პასუხს სტანდარტულ მკურნალობაზე. ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევამ გამოავლინა

ჰორმონოთერაპიის გამოყენების ეფექტურობა იმუნომოდულირებულ და ტარგეტულ პრეპარატებთან კომბინაციით, რაც გამოიხატა რეციდივულობის შემცირებით და ფერტილობის აღდგენით.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ПАТОГЕНЕЗ ПЕРЕДНЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР)

Ахмадьярова Б.С., Шустеров Ю.А., Любченко М.Ю.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

В последние 10-15 лет наблюдается устойчивая тенденция к увеличению процента встречаемости в офтальмологической практике сосудистой патологии глазного дна [13] с одновременным прогрессирующим «омоложением» возрастного состава пациентов и повышением числа не только пожилых и больных старческого возраста, но и лиц среднего возраста.

Среди всех поражений сетчатой оболочки и зрительного нерва частота случаев, обусловленных нарушениями микроциркуляции в сосудистой сети сетчатки и зрительного нерва достигает 34,70-50,50%. Между тем, структурно-функциональные изменения, характерные для этой нозологической группы, являются одними из ведущих механизмов угнетения зрительных функций, слабовидения, слепоты.

Ишемическая оптическая нейропатия, встречаемость которой среди всех форм патологии зрительного нерва составляет от 30 до 40%, является распространенным тяжелым заболеванием с развитием слабовидения или слепоты у 1/5-1/4 части пациентов. Инвалидизация, как весьма вероятное медико-социальное следствие ишемической оптиконеуропатии, отмечается у 15,00% больных [1].

Среди всех потенциальных и действительных причин болезней, в т.ч. и офтальмологических, современное учение об этиологии различает прежде всего эндогенные и экзогенные категории болезнетворных факторов. К эндогенным причинам относятся единичные или множественные повреждения на генном, хромосомном или геномном уровнях, вследствие чего возникают моно- или полигенные наследственные заболевания. Экзогенные этиологические факторы подразделяются на физические, химические, биологические, социальные и психогенные. [5] Психогенными причинами считают неблагоприятную информацию, которая воспринимается визуально и/или вербально и способна вызвать заболевание. К социальным болезнетворным факторам относятся негативные явления со стороны общества и общественной жизни, воздействие которых может привести к началу и развитию болезни. Среди

них социальные катаклизмы (войны, революции), недостатки общественного строя и системы социального обеспечения (низкая зарплата, неблагоустроенное жилье, недоступность санаторно-курортного лечения, высокая стоимость лекарств и медицинских процедур, платное лечение, недоступность социальной помощи), недостатки условий труда, нарушенная экологическая обстановка. Часто психогенные и социальные причины заболеваний объединяют в одну группу психосоциальных этиологических факторов [5].

Воздействие негативной психосоциальной стимуляции на организм может привести к возникновению и развитию неорганической патологии высшей нервной деятельности с изменением функционального состояния головного мозга, нарушением регуляции эмоций и мотиваций, разобщением нервных и эндокринных влияний, а также дезорганизацией вегетативного контроля деятельности всех органов и систем [5,20].

В специализированной периодической печати публикации о заболеваниях органов зрения психосоциального генеза весьма немногочисленны. Вопрос о влиянии негативной вербальной и зрительной информации на возникновение и развитие офтальмологической патологии изучен недостаточно и по сей день является актуальным. Согласно литературным данным, к нозологическим единицам, происхождение которых может быть связано с психо- и социогенными этиологическими факторами, относятся первичная открытоугольная глаукома, [18,14] истерический блефароспазм, центральная серозная хориоретинопатия, миопия и гиперметропия [6].

При ишемической оптиконеуропатии уменьшение кровенаполнения сетчатки происходит за счет нарушения механизмов регуляции тонуса гладкой мускулатуры сосудистых стенок на фоне системного повышения артериального давления в сочетании с атеросклерозом стенок аорты и крупных сосудов, в т.ч. сосудов головного мозга. [16] Реализация фрагментов патогенеза артериальной гипертензии (гиперактивность симпа-

тоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, депрессия калликреин-кининовой системы, эндотелиальная дисфункция, торможение синтеза и освобождение почечных простагландинов) приводит к гипертонусу сосудистых стенок, что повышает сопротивление потоку крови и ограничивает объем перфузии в различных органах и тканях, в т.ч. в сетчатой оболочке глазного яблока. В происхождении и дальнейшем развитии гипертонической болезни (ГБ) важное значение имеет негативная психосоциальная стимуляция [8], пролонгация которой теоретически может способствовать формированию вторичной патологии, в частности ишемической оптиконейропатии. Однако, литературные источники о ретинальных психо- и социогенных осложнениях ГБ практически отсутствуют.

Родина Н.В. и Насинник Л.О. в 2012 г. [6] провели ретроспективный анализ публикаций, посвященных роли психогенных болезнетворных факторов в этиологии и патогенезе глазных болезней. Авторы указывают на высокую медико-социальную значимость данной проблемы и одновременно обращают особое внимание на малочисленность и разрозненность работ по изучению психологических компонентов этиопатогенеза офтальмологических заболеваний, подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку специальных технологий выявления негативной психосоциальной стимуляции и методов коррекции ее последствий, с целью их дальнейшего применения в офтальмологической практике, оптимизации диагностики [6].

Причинами психоэмоционального перенапряжения является воздействие на центральную нервную систему человека психо- и социогенных болезнетворных факторов [6], которое вызывает стандартный каскад неспецифических ответных реакций, составляющих в комплексе общий адаптационный синдром (ОАС). ОАС является срочным (аварийным) механизмом саногенеза, который обеспечивает приспособление и выживание организма в изменившихся условиях окружающей среды [8]. Термин «стресс» был предложен канадским патологом Гансом Селье (1907-1982 гг.), как оригинальное обозначение ОАС. Г. Селье является автором концепции стереотипной защиты внутренней среды в условиях воздействия экзогенных альтернирующих влияний (стрессоров). Для общего адаптационного синдрома характерна стадийность (3 фазы – тревога, устойчивость, истощение), а также обязательное формирование гипертрофии надпочечников, инволюция вилочковой железы и лимфатических узлов, язвенное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта («триада Селье») [7]. К фрагментам ОАС относятся гиперактивность гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем. Повышенное функционирование последней сопровождается депрессией калликреин-кининовой системы, дисфункцией эндо-

телиа сосудистых стенок с активацией свободно-радикального механизма повреждения клеток и молекул внутренней среды организма.

Неблагоприятные зрительные и вербальные стимулы повышают биосинтез и освобождение гипоталамических рилизинг-факторов, гиперколичество которых, усиливают процессы образования и секреции тропных гормонов в передней доли гипофиза, в частности адренокортикотропного гормона (АКТГ). Повышенное содержание в крови последнего вызывает увеличение продукции надпочечниками глюкокортикоидов и катехоламинов [12].

При этом, на фоне влияния психо-социогенных болезнетворных факторов отсутствует реакция ингибирования чрезмерной выработки АКТГ [12] что, вероятно, связано с нарушением механизма обратной связи по оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Кроме создания в крови высоких концентраций глюкокортикоидов и катехоламинов, гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы сопровождается дислипидемией с дефицитом липопротеинов (ЛП) высокой плотности и увеличенным содержанием в плазме ЛП низкой и очень низкой плотности, тромбоцитозом, эндотелиальной дисфункцией с пониженной выработкой и ускоренной деградацией оксида азота.

Гиперактивность симпатoadреналовой системы (САС) является обязательным компонентом общего адаптационного синдрома любой этиологии, в т.ч. психо- и/или социогенной [10].

Цепочка событий, разворачивающихся в рамках цРААС, не единственный сценарий образования ангиотензин-II (АТ-II). Данный вазоконстриктор с одинаковой частотой синтезируется *in situ* в результате активности тканевых или локальных ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Их особенностью и главным отличием от циркулирующей системы является независимость биосинтеза АТ-II от присутствия ренина и/или ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), вызванная использованием других катализаторов. Эластаза, катепсин G, тканевой активатор плазминогена обеспечивают перевод ангиотензиногена в АТ-I без участия ренина. Химаза, химостатин чувствительный АТ-II генерирующий фермент, катепсин G, тканевой активатор плазминогена заменяют АПФ. Тканевые РААС (тРААС) локализованы в различных органах – головном мозге, сердце, надпочечниках и почках, кровеносных сосудах, поджелудочной железе.

В конце XX века установлено, что сетчатая оболочка глазного яблока содержит свою локальную тРААС. Психо- и социогенная интенсификация симпатoadреналовых влияний при эмоциональном стрессе и тревожно-депрессивных состояниях обеспечивает длительное нахождение в общем кровотоке повышенных концентраций катехоламинов и кортикостероидных гормонов, изменяет уровень активности РААС и

каликреин-кининовой систем, индуцирует нарушение функций эндотелиоцитарного слоя стенок сосудов, в т.ч. сосудов сетчатой оболочки.

Гиперактивность РААС, как циркулирующей, так и тканевой, является важным фрагментом патогенеза заболеваний сетчатки.

Окулярная тРААС обеспечивает локальную внутриглазную продукцию ренина, ангиотензиногена, АТ-II, АПФ, а также рецепторов к АТ-II. В условиях неблагоприятных психосоциальных воздействий, при тревожно-депрессивных состояниях активность данной паракринной системы резко возрастает, что приводит к созданию гиперконцентраций всех компонентов окулярной тРААС в структурах глазного яблока.

Важное значение в регуляции сосудистого тонуса имеет вазоактивная продукция эндотелиоцитов сосудистой стенки.

Среди секретируемых клетками эндотелия соединений выделяют две группы. В первую из них входят биологически активные вещества с вазодилатирующими свойствами, во вторую – с вазоконстрикторными [2]. Их биосинтез и освобождение контролируется скоростью перфузии и напряжением сдвига, а также различными гуморальными агентами, присутствующими в крови.

К эндотелиальным соединениям-вазодилаторам относятся оксид азота (NO), простациклин и ряд гиперполяризующих эндотелий-релаксирующих факторов. Вазоконстрикторными агентами являются эндотелин-I, ангиотензин-II, тромбоксан A-2 и активные формы кислорода.

При оптимальном балансе между количеством суживающих и расширяющих сосуды веществ имеет место небольшой избыток дилатирующих субстанций. Изменение соотношения в пользу вазоконстрикторных соединений расценивается как эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается ангиоспазмом и является фактором, способствующим атерогенезу за счет выпадения функций NO [19].

Уменьшение количества NO происходит за счет снижения объема синтеза и/или повышения масштабов деградации. В первом случае причиной возникающего дефицита NO является повреждение эндотелиоцитов, во втором – свободно-радикальное окисление молекулы NO в реакции с супероксид-анион радикалом кислорода, в ходе которого образуется весьма реактогенный пероксинитрит, запускающий перекисное окисление липидов в мембранах клеток эндотелия.

Гиперконцентрации эндотелина-I формируются в результате интенсификации его синтеза и угнетения элиминации [16].

Ишемическая оптиконеуропатия часто сопутствует сахарному диабету, атеросклерозу, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и является нозологической формой сосудистой патологии сетчатой оболочки. Значимым фрагментом патогенеза этого заболевания являются нарушения ретинальной микроциркуляции ишемического типа, которые часто

ассоциируются с психоэмоциональным перенапряжением и/или тревожно-депрессивным состоянием.

Микроциркуляторный фрагмент патогенеза ишемической оптиконеуропатии является типовым патологическим процессом, последовательность событий которого не зависит от особенностей инициирующих обстоятельств и всегда протекает по одному и тому же стандартному сценарию, хронически или остро.

При оптических нейропатиях, независимо от их происхождения, происходит нарушение структуры аксональных волокон, а также клеток нейроглии и ее молекул. Все эти альтерированные объекты становятся флогогенами, запускающими типовой воспалительный процесс с освобождением медиаторов, тканевыми физико-химическими изменениями и развитием воспалительной гиперемии. Воспалительная гиперемия сопровождается сгущением крови, набуханием и деструкцией сосудистой стенки, переходом плазмы в ткань, эмиграцией в очаг сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Разрушенные структуры подлежат удалению путем завершеного фагоцитоза или иммунного ответа. Активные фагоциты и лимфоциты при этом становятся источниками разнообразных цитокинов, интерлейкинов, лимфокинов [4].

Вышеотмеченные патологические изменения при ишемическом поражении зрительного нерва являются следствием спазма артерий сетчатки – центральной и цилиарной, но не капилляров ретинальной сети.

Спастическое сокращение актиномиозиновых элементов стенок сосудов т. retina является результатом гиперактивности САС и интраокулярной РААС, дисфункции эндотелия. Н.Д. Кригер [4] указывает на взаимосвязь между данными нарушениями регуляции сосудистого тонуса и неблагоприятным психосоциальным влиянием.

В развитии ишемической оптиконеуропатии активное негативное участие принимает эндотелин-I. В эксперименте на крысах ретробульбарное введение этого вазоконстриктора приводит к резкому ограничению поставок крови к диску зрительного нерва. После введения эндотелина-I в стекловидное тело объем перфузии в области головки зрительного нерва сокращался на 20% [3].

Неадекватность контроля тонуса ретинальных сосудов при ишемической оптиконеуропатии приводит к появлению новых и новых структур-мишеней II, III и далее порядков, что увеличивает масштабы демиелинизации и потери аксональных волокон.

Психо- и социогенная интенсификация симпатoadреналовых влияний при эмоциональном стрессе и тревожно-депрессивных состояниях обеспечивает длительное нахождение в общем кровотоке повышенных концентраций катехоламинов и кортикостероидных гормонов, изменяет уровень активности РААС и калликреин-кининовой системы, индуцирует нарушение функций эндотелиоцитарного слоя стенок сосудов, в т.ч. сосудов сетчатой оболочки [3].

В условиях неблагоприятных психосоциальных воздействий, при тревожно-депрессивных состояниях активность данной паракринной системы резко возрастает, что приводит к созданию гиперконцентраций всех компонентов окулярной тРААС в структурах глазного яблока.

Под влиянием ангиотензина-II происходит спастическое сокращение гладкой мускулатуры стенок ретинальных сосудов и капиллярной сети, что приводит к уменьшению объема русла, росту гидростатического давления в нем, увеличению сопротивления потоку крови, снижению объемной скорости кровотока. Следствием отмеченных нарушений микроциркуляции становится ишемия сетчатой оболочки и угнетение ее специфических и неспецифических функций.

Ангиотензин-II активирует образование и освобождение митогенных стимуляторов - сосудистого эндотелиоцитарного фактора роста VEGF и ангиопоэтина-2. Эти биологически активные вещества, во-первых, повышают пролиферативную активность вазальных миоцитов, что обеспечивает развитие гипертрофии сосудистых стенок т. retinae посредством уменьшения диаметра их просвета и прогрессированием ишемизации сетчатой оболочки; во-вторых, индуцируют неоангиогенез с характерной для вновь образованных сосудов повышенной проницаемостью их стенок [6].

Экспериментально доказана роль гиперактивности интраокулярной РААС в развитии диабетической ретинопатии [15], являющейся осложнением сахарного диабета, который в настоящее время относят к истинным психосоматическим заболеваниям.

Ангиотензин-II-опосредованные нарушения микроциркуляции в сетчатой оболочке глазного яблока приводят к повреждению эндотелиоцитарного слоя стенок сосудов и его дисфункции, имеющей первостепенное значение в развитии поражения ретинальной сосудистой сети. При этом, эндотелиоциты внутренней поверхности сосудистых стенок отличаются весьма высокой чувствительностью к действию различных ментальных и физических стрессоров. Например, проявления эндотелиальной дисфункции обнаружены у здоровых добровольцев после напряженного рабочего дня.

Повреждение эндотелиального слоя стенок ретинальных сосудов вызывает ответный воспалительный процесс с накоплением медиаторов воспаления (активные формы кислорода, лизосомальные гидролазы, брадикинин), перерастяжением и разуплотнением сосудистой стенки, переходом плазмы во внесосудистое пространство и развитием отека, нарушением баланса между активностью свертывающей и противосвертывающей систем.

Супероксид-анион радикал и перекись водорода, находившиеся до повреждения в фагосомах микро- и макрофагов, вступают во взаимодействие с ионами двухвалентного железа. Побочным продуктом реакции становится образование гидроксильного радикала, ини-

цирующего перекисное окисление липидов клеточных мембран [3]. Доказана связь между психоэмоциональным перенапряжением и интенсивностью процессов перекисидации молекулярных и клеточных структур. Повреждающее действие окислительного стресса, приводящее к разрушению структурно-функциональных единиц органов и тканей, резко усиливается на фоне тревожно-депрессивных расстройств.

Активные гидролазы, ранее изолированные в лизосомах, освобождаются из них за счет повышенной проницаемости лизосомальных мембран, атакуют и разрушают расположенные рядом клетки и молекулы внутриглазных структур, что сопровождается ростом коллоидно-осмотического давления и формированием отека в пораженном участке. Эмоциональный стресс и депрессия являются факторами пролонгации и интенсификации альтеративно-экссудативных составляющих воспалительного процесса.

Брадикинин, как значимый гуморальный модулятор воспалительного процесса, при повреждении сосудистых стенок образуется в избытке. Это объясняется повышенным освобождением из тканей фактора Хагемана, который способен переводить прекалликреины в калликреины. В настоящее время доказано существование в сетчатой оболочке глазного яблока тканевой калликреин-кининовой системы (тККС) и установлено, что брадикинин, как ведущий фигурант интраокулярной тККС, в концентрациях, превышающих физиологические, вызывает и усиливает дилатацию ретинальных сосудов, увеличивает проницаемость их стенок, способствует развитию отека и неоангиогенеза [15]. Эмоциональное перенапряжение, вызванное действием психотравмирующих обстоятельств, является стимулятором увеличения активности централизованной и тканевой ККС и фактором, способствующим созданию в крови гиперколичества брадикинина, при котором калликреин-кининовая система теряет свою адаптивную значимость и трансформируется в механизм повреждения.

В исследованиях имеются сведения о высокой вероятности психо- и социогенного происхождения эндотелиальной дисфункции [11].

Степень выраженности дисфункции эндотелия находится в прямой зависимости от интенсивности влияния на человека различных неблагоприятных психосоциальных факторов. Кроме того, эмоциональный стресс может стать самостоятельной причиной нарушений синтеза, освобождения и деградациии вазоактивных соединений, продуцируемых эндотелиальными клетками.

Выводы.

Резюмируя результаты анализа опубликованных сведений по проблеме этиопатогенетической значимости негативных психосоциальных влияний на возникновение и развитие ишемической оптиконеуропатии, следует сделать ряд заключений:

1. Тенденция к повышению процента встречаемости сосудистой патологии глазного дна, отмеченная многими исследователями, сохраняется и в настоящее время. При этом, увеличивается количество случаев, когда страдают лица трудоспособного возраста. Ишемическая оптиконеуропатия (ИОН) является одной из наиболее частых нозологических форм, связанных с поражением ретинальных сосудов. Между тем, для заболевших существует высокая вероятность фатального ухудшения зрения и инвалидизации.

2. К важнейшим факторам риска возникновения ИОН относятся атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, причины, механизмы развития и степень тяжести которых тесно связаны с негативным психосоциальным влиянием со стороны окружающей среды.

3. Ключевым моментом патогенеза изучаемых сосудистых заболеваний глазного дна становится формирование ретинальной недостаточности за счет ишемии и гипоксии сетчатой оболочки.

4. Выраженность расстройств микроциркуляции, независимо от их происхождения и локализации, коррелирует с уровнем психоэмоционального перенапряжения, тревожности, депрессии.

5. Дисфункция эндотелия является обязательным фрагментом патогенеза сосудистых заболеваний. Первостепенным, высокоинформативным и наиболее ранним лабораторным индикатором нарушений функциональной активности эндотелиоцитов является концентрация в биологических средах NO и/или его метаболитов – нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃). Современные технологии определения количества NO, NO₂ и NO₃ широко и успешно применяются в научно-исследовательской работе. Они отличаются высокой чувствительностью, надежностью и воспроизводимостью. Количественный и качественный анализ содержания нитратов и нитритов может проводиться в течение одного года с момента взятия проб и их замораживания.

6. Для ишемической оптиконеуропатии этиопатогенетическая роль неблагоприятных воздействий со стороны социума изучена недостаточно; публикации по данному вопросу малочисленны, фрагментарны и разрозненны. Эти обстоятельства, а также высокая медико-социальная актуальность проблемы послужили мотивацией для проведения настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амансахатов Ш.А., Пинаева Д.Н. Новый высокоэффективный метод лечения ишемической оптиконеуропатии. Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. 2011.
2. Белостоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ. 2008:240.
3. Воробьева И.В., Гигинеишвили Д.Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Обзор. Офтальмология. 2012;9(3):9-12.
4. Кригер Н.Д. Патогенез и лечение оптической нейропатии различного генеза. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2007;1:40.
5. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. Патифизиология: учебник: в 2 т. / Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР- Медиа. 2009;(1):848.
6. Родина Н.В. Проблема изучения роли психологических факторов в патологии органов зрения. Наука і освіта. 2012;(3):91-94.
7. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М.: Медгиз. 1960:265.
8. Фролов В.А., Билибин Д.П., Дроздова Г.А., Демуров Е.А. Общая патологическая физиология. ООО «Издательский Дом «Высшее Образование и Наука». 2009:568.
9. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. Кардиология. 2007;(3):28-37.
10. Esler M., Eikelis N., Schlaich M., Lambert G., Alvarenga M., Dawood T. et al. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2008;5(4):498-502.
11. Golbidi S., Frisbee J.C., Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2015;308(12):1476-1498.
12. Guillemin T.G., Edwards L. Chronic stress and the HPA axis. The Standard. 2010;9(2):1-12.
13. Hammond B.R., Johnson M.A. The age-related eye disease study (AREDS). Nutrition. Review. 2002;(60)9:283-288.
14. Heijl A. Delivering a diagnosis of glaucoma. Are we considering the patient or only his eyes? Acta Ophthalmologica Scandinavica Journal. 2001;79(2):107.
15. Nakamura S., Morimoto N., Tsuruma K., et al. Tissue kallikrein inhibits retinal neovascularization via the cleavage of vascular endothelial growth factor-165. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2011;31:1041-1048.
16. Non A.L., Rimm E.B., Kawachi I., Rewak M.A., Kubzansky L.D. The effects of stress at work and at home on inflammation and endothelial dysfunction. PloS One. 2014;9(4):944. doi:10.1371/journal.pone.0094474
17. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. European Heart Journal. 2012;33(9):1058-1066. doi:10.1093/eurheartj/ehs041
18. U. Fasih, M.M. Hamirani, A.R. Jafri Assessment of Anxiety and Depression in Primary Open Angle Glaucoma Patients (A Study of 100 Cases). Pakistan Journal of Ophthalmology. 2010;26(3):143-147.
19. Versari D., Daghini E., Viridis A., Ghiadoni L., Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. Diabetes Care. 2009;32(2):314-321.
20. Vural M. Association between depression and anxiety symptoms and major atherosclerosis risk factors in patients with chest pain. The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2007; Jun. 212(2):169-175.

SUMMARY

PSYCHOGENIC FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF ANTERIOR ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY (REVIEW)

Ahmadyarova B., Shusterov Y., Lyubchenko M.

Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

The purpose of this systematic review is to describe the influence of psychogenic factors on the pathogenesis and course of anterior ischemic optic neuropathy (AION).

Analysis of randomized clinical trials published in the journal indexed in PubMed in the period from 1978 to 2016, devoted to the study of the influence of various factors on the epidemiology, pathogenesis and course of AION. The review of the literature presents basic information on the psychogenic factors that affect the course of AION and the areas of clinical application of the data under study. Physiological and pathological ways of influence of psychogenic factors on regulation of angiogenesis are considered. The main properties of the disturbance of retinal microcirculation, the role in the regulation of the vascular bed in the norm and under the influence of psychogenic factors in patients with AION are described.

Keywords: anterior ischemic optic neuropathy, psychogenic factors.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ПСИХОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ПАТОГЕНЕЗ ПЕРЕДНЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР)

Ахмадьярова Б.С., Шустеров Ю.А., Любченко М.Ю.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Целью данного систематического обзора является описание влияния психогенных факторов на патогенез и течение передней ишемической оптической нейропатии.

Проведен анализ результатов рандомизированных клинических исследований, опубликованных за период с 1978 по 2016 гг. по изучению влияния различных факторов на эпидемиологию, патогенез и течение передней ишемической оптической нейропатии. Представлены основные сведения о психогенных факторах, оказывающих влияние на течение передней ишемической оптической нейропатии и сферах клинического применения изучаемых данных. Рассмотрены физиологические и патологические пути влияния психогенных факторов на регуляцию ангиогенеза. Описаны основные свойства нарушения ретикулярной микроциркуляции, ее роль в регуляции сосудистого русла в норме и при действии психогенных факторов у пациентов с передней ишемической оптической нейропатией.

რეზიუმე

ფსიქოგენური ფაქტორების ზემოქმედება წინა იშემიურ ოპტიკურ ნეიროპათიაზე (მიმოხილვა)

ბ. ახმადიაროვა, იუ. შუსტეროვი, მ. ლიუბჩენკო

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

წინამდებარე სისტემატიზირებული სამედიცინო მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენდა წინა იშემიური ოპტიკური ნეიროპათიის მიმდინარეობაზე და პათოგენეზზე ფსიქოგენური ფაქტორების ზემოქმედების შესწავლა 1978–2016 წწ. გამოქვეყნებულ სამედიცინო ლიტერატურის მონაცემების ანალიზის მეშვეობით.

გაანალიზებულია ძირითადი მონაცემები იმ ფსიქოგენურ ფაქტორებზე, რომლებიც გავლენას ახდენს წინა იშემიური ოპტიკური ნეიროპათიის მიმდინარეობაზე; განხილულია მიღებული მონაცემების კლინიკურ სფეროში გამოყენების შესაძლებლობა და ფსიქოგენური ფაქტორების ანგიოგენეზის რეგულაციაზე გავლენის ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური გზები. აღწერილია რეტინული ცირკულაციის დარღვევის ძირითადი თავიდანმართვები და მათი როლი სისხლძარღვოვანი კალაპოტის რეგულაციაში ნორმაში და ფსიქოგენური ფაქტორების ზემოქმედების დროს პაციენტებში წინა იშემიური ოპტიკური ნეიროპათიით.

WORLD AND NATIONAL EXPERIENCE IN ORGANIZATION OF PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Biduchak A., Chornenka Zh.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Ukraine

When new challenges to public health arise, with the global economic crisis and the limited resources, including those in the health sector, and taking into account the growing population's expectations of raising the standards of medical care and the quality of life in general, the issues of prevention are becoming more relevant and important.

The history of development of the preventive direction in medicine shows that the content of the concept of prevention and specific forms of its implementation have been evolving at different stages of human history, depending on the conditions of the social system, the prevailing worldviews and the level of development of science. The first attempts to prevent the onset of diseases through the use of some elements of prevention date back to antiquity. In the course of historical development, the content of the concept of prevention has evolved with the corresponding transformation into effective strategies and programs recognized by the international community [3,7,23].

International, in particular, European and national experience in the implementation of preventive programs [4,26] and the use of preventive technologies is indicative of their high effectiveness. However, despite the undeniable evidence of the huge role of prophylaxis in preventing the onset of diseases, it has not yet become a real priority or an effective tool for strengthening and preserving the health of the population in healthcare systems of many states.

According to the experts [1,17], there is a significant lag in ensuring the effectiveness of the use of preventive measures. The health care system focuses mainly on the disease and the patient, and not on maintaining the health of healthy citizens, that is, not on prevention; therefore, its opportunities remain largely unrealized. On the one hand, as we know there is insufficient funding for prevention, on the other hand, there are certain difficulties in calculating the cost of preventive measures, which is crucial for politicians and officials who plan financial resources.

A significant threat to public health is the inadequate level of culture in certain segments of society, the violation of moral and ethical norms in the work of the media, public and state structures, and sometimes even aggressive popularization of negative ideals, especially among children and youth.

This is evidenced by the widespread advertising of alcoholic beverages, demonstration on television, in print media, outdoor advertising of violence, examples of people's unhealthy behavior. All of this forms a false image of youth's successes and values, promotes the spread of risk of poor health and the manifestation of their consequences, not only now, but in the future as well.

According to the conclusion of WHO experts [7,9,20], the epidemic of chronic noncommunicable diseases, the leading place of which is occupied by diseases of the circulatory system (DCS), and in particular, the elevated levels of arterial pressure (13% of all cases) is a serious manifestation of new challenges for public health in the world. DCS are responsible for almost 50% of deaths, with higher rates in men than in women. In various countries, the proportion of these diseases in total mortality ranges from 30% to 65% and higher [14,25].

These factors, like other shortcomings in the work of many public services, create conditions for emergencies of a negative nature that affect the health indicators of the population and the economies of countries. Prevention of such situations and minimizing the damage caused by them are possible if a system of preventive and comprehensive social measures is used at the state level. The costs of rescuing people, their treatment, rehabilitation, payment for care, disability, compensation for damages, etc. are many times higher than the costs of preventive measures aimed at preventing accidents, destruction, chronic non-communicable diseases, asocial manifestations that cause negative changes in public health. All this confirms the urgent need for medical and social prevention in public health.

The objective of the study is to highlight the priority areas of prevention of cardiovascular diseases among the adult population based on the world experience and modern recommendations.

Materials and methods. A systematic historical analysis of national and worldwide scientific achievements in the field of prevention of cardiovascular diseases with the use of a set of adequate research methods: systematic approach and system analysis - for the analysis of the organization of prophylaxis to the population in relation to harmful habits and prevention of their progression; bibliosemantic – for the analysis of world and national experience in the organization of prevention of cardiovascular diseases.

Results and their discussion. It has been established that a series of scientific discoveries in the XVII-XVIII centuries allowed to start studying and then to control the spread of diseases. These historical changes broadened the range of tasks and methods of health care, while their applied and scientific base was developing. Classical health care emerged in the era of the prevalence of infectious diseases, but in the second half of the twentieth century, the "diseases of civilization" were brought to the foreground. The potential of health care has increased im-

measurably, the problems of rational resource allocation and management became urgent [6,10].

Reducing of DCS associated mortality in all industrialized countries over the past 25 years has been attempted to explain by the influence of many factors [14,16], without highlighting the prevalence of any of them. They include: reducing morbidity by reducing the prevalence of risk factors, such as improving living standards, increasing leisure opportunities and lifestyle changes, greater individual and public awareness of risk factors, improved quality of care and greater access to it. The role of these factors for health care is very significant, although there is currently not enough data to clearly determine the impact of each of them on the mortality reduction. With a reasonable organization of health care, we should continue paying attention to all of these factors, trying to promote the mortality reduction, especially in areas where its level exceeds the average.

It is known that almost 60% of the risk factors that form the global burden of DCS in the world are related to behavior: smoking (12.3%), alcohol abuse (10.1%), inadequate nutrition (4.4%), overweight (7.8%), high blood cholesterol (8.7%), low physical activity (3.5%) [7,9]. According to scientists, the existing mentality and lifestyle of Ukrainians also have a disappointing forecast in the direction of improving the nation: only 5.7 million people do exercises regularly (11.9% of the total population); Low rates of physical activity among young people (18-29 years old) have been reported: 37% of men and 48% of women lead a sedentary lifestyle; One out of 8-9 persons suffers from obesity (body mass index exceeds 27-30 kg/ml); Hypercholesterolemia occurs in 37% of men and 50% of women; each Ukrainian consumes an average of 204.3 kg of fruit and vegetables a year, while a resident of the European Union – 243.2 kg [9,11].

In a report published in Canada (1974), it was pointed out, that the individual style of behavior, heredity, the state of the environment and medical care are factors that determine the health status of an individual. This point of view led the US to a broad understanding of the importance of health care measures aimed at improving the health of the population. In the 1980's and 1990's, this approach became the basis of health programs worldwide [17,21].

The CINDI program (1982) coordinated by WHO for the integrated prevention of noncommunicable diseases nationwide was an important model for an integrated approach. The CINDI program was aimed at reducing the burden of noncommunicable diseases on society by fighting the main risk factors of their development. Thanks to a long-term cooperation between the countries participating in this program (Canada, Israel, Lithuania, Finland, Ireland, United Kingdom, etc...), a vast amount of knowledge and experience has accumulated to prevent noncommunicable diseases through the use of integrated approaches at the communal level [1,6,15]. In Ukraine, the CINDI program has not yielded tangible results.

The most impressive results were achieved in one of the provinces of Finland, where during a period of 25 years it

was possible to reduce the death rate from coronary heart disease by 73%, which was achieved through broad public and professional support for changing stereotypes related to nutrition, alcohol consumption and fight against obesity [5,15,23]. One of the most important causes of this success is the change in diet. The Finnish nutrition policy recommends increasing the consumption of low-saturated fatty foods and vegetables (for example, serving free salads in public places for main dishes, which has doubled the level of vegetable consumption). This project contributed to the increase in the information spread among the population about the importance of preventing DCS, and also contributed to the development of preventive methods that have found wide application in Europe.

WHO recommends that governments and health ministries of countries take leading positions in the development of strategies for the prevention of risk factors, support scientific research, improve control systems and increase access to global information [14,20]. Priority should be given to the formation of effective preventive strategies aimed at factors of high health risks (smoking, unbalanced diet, alcohol abuse, obesity, sedentary lifestyle). While determining the sequence of actions, a cost-effectiveness analysis should be widely used to identify priority and acceptable measures. It is advisable to use cross-sectoral and international cooperation to overcome external risks to health and deal with them, as well as broad educational activities and public awareness of these factors. It is necessary to maintain a balance between activities at the level of governments, communities and individuals, to support the activities they carry out through the efforts of non-governmental organizations and the media.

The problem of disease prevention and control was reflected in a number of important European-level documents, including the Ottawa Charter for Health Promotion (1986), the WHO programme Health for All in the 21st Century (1998), the Bangkok Charter for Health Promotion (2005). The peculiarities of the Ottawa Charter are in the fact that this document set the task to help people fully realize their potential in terms of health; encourage their health activities; provide the health sectors with mediation functions to coordinate efforts in society to support health care development [13,24].

It has been generally accepted that any strategy to promote public health should be based on a broad intersectoral approach and include activities in the health sector itself, as indicated in the Health Systems Development Framework Program, the Tallinn Charter «Health Systems for Health and Wealth» (2008) and others [12,20].

As the Tallinn Charter indicates, a modern approach to promoting public health must combine measures taken at different levels. Activities that are implemented at the top level, that is, the state one, should include actions, which along with other goals, will contribute to health promotion (in particular, redistribution of tax revenues, improvement of quality of life and application of incentives that encourage learning). The measures taken at the lower level, that

is the local one, include direct actions to promote health and primary prevention of diseases and are often aimed at changing the behavior and lifestyle of individuals [16,22].

Numerous health programs targeting specific regions were designed to promote behavioral changes to reduce the risk of CVD. For example, the Five Cities project in Minnesota, or the Stanford Project (1995) did not produce the expected results, since it covered a wide range of population, but when programs were targeted at specific groups of the population (e.g. the smoking prevention program for adolescents), they proved to be more effective.

The IV International Conference held in Jakarta (Indonesia) [7,18] was dedicated to further solving the problems of strengthening public health through active prevention and maintenance of measures to improve it. It was the Jakarta Declaration (1997) that defined the main health priorities in the 21st century: the development of public responsibility for health; an increase in investments aimed at the development of health care; consolidation and expansion of partnership for health; development of the power of society and the individual; provision of health promotion infrastructure.

The experience of Poland is also remarkable. The most famous regional program in Poland - «SOPKARD» (1999), was held in the cities of Sopot and Gdynia. The program was based on conducting individual and population interventions, assessing the risks of DCS, planning preventive measures and economic analysis of the results [11,12,19]. The purpose of SOPCARD was to improve the detection, prevention and treatment of arterial hypertension (AH), diabetes and hypercholesterolemia. The achievement of this goal was assessed by screening the population of the city aged 40 and 50 years. The program was conducted in cooperation with local health authorities, the municipality, the medical academy of Gdansk, and medical insurance funds. The immediate executors of the project were nurses and primary care physicians. The program «SOPCARD» was of a research and practical nature (residents of the city were offered services of measuring blood pressure, determining the level of cholesterol, sugar and, if necessary, the treatment).

The studies conducted in Denmark and the UK show that participating in sports activities could increase the life span of physically active people by 3 to 5 years compared to sedentary individuals. Economic losses from diseases and deaths caused by inadequate physical activity have been estimated in Switzerland at 2.4 billion Swiss francs annually [8,20].

In 1999 the «Program for the Prevention and Treatment of Hypertension» was introduced in Ukraine [2,13]. The initial stage of the Program was aimed at actively identifying patients with hypertension and widely informing the public about the disease and its consequences, stratifying the risk groups for developing complications, implementing new treatment technologies, training and upgrading medical workers, etc...

According to the results of the Program, it was estab-

lished [26] that the prevalence and incidence of cerebral strokes decreased by 13,7% and 1,4%, respectively. Since hypertension is the main factor in the development of cerebral strokes, it can be assumed that it was the implementation of the Program to fight hypertension that led to a reduction in the development of cerebrovascular complications, especially in patients with a previously established diagnosis of cerebrovascular diseases.

When discussing and selecting strategies, it is important to have information on the efficacy and cost-effectiveness of the proposed activities, the most effective organizational structures and financing mechanisms. The funds allocated for health promotion and public health needs tend to be very little compared to their potential to reduce poor health. The amounts of funding for health care expenditure range from 1% of the gross domestic product in Italy and Denmark to almost 6% in Canada [7,12]. It reflects the limited support for measures to protect and promote public health and the low priority level of funding for these activities. Therefore, issues like how to ensure that the funds allocated for protection and promotion of health are not spent for other purposes, as well as the problems of overcoming the limited scope of financial activity, that is, departmental or other obstacles, acquire particular urgency.

In this regard, it is extremely important to understand in principle the need to move from narrowly informed medical prevention to global medical and social prevention in the field of public health which covers the activities of society as a whole and is carried out totally and constantly, according to the principle «everywhere and always», and most importantly – from systemic state positions. This understanding has already been demonstrated by WHO in many countries of the world, including the United Kingdom, Germany, France, the USA, Sweden [15,16,22].

The main reason for the ineffectiveness of prevention is the insufficient funding for the preventive work. Adequate financing is one of the necessary conditions for the implementation of effective preventive measures for DCS. It should be admitted that financing of prevention and promotion of public health cannot be carried out only by deductions from the health budget, which are mainly represented by the items of expenditure for diagnosis and treatment of diseases. To some extent, this problem can be solved by transferring the health care to insurance medicine, when increasing the finance for prevention will reduce the cost of treatment. Sources of financing can be public and private investment, investment of insurance and commercial business companies, public and international organizations. Along with this, as the experience of the USA and Finland proves, one of the possible ways of receiving funds for prevention is targeted deductions from excise taxes on tobacco and alcohol products [17,23,25].

Predictive calculations show that unless many risk factors for the onset of DCS are counteracted, their negative impact on health in the future will manifest itself even greater. Therefore, the analysis of the role of specific risk

factors in the formation of related pathology is the optimal method for revealing the causes and current epidemiological patterns of processes, their predictive trends and the rationale for the ways of prevention.

Summing up, it is proved that the influence of the main risk factors is preventable or it may be limited. A study of hundreds of thousands of cases over 30 years has shown that smoking, high blood pressure, high cholesterol and diabetes invariably increase the risk of developing DCS. These factors, in turn, are directly related to excess weight: the use of fat-rich foods and insufficient physical activity. For any preventive endeavor, the lifestyle of people and their environment is the problem of paramount importance.

Conclusions.

1. The experience of implementing international preventive programs in a number of countries in the world has shown their effectiveness at the population level, and pointed to possible directions for its optimization, which relate to technology of impact on behavioral risk factors, in particular, diseases of the circulatory system.

2. The solution of the problem can be found as a result of the joint work of theorists and practitioners, which will be implemented not only through legislation and effective propaganda, but also through organizational and managerial activities.

3. It is necessary to increase the level of health education among the population in order to reduce, often inefficient, cost of treatment of diseases – the result of unhealthy lifestyles – and thereby improve productivity and quality of work, create the necessary conditions for healthy lifestyles and create an appropriate incentive system for positive style of life.

REFERENCES

1. A strategy to prevent chronic disease in Europe. A focus on public health action. The CINDI vision. WHO. 2011.
2. Aleksandrov A.A. Prevention of cardiovascular diseases since childhood: problems, successes // Cardiovascular therapy and prevention. 2012;11(2):96–103.
3. Arutyunov G.P. Therapy of risk factors for cardiovascular diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2010.
4. Capewell S., O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations // Lancet. 2011;378:752–753.
5. Diseases of the heart and blood vessels. John Camm and others – Moscow: GEOTAR-Media, 2011.
6. European recommendations 2013 on the treatment of hypertension // Systemic hypertension. 2013;3:5–38.
7. Europrevent 2015: forum reasonable hope for success in cardiovascular prevention. 2015.
8. Ford E. S., Ajani U. A., Croft J. B. et al. Explaining the disease in US deaths from coronary heart disease, 2000–2013 // N. Engl. J. Med. 2013;10(3):2388–2398.
9. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2015.
10. Gupta B.P., Murad M.H., Clifton M.M., Prokop L., Nehra A., Kopecky S.L. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // Arch Intern Med. 2011;171:1797–1803.
11. Ivanov A.G., Gerasimova L.I., Denisova T.G. Algorithm

for constructing an image of the reverse development of the incidence of diseases of the circulatory system on the basis of constructing a set of binary vectors // Public health and public health. 2015;1:17–23.

12. Kalinina A.M. Identification of diseases of the circulatory system and the risk of their development in the clinical examination of the adult population: methodological aspects // Therapeutic archive. 2015;1:31–7.

13. Kalinina A.M. The conceptual basis of preventive counseling for patients with chronic non-infectious diseases and risk factors for their development // Cardiovascular therapy and prevention. 2012;4:4–9.

14. Kotseva K., Wood D., De Backer G., De Bacquer D., Pyorala K., Reiner Z., Keil U. EUR OASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:530–40.

15. Krivonos O.V., Boytsov S.A. Gambraryan M.G. Providing medical assistance to the adult population for the prevention and cessation of smoking. Guidelines. M., 2012.

16. Kulinich G.G. Harmful habits: prevention of addictions. Moscow: WACO, 2011.

17. Kuznetsova O. Yu, Glazunova I.S. Prevention in general medical practice. SPb: Publishing house SPbMAPO, 2004.

18. Mrochek A.G., Korobk I. Yu. National recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice. Minsk «Doctor Design», 2010.

19. Naskalov B.M. et al. Teoretiko-methodological and practical bases of formation of a healthy way of life // Bulletin of the Polotsk State University. 2010;11:152–9.

20. O'Donnell M., Xavier D., Liu L., Zhang H. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries: a case-control study Reference // Lancet. 2010;376:112–123.

21. Oganov R.G. Preventive cardiology, successes, failures, causes // Cardiology.2012;3(36):4–8.

22. Prevention of chronic diseases: a vital investment. WHO report. – Canada: Public Health Agency, 2013.

23. Shulman R. Bad habits-slow suicide. Moscow: Military knowledge, 2010.

24. Trubitsyna L.V. Prevention of addictions in children and adolescents. Moscow: Genesis, 2010.

25. WHO report on the global situation on noncommunicable diseases. Analysis of the global burden of noncommunicable diseases, their risk factors and determinants. Geneva: WHO, 2014.

26. Ющук Н.Д. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний [Текст] : учебное пособие для студентов медицинских вузов / [Н. Д. Ющук, И. В. Маев, К. Г. Гуревич] ; под ред. Н. Д. Ющука, И. В. Маева, К. Г. Гуревича. - Москва : Практика, 2015. - 416 с.

SUMMARY

WORLD AND NATIONAL EXPERIENCE IN ORGANIZATION OF PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Biduchak A., Chornenka Zh.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Ukraine

The aim of the study was to examine the global, European and national experience in the implementation of

preventive programs and to reveal their value in health, economy and social health development.

The conducted research has found that the implementation of the national program, the correct methodological approach of the physician to evaluate risk factors, and implementing preventive measures of diseases of the circulatory system bring positive results (reduction of prevalence and incidence of cerebral stroke by 13,7% and 1,4%, respectively).

The results of the analysis of the health care industry pointed out the possible directions of optimization of prevention of behavioral risk factors in the practice of family medicine as the first point of contact with the patient, where preventive measures are essential and effective.

Summing up, it should be noted that at the level of primary health care, particularly family medicine, with effectively coordinated work and correctly set motivation, the preventive measures against risk factors of diseases of circulatory system can be quite effective.

Keywords: program's prevention, risk factors, cardiovascular disease.

РЕЗЮМЕ

МИРОВОЙ И НАЦИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бидучак А.С., Чорненькая Ж.А.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Украина

Целью исследования явился анализ мирового, европейского и национального опыта внедрения профилактических программ, раскрыто их значение как инвестиций здоровья, экономики и развития общественного здравоохранения.

В результате исследования установлено, что при внедрении национальных программ, правильном методическом подходе врача к оценке и воздействию на факторы риска, профилактика болезней системы кровообращения приносит положительные результаты - уменьшение показателей распространенности и заболеваемости мозговых инсультов на 13,7% и 1,4%, соответственно.

Результаты анализа отечественной отрасли здраво-

охранения указали на возможные направления оптимизации профилактической деятельности на поведенческие факторы риска в практике семейной медицины как уровня первого контакта с пациентом, где профилактические мероприятия являются востребованными и результативными.

Подводя итог, следует отметить, что на уровне первичного звена здравоохранения, в частности, семейной медицины, при наличии мотивации и соответствующей организации работы могут достаточно успешно проводиться профилактические мероприятия в отношении вредных привычек.

რეზიუმე

საერთაშორისო და ეროვნული გამოცდილება გულ-სისხლძარღვთა დაავადების პროფილაქტიკის განხორციელებაში

ა. ბიდუჩაკი, ჟ. ჩორნენკაია

უკრაინის უმაღლესი სახელმწიფო საგანმანათლებლო დაწესებულება «ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი», უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მსოფლიო, ეროვნული და ევროპული გამოცდილების ანალიზი პროფილაქტიკური პროგრამების დანერგვის განხორციელებაში, მათი, როგორც ჯანმრთელობაში და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის განვითარებაში ინვესტიციის გამოვლენა.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ეროვნული პროგრამების დანერგვის დროს ექიმის მიერ რისკის ფაქტორებზე ზემოქმედებისა და მათი შეფასებისადმი სწორი მეთოდური მიდგომის შემთხვევაში სისხლძარღვთა დაავადების პროფილაქტიკას აქვს დადებითი შედეგები – საგრძნობლად მცირდება ინსულტით დაავადების შემთხვევები და გაერცელება - 13,7% და 1,4%, შესაბამისად.

შიდა დარგობრივი ჯანდაცვის ანალიზის შედეგად დაისახა პროფილაქტიკური მოღვაწეობის ოპტიმიზაციის გზები და საშუალებები.

დასკვნის სახით აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ჯანდაცვის პირველი რგოლის, კერძოდ, ოჯახის მედიცინის დონეზე, მოტივაციის არსებობის შემთხვევაში და მუშაობის სათანადო ორგანიზაციის პირობებში შესაძლებელია საკმაოდ წარმატებით წარიმართოს პროფილაქტიკური ღონისძიებები, მიმართული მანერ ჩვევების წინააღმდეგ.

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНОСТИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Текебаева Л.А., Алибеков Б.Д., Токмурзиева Г.Ж.

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

Среди приоритетных проблем современной медицины острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) занимает ведущее место по распространенности, высокой смертности и степени инвалидизации населения, а также в силу больших материальных затрат на лечение и реабилитацию [6].

Острое нарушение мозгового кровообращения, как причина смерти находится на третьем месте в мире [6,7]. По данным множества исследований, ишемический инсульт (ИИ) занимает 70-80% среди всех ОНМК [4,7]. Значимыми факторами развития ишемического инсульта являются атеросклероз и бляшки в сонных артериях. Атеросклероз – причина большинства инсультов, около 50% инсультов развиваются в связи с каротидным атеросклерозом [1,3]. Почти 80% инсультов, вызванных эмболией из каротидной зоны, происходит внезапно, без предшествующих симптомов. В таблице 1 представлены наиболее значимые факторы риска инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта по данным эпидемиологических исследований INTERHEART и INTERSTROKE [8,9]. Согласно таблице 1 самыми значительными факторами риска (ОШ 2,64-2,38) ишемического инсульта являются артериальная гипертония и сердечно-сосудистые заболевания. Курение занимает третье место, а дислипидемия – практически последнее. С другой стороны, наиболее значимыми факторами риска инфаркта миокарда (ОШ 3,25-2,37) являются метаболический синдром, стресс и сахарный диабет 2 типа.

Среди основных факторов риска развития инсульта доминирование артериальной гипертонии, несомненно, связано с ее распространенностью в популяции. Распространенность артериальной гипертонии сохраняется на стабильно высоком уровне и в Казахстане, составляя 1181,8 на 100 000 взрослого населения. Согласно

данным статистики Министерства здравоохранения Республики Казахстан (РК) артериальная гипертония диагностируется у 78% больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения [4]. Фибрилляция предсердий (ФП) является причиной, примерно, 15-20% ишемических инсультов и наиболее часто встречаемым устойчивым расстройством сердечного ритма, с предполагаемой распространенностью от 0,4% до 1% среди населения в целом. Кроме того, ФП, увеличивая риск развития инсульта в 5 раз, является причиной возникновения каждого пятого ишемического инсульта. Ишемический инсульт у больных ФП часто завершается летальным исходом, и в сравнении с инсультом другой природы, чаще рецидивирует и приводит к более выраженной инвалидизации. Соответственно, риск смерти у больных инсультом и ФП в 2 раза выше, а затраты на лечение – в 1,5 раза [5].

По данным Американской ассоциации сердца, в США инсульт встречается у 5,8% лиц старше 18 лет. Частота инсультов или транзиторной ишемической атаки увеличивается с возрастом [2,3,9]. В группе лиц до 65 лет инсульты встречаются чаще у мужчин, чем у женщин. С достижением 65 лет равновесие меняется и по абсолютному количеству инсультов в мире лидерами являются женщины, так как средняя продолжительность их жизни больше, чем у мужчин. Анализ причин острого нарушения мозгового кровообращения выявил, что почти в 60-65% случаев патология вызвана атеротромбозом, который развивается в участках дуги аорты, в области общей и внутренней сонных артерий. Такая патология классифицируется как некардиоэмболический инсульт. В 15-18% случаев инсульт развивается по причине тромбоэмболии в область сосудов головного мозга из полостей сердца, что диагностируется как кардиоэмболический инсульт [1,2].

Таблица 1. Основные факторы риска инфаркта миокарда и инсульта по данным исследований INTERHEART [9] и INTERSTROKE [8]

Факторы риска инфаркта миокарда	ОШ	Факторы риска ишемического инсульта	ОШ
Дислипидемия Апо В/апо А-1	3,25	Артериальная гипертония	2,64
Курение	2,87	Сердечные причины	2,38
Стресс	2,67	Курение	2,09
Сахарный диабет 2 типа	2,37	Дислипидемия Апо В/апо А	1,89
Артериальная гипертония	1,91	Метаболический синдром	1,65

ОШ – отношение шансов

Доказано существование четырех групп репрезентативных клинических состояний, чаще всего являющихся предикторами острой декомпенсации мозгового кровообращения: артериальная гипертония, нарушения сердечного ритма и другие заболевания сердца, внутрисосудистое тромбообразование, атеросклеротические стенозы брахиоцефальных артерий. Именно эти синдромы являются мишенями для эффективной профилактики инсульта [1,3].

Целью исследования явилось определение ведущих факторов летальности пациентов с ишемическим инсультом и разработка приоритетных профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Клинико-анатомический анализ случаев смерти больных, находящихся на лечении в клиниках г. Алматы с января 2015 по сентябрь 2017 гг.

2. Определение ведущих факторов причин летальности пациентов с ишемическим инсультом на основе аутопсии и гистологического исследования образцов головного мозга из зоны инфаркта и сосудов соответствующего бассейна.

3. Разработка приоритетных направлений профилактических мероприятий.

Материал и методы. Проведен анализ летальных исходов пациентов с ишемическим инсультом на основе данных патологоанатомического бюро г. Алматы за период 2015-2016 гг. и девяти месяцев 2017 года. Для анализа проводился забор образцов головного мозга из зоны инфаркта и сосудов соответствующего бассейна кровоснабжения. Тщательно исследовались аорта, пристеночный и клапанный эндокард сердца, лобные, затылочные, теменные доли головного мозга, мозжечок, варолиев мост, ствол мозга, зрительный бугор. Вскрытия проводились в сроке от 6 до 12 часов от момента констатации смерти. Для гистологии применялась стандартная проводка, окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон.

При шифровке заболеваний использовалась Международная номенклатура и классификация болезней, травм и причин смерти десятого пересмотра. После

чего сведения, внесенные в журнал, шифровались и вводились в компьютер для статистической обработки.

При обработке клиничко-анатомических данных и сопутствующей патологии применялись методы современной статистики (группировка данных по полу, возрасту, построение таблиц и графиков, расчет относительных величин, способы оценки достоверности разности полученных данных). При анализе рассчитывались показатели летальности на 1000 больных с ишемическим инсультом, а также ее структура (состав) в отдельных возрастных группах.

Оценка различий в возрасте больных с летальным исходом и в разности коэффициентов частоты патологии по половому признаку проводилась с помощью средних ошибок и критерия Стьюдента (t). Для показателей частоты выявленной хронической патологии на 1000 пациентов в отдельных возрастных группах средние ошибки доли вычислялись по формуле:

$$m = \sqrt{\frac{P \cdot q}{n}}, \quad (1)$$

где P – показатель частоты выявленной хронической патологии;

q – 1000 - P;

n – число пациентов в группе.

При комплексном анализе результатов эпидемиологического исследования для оценки факторов риска развития ишемического инсульта у пациентов использовались методы вариационной статистики, корреляционного анализа. Статистическая и математическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS версия 22.0, Statistica версия 6.0 на персональном компьютере Aspire E 15 Intel Core i5 2,8 ГГц.

Результаты и их обсуждение. За указанный период в стационарах города Алматы зарегистрировано 11395 больных ОНМК, из них с ишемическим инсультом 9525 случаев. Умерло 1145 пациентов с ОНМК. Количество умерших от ишемического инсульта составило 684 (59,7%) случая, из них вскрыто 508, без вскрытия - 176 случаев. Детально исследованы летальные исходы от ишемического инсульта с проведением вскрытия (n=508).

Таблица 2. Возраст и пол пациентов, умерших от ишемического инсульта

Возраст	Пол	
	Мужчины (абс. число/%)	Женщины (абс. число/%)
20-40 лет	2 (0,6%±0,4%)	3 (0,9%±0,5%)
41-50 лет	18 (5,4%±1,2%)**	6 (1,7%±0,7%)
51-60 лет	60 (17,9%±2,1%***)	13 (3,7%±1,0%)
61-70 лет	111 (33,2%±2,6%***)	73 (20,8%±2,2%)
71-80 лет	84 (25,2%±2,4%***)	135 (38,6%±2,6%)
81 и старше	59 (17,7%±2,0%***)	120 (34,3%±2,5%)
Итого	334 (100%)	350 (100%)

примечание: * - $p \leq 0.05$; ** - $p \leq 0.01$; *** - $p \leq 0.001$

Таблица 3. Летальность пациентов вследствие ишемического инсульта с учетом возраста и пола на 1000 больных

Возраст	Пол	
	Мужчины (M±m)	Женщины (M±m)
20-40 лет	5,9±4,2	8,6±4,9
41-50 лет	53,9±12,4**	17,1±6,9
51-60 лет	179,6±21,01***	37,1±10,1
61-70 лет	332,3±25,8***	208,5±21,7
71-80 лет	251,5±23,7***	385,7±26,0
81-старше	176,6±20,8***	342,8±25,4

примечание: * - $p \leq 0.05$; ** - $p \leq 0.01$; *** - $p \leq 0.001$

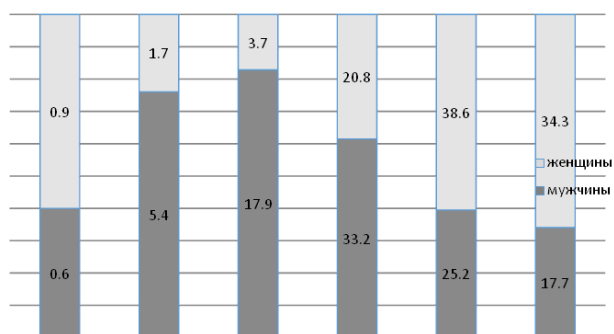


Диаграмма 1. Возраст и пол пациентов, умерших от ишемического инсульта

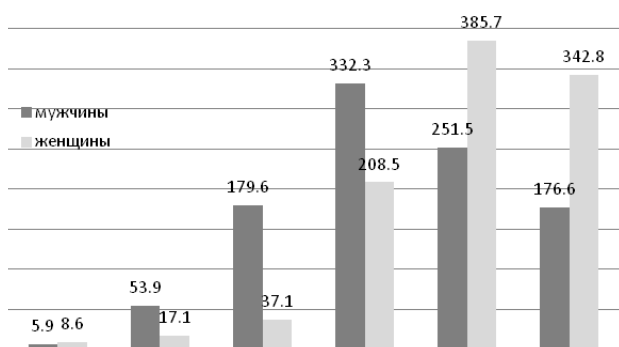


Диаграмма 2. Летальность пациентов вследствие ишемического инсульта по возрасту и полу на 1000 больных

Как следует из таблиц 2 и 3, диаграмм 1 и 2, летальность от ишемического инсульта находится в прямой корреляции от пола и возраста больных. Рассчитанное значение критерия χ^2 составляет 76,64. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,01$ составляет 15,086. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при $p < 0,01$. При этом отмечается, что наибольшее количество умерших больных от данной патологии приходится на мужчин в возрасте от 51 и старше 80 лет, а у женщин от 61 и старше лет. Кроме того, рассчитанный t-критерий Стьюдента при оценке достоверности различий между групповыми средними и их ошибками показал, что во всех возрастно-половых группах, кроме группы 20-40

лет, наблюдается статистическая значимость на уровне $p \leq 0.01-0.001$.

Таким образом, выявлено, что в структуре заболеваемости и смертности от инсульта в городе Алматы преобладает ишемический инсульт в сравнении с геморрагическим. Наиболее часто инсультом заболевают мужчины в возрастной группе от 51 лет и старше, и женщины в возрасте 61 год и старше.

В дальнейшем на основе изучения аутопсии и гистологического материала выявлено, что атеротромботический ишемический инсульт выявлен у 282 (56%) умерших больных. Причиной данного вида поражения следует считать атеросклероз прецеребральных и внутрицеребральных артерий мозга. Прецеребральные артерии (внутренние сонные, позвоночные), крупные и средние церебральные артерии были поражены атеросклеротическими бляшками, суживавшими просвет артерий от 25 до 80%. Макроскопически чаще отмечались атероматозные или бляшки в стадии фиброза. Бляшки локализовались в местах деления и извитости сосудов. Во всех указанных случаях наибольшим изменениям подвергалась базилярная артерия, стеноз которой достигал 80%, отчетливо определялось пропитывание стенки солями кальция. Обращало на себя внимание извитость базальных мембран, отслоение эндотелия и очаговое разволокнение мышечного слоя.

Кардиоэмболический тип ишемического инсульта выявлен у 184 (36%) умерших. В данных случаях отмечалась полная или частичная закупорка сосуда тромбом. Как правило, тромб обнаруживался в средних мозговых артериях. Эти случаи сочетались с выраженным атеросклерозом и пристеночным тромбозом аорты, коронарных артерий, сонных артерий. В миокарде умерших выявлен диффузный кардиосклероз и очаговый липоматоз, что является морфологическим проявлением, имевших место при жизни больного, эпизодов нарушения ритма сердца. В ряде случаев, обнаружен кальциноз створок митрального клапана с изъязвлением ткани клапана. Зона ишемического поражения вещества мозга представляла собой большой очаг размягчения, нередко отмечались диапедезные кровоизлияния в зоне инфицирования.

Гемодинамический инсульт отмечен у 42 (8%) умерших. Во всех случаях выявлен выраженный атеросклероз в форме фиброзной, атероматозной и атерокальцинозной бляшек прецеребральных и внутрицеребральных артерий со стенозом в пределах от 50 до 80% без тромбоза. В полости сердца тромбы отсутствовали. Изменения в аорте характеризовались умеренным атеросклерозом без пристеночного тромбоза. Данные случаи сочетались с инфарктом миокарда и эпизодами нарушения ритма сердца.

Таким образом, на основе проведенного клинико-анатомического исследования выявлено, что в структуре заболеваемости и смертности от инсульта превалирует ишемический инсульт, при котором преимущественно преобладает атеротромботический вариант инсульта (56%). Во всех этих случаях наибольшим изменениям подвергалась базилярная артерия. Стеноз последней достигал 80%, отчетливо определялось пропитывание стенки солями кальция. По локализации мозгового бассейна превалировала базилярная артерия, что, очевидно, явилось отягощающим фактором для исхода ИИ. Атеротромботический инсульт характеризуется длительным клиническим периодом, и соответственно, хорошо предупреждаемым состоянием. При морфологическом исследовании умерших пациентов от кардиоэмболического варианта (36%) обнаруживались признаки аритмии, атеросклероз и пристеночный тромбоз аорты. Гемодинамический вариант наблюдался у 42 (8%) пациентов, который сочетался с инфарктом миокарда и эпизодами нарушения ритма сердца. Как кардиоэмболический (36%), так и гемодинамический вариант (8%) характеризуются внезапным клиническим началом и трудно профилактируемым состоянием, вследствие нарушения ритма сердца.

Выводы.

1. Летальность от ишемического инсульта находится в прямой корреляции от пола и возраста больных. Рассчитанное значение критерия χ^2 составляет 76,64. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,01$ составляет 15,086. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при $p < 0,01$. Необходимо отметить, что наибольшее количество умерших больных приходится на мужчин в возрасте от 51 и старше 80 лет, а женщин - от 61 и старше. t-критерий Стьюдента при оценке достоверности различий между групповыми средними и их ошибками показал, что во всех возрастно-половых группах, кроме группы 20-40 лет, наблюдается статистическая значимость на уровне $p \leq 0,01-0,001$, что не противоречит международным данным, хотя интервал возраста для мужчин в различных странах колеблется от 61 года и выше, а в г. Алматы является более ранним - 51 год и выше. Отмеченная корреляция позволяет предположить, что имея множество факторов риска, контингент мужчин в возрасте 51 год и выше в

в выводах лит-ра не указывается, они **собственные**

Казахстане редко обращается за первичной медико-санитарной помощью, что объясняется отсутствием знаний об ответственности пациентов за свое здоровье.

2. Анализ морфологических особенностей выявил, что атеротромботический тип ИИ встречается в 56% случаев, кардиоэмболический - в 36% и гемодинамический тип - в 8%. Соответственно, нарушение ритма сердца, которое наблюдается как при кардиогенном, так и при гемодинамическом варианте явилось причиной летального исхода у 44% умерших пациентов, что свидетельствует о высокой вероятности возникновения ИИ при нарушениях ритма сердца и плохой профилактической работе среди пациентов с фебриляцией предсердий и другими заболеваниями сердца. Доказано существование четырех групп репрезентативных клинических состояний, чаще всего создающих условия для острой декомпенсации мозгового кровообращения: артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма и другие заболевания сердца, внутрисосудистое тромбообразование, атеросклеротические стенозы брахиоцефальных артерий. Именно эти синдромы являются мишенями для эффективной профилактики инсульта. Необходима разработка мер, направленных на усиление приверженности к применению принципов превентивной медицины в предупреждении ИИ.

3. Методы по предупреждению атеротромботического типа детально рассмотрены, составлены и утверждены алгоритмы, однако следует обратить внимание на отсутствие правового регулирования мер солидарной ответственности как со стороны медицинских работников, так и самих пациентов. Кардиоэмболический тип занимает лидирующее положение среди причин смерти от ишемического инсульта, однако, по сей день недостаточно изучен, что требует определения причинно-следственных связей с ретроспективным изучением наличия предикторов у пациентов с ишемическим инсультом и механизмов управления профилактическими мероприятиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Инсульт в клинической практике терапевта. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Клиническая медицина 2009; 11: 4-12.
2. Виленский Б.С., Яхно Н.Н. Современное состояние проблемы инсульта. Вестник Российской Академии Медицинских наук, 2006;9-10: 18-24.
3. Деев А.Д., Шальнова С.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10(6): 5-10.
4. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельности организаций. Статистический сборник. Астана: 2015.
5. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited ex-

perts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol 2012;19(4):585-667.
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2013; 127(1):143-52.
7. Kuklina EV, Tong X, George MG et al. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. Expert Rev Neurother

2012;12(2):199-208.
8. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet 2010; 376(9735):112-23.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364(9438):937- 52.

SUMMARY

CAUSES OF LETHALITY OF ISCHEMIC STROKE AND WAYS TO IMPROVE PREVENTION METHODS

Uteuliyev Y., Konysbayeva K., Tekebaeva L., Alibekov B., Tokmurziyeva G.

Kazakhstan's Medical University "KSPH", Almaty, Kazakhstan

In this article, the authors conduct an in-depth analysis of the causes of mortality from ischemic stroke in Almaty city of the Republic of Kazakhstan. Based on the materials of the city pathoanatomical bureau for 2015, 2016, and nine months of 2017. Autopsy materials and results of histological examination were analyzed. The materials of the study were processed using the methods of applied biostatistics. According to the results of the study, the authors came to the conclusion that the greatest number of patients who died of this pathology is in men aged 51 and older than 80 years,

and in women 61 and older. When studying morphological features, atherothrombotic type AI met in 56% of cases, cardioembolic (36%) and hemodynamic type (8%). Taking into account the received data, the authors recommend defining the joint responsibility of patients, medical workers and the state for violation of the principles of management of the causes of the occurrence of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, prophylaxis, lethality, arterial hypertension, brain, thromboembolism.

РЕЗЮМЕ

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНОСТИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Текебаева Л.А., Алибеков Б.Д., Токмурзиева Г.Ж.

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

В статье представлен анализ причин летальности от ишемического инсульта (ИИ) среди населения г. Алматы (Республика Казахстан). За основу взяты материалы Городского патологоанатомического бюро за 2015-2016 гг. и девять месяцев 2017 года. Анализу подвергнуты материал аутопсии и результаты гистологического исследования. Полученные в результате исследования данные обработаны с использованием методов прикладной биostatистики. На основании результатов исследования авторы делают вывод, что

наибольшее количество умерших больных от данной патологии приходится на мужчин в возрасте от 51 и старше 80 лет, а женщины в возрасте 61 год и старше. Изучение морфологических особенностей выявило наличие атеротромботического типа ИИ в 56% случаев, кардио-эмболического – в 36% и гемодинамического - в 8%. С учетом полученных данных авторы рекомендуют определить солидарную ответственность пациентов, медицинских работников и государства за нарушение принципов управления причин возникновения ИИ.

რეზიუმე

იშემიური ინსულტით გამოწვეული ლეტალობის მიზეზები და მისი პროფილაქტიკის მეთოდების სრულყოფა

კ. უტეულიევი, კ. კონისბაევა, ლ. ტეკებაევა, ბ. ალიბეკოვი, გ. ტოკმურზიევა

ყაზახეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი "საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმაღლესი სკოლა", ალმატი, ყაზახეთი

სტატიაში წარმოდგენილია იშემიური ინსულტით (იი) გამოწვეული ლეტალობის მიზეზების

ანალიზი კ. ალმატის მოსახლეობაში. მასალად გამოყენებულია 2015-2016 წწ. და 2017 წლის

ცხრა თვის საქალაქო პათოლოგანატომიური ბიუროს მონაცემები. გაანალიზებულია აუტოფსიის მასალები და ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები. კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები დამუშავებულია გამოყენებითი ბიოსტატისტიკის მეთოდების მეშვეობით.

მიღებული შედეგების საფუძველზე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ აღნიშნული პათოლოგიით გარდაცვლილთა შორის სტარბობენ 51 წლის ასაკიდან 80 წლის ასაკს ზევით მამაკაცები

და ქალები - 61 წლის და მეტის. მორფოლოგიური თვისებების შესწავლის შედეგად 56% შემთხვევაში გამოვლინდა ათეროთრომბოლიტური ტიპის იი, 36% - კარდიომბოლური და 8% - ჰემოდინამიური.

მიღებული შედეგების გათვალისწინებით ავტორების მიერ შემუშავებულია რეკომენდაცია - იშემიური ინსულტის გამომწვევი მიზეზების მართვის პრინციპების დარღვევის შემთხვევაში პასუხი მოეთხოვოს როგორც პაციენტს, ასევე სამედიცინო მუშაკებს და სახელმწიფოს.

HYPOTHYROIDISM - A SPECIAL COMORBIDITY FACTOR IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS: CLINICAL, PATHOPHYSIOLOGICAL AND PROGNOSTIC ASPECTS

Voloshyna L., Doholich O., Sithinska I.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Ukraine

Osteoarthritis (OA) is one of the most common age-dependent chronic degenerative dystrophic inflammatory diseases of joints [7]. It is characterized by high comorbidity with age-related cardiovascular and gastrointestinal risks [7,17]. Obesity is one of the earliest and most significant predictors of OA that occurs in young age and adulthood and subsequently induces the formation of arterial hypertension (AH), various forms of CHD and other manifestations of atherosclerosis, fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, cholecystopathies, pancreatopathies etc. [6,11]. The disturbance of lipid, and subsequently, to a lesser extent, carbohydrate and protein metabolism, regulatory processes in the systems and organs is the pathophysiological basis of all these pathological conditions [6,7]. The accumulation of metabolic risk factors such as obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, and glucose intolerance in the progression of OA are paid an increasing attention [16,19].

However, over the past decades, a new problem of modern medicine has emerged - hypothyroidism [1,5], whose prevalence has increased globally from the population level of 0.5% to 2%, and in the US - even to 4% [5]. While the development of hypothyroidism was previously attributed to iodine deficiency in soils and food, this pathology has been found recently to occur in regions with sufficient natural iodine content as well. It is believed to be caused by a shortage of selenium in the soil - a biological "partner" in the activity of the thyroid gland (TG), and by the pollution of the environment and food with metal toxicants, other anthropogenic harmful factors, by a prolonged use of certain drugs or hypothyroidism arises for unknown reasons [11]. It should be noted that the prevalence of hypothyroidism

has its age and gender characteristics: it affects mainly women aged 50-60 years, prevalence among whom reaches 6-8% in clinical and 12-18% in subclinical forms, which increases significantly the cardiovascular risk [1,4,14]. It is predominantly the same age and gender population group, among which OA is common. However, before this age, OA women already have a significant burden of comorbid diseases of mainly cardiovascular system of atherosclerotic genesis, of digestive organs, hepatobiliary system and intestines, manifestation of which mask clinical signs of the initial period of hypothyroidism, and the subclinical form of the latter is not characterized by clinical semiotics at all [12]. Most of the above mentioned diseases, especially those of atherosclerotic genesis, are characterized by dyslipidemia, systemic low-intensity inflammation, oxidative and nitrosative stress, as the pathophysiological basis of their onset and progression. [8,2,9,10,13,15]. To what extent these processes can be influenced by hypothyroidism in the subclinical and clinical forms - these issues are not sufficiently covered in the literature. The reduction of all types of metabolism, and the protein one in the first place, is the pathophysiological basis of hypothyroidism, that is why systemic, including polyorganic functional-morphological disturbances develop in the body, and if they already exist, they are enhanced significantly. The importance of timely diagnosis of hypothyroidism lies in the fact that with its subclinical form, rapid and complete recovery of thyroid homeostasis and, as its result, functional-morphological changes in metabolically damaged internal organs is possible; if this form of hypothyroidism was not diagnosed and, accordingly, was not treated, during each next year it transforms into a clinical one in 5-15% of cases [3]. Treat-

ment of the latter is a complex problem, especially when it is secondary to pronounced atherosclerotic lesions of the cardiovascular system, which often occur in patients with OA.

However, we have not found any studies on the diagnosing various forms of hypothyroidism in patients with OA.

Objective - to study features of functional and morphological state of the TG in patients with OA, incidence and forms of hypothyroidism and their influence on clinical manifestations, course, metabolic disorders and results of treatment of OA and comorbid processes.

Material and methods. Clinical, instrumental, laboratory, biochemical and radioimmunological studies were carried out in 312 patients with primary OA aged 37-76 (average age 58.6) years, among whom women predominated (254 persons - 81.4%). Diagnosis of OA was made according to the recommendations of EULAR [18], diagnosis of comorbid diseases - according to the core European recommendations with subsequent confirmation by the relevant specialists. The prescription of OA was within 3-19 years ($12,2 \pm 4,57$ years), comorbid diseases 2-9 ($4,1 \pm 0,60$) years. The thyroid gland pathology diagnostic program included a survey, examination, palpation of the thyroid gland, ultrasound examination of the volume and structure of the thyroid gland, its functional status was evaluated by determining the content of the hormones of TSH, free thyroxine (T4) in the serum by the radioimmunological method using the standard kits of Amersham company (Great Britain), of antibodies to thyroid peroxidase (TPO) using the kits of Immunotech company (Czech Republic). According to the international recommendations of the thyroid associations in Europe and the USA, summed up by J.V.Hennesey, R.Espailat [5] as of 2015, the diagnosis of subclinical hypothyroidism was made in the presence of ultrasound changes in the thyroid gland and TSH levels from 4.1 to 10.0 mUn / l with normal values of free T4; with the level of TSH above 10.0 mUn / l, and changes in free T4 and the presence of certain clinical signs of hypothyroidism were defined as its clinical form. Diagnosis of the form of hypothyroidism was confirmed by an endocrinologist.

The rates of total cholesterol (TC), triglycerides, high density lipoprotein (HDL) were determined by biochemical standard methods; low density lipoprotein (LDL) cholesterol and the atherogenic coefficient of blood were measured using the computational approach by means of W.T. Friedewald formula, biochemical methods were also used to determine the levels of C-reactive protein (CRP), fibrinogen, creatinine of blood, renal glomerular filtration rate (GFR) using the Cockcroft and Gault formula. The severity of articular pain was determined by means of the visual analog scale (VAS) in mm, the severity of OA was measured using the index of Lequesne.

Exclusion criteria: patients with secondary OA, those with primary OA who had had myocardial infarction or

stroke, with atrial fibrillation, patients with severe internal organ damage, oncohematological processes, collagenoses, active stomach ulcers or duodenal ulcers, patients who did not consent to participate in the study.

We have also examined 40 healthy volunteers represented by age and sex (control group).

Statistical data processing was performed using the Microsoft Excel version 7 software license. The reliability of differences was determined with $p < 0.05$.

Results and their discussion. To study age and gender characteristics of the incidence and severity of OA and comorbid processes, including hypothyroidism, the patients were divided into three age groups: those aged under 50, from 51 to 60, and over 60 years old. The results are shown in Table 1.

It has been found that mild lesions of the supporting joints (oligoosteoarthritis) occur in the age group under 50, it is predominantly the first radiographic grade according to the Kelgren-Lawrence system, with mild progression, low comorbidity (2-3 diseases, predominantly arterial hypertension (AH) of the initial stages, gastroduodenopathy with a favorable flow), there were no cases of hypothyroidism found. In all patients with OA of older age groups, an increasing level of systemic OA (polyosteoarthritis) and comorbid diseases from 4 to 7 nosologies, with the phenomena of hypothyroidism, including the severity of their clinical manifestations (Table 1).

According to Table 1, clinical hypothyroidism was only found in 14 individuals (12 women and 2 men), that is, in a fairly small proportion (4.48%). All the patients were over 55 (3 persons) - 60 (11 persons) years (mean age 64 ± 2.46 years), fluctuations in their TSH levels were within 10.6-23.4 mUn / L, and the level of free T4 was decreased. Instead, in 43 patients the TSH levels were within the range of 4.12-9.6 mUn/l, which we considered as a manifestation of subclinical form of hypothyroidism; the level of antibodies to TPO higher than 100 mUn/l was found in 23 of them, which gave us reason to suspect the autoimmune mechanisms of thyroid damage as well. Clinical manifestations of hypothyroidism in its clinical form have been observed over the last 2-4 years, while in the subclinical form, even with a careful survey, there were no clinical signs of hypothyroidism found. Among the patients with OA and subclinical hypothyroidism there were 36 women (83.72%) and 7 men; The average age of women was $56,20 \pm 2,14$ years, and the men were $58,30 \pm 2,67$ years old ($p > 0,05$). The mean value of the TSH level in men and women was 7.16 ± 1.34 mUn/l, the duration of OA in them reached 9.60 ± 1.14 years, with clinical hypothyroidism it was 14.80 ± 2.16 years; $p < 0,05$. Therefore, we paid attention to the peculiarities of clinical manifestations of OA (according to the VAS), the severity of its course (according to the index of Lequesne), radiographic changes in joints, as shown in Table 2. The comparison was made with patients in age groups with and without hypothyroidism.

Table 1. Age distribution of comorbid and concomitant pathological processes in patients with osteoarthritis (n,%)

Nosological forms	Age group under 50 years n=43	Age group 51-60 years n=153	Age group over 60 years n=116	Total n=312
No comorbid diseases found	14 (4,48%)	-	-	14 (4,48%)
Arterial hypertension I degree. II degree. Total	17 (39,53%) -	44 (28,76%) 47 (30,72%) 91 (59,48%)	21 (18,11%) 61 (52,58%) 82 (70,69%)	82 (26,18%) 108 (34,62%) 173 (55,45%)
CHD Including angina	- -	42 (27,45%) 12 (7,69%)	48 (41,38%) 19 (16,38%)	90 (28,85%) 31 (9,94%)
Cerebral arteriosclerosis with dyscirculatory encephalopathy I degree II degree	- -	22 (14,38%) 4 (2,61%)	17 (14,66%) 7 (6,03%)	39 (12,5%) 11 (3,53%)
Obesity I degree II degree Total	2 (4,66%) 1 (2,33%)	36 (23,53%) 67 (43,79%) 113 (67,32%)	22 (18,96%) 77 (66,38%) 99 (85,34%)	60 (19,23%) 145 (46,47%) 212 (67,95%)
Diabetes mellitus	-	26 (16,99%)	33 (28,45%)	59 (18,91%)
Hypothyroidism: clinical; subclinical	- -	4 (2,61%) 15 (9,81%)	10 (8,62%) 28 (24,13%)	14 (4,48%) 43 (13,78%)
Gastritis, duodenitis	21 (48,84%)	81 (52,94%)	61 (54,10%)	163 (52,24%)
Peptic ulcer	1 (2,33%)	6 (3,92%)	5 (4,31%)	12 (3,85%)
Cholecystitis including the calculous ones	14 (32,56%) -	86 (56,21%) 9 (5,88%)	69 (59,48%) 11 (9,48%)	169 (54,17%) 20 (6,41%)
Steatohepatosis	1 (2,33%)	63 (41,18%)	74 (63,79%)	138 (44,23%)
Steatohepatitis	-	5 (3,27%)	4 (3,45%)	9 (2,89%)
Chronic hepatitis	-	3 (1,96%)	2 (1,72%)	5 (1,6%)
Chronic pancreatitis	-	31 (20,26%)	25 (21,55%)	56 (17,95%)
Irritable bowel syndrome including that with diarrhea constipation, mixed type	- - - -	59 (38,56%) 16 (10,46%) 22 (14,39%) 21 (13,72%)	49 (42,24%) 21 (18,10%) 12 (10,34%) 16 (13,79%)	108 (34,62%) 37 (11,86%) 34 (10,9%) 37 (11,86%)

note: percentages are from the number of patients in the corresponding age groups

The patients aged under 50 suffering from OA without hypothyroidism were not included.

As one can see from the materials of Table 2, according to all generally accepted clinical and radiological criteria for assessing the manifestations of OA, there was no difference between patients with OA without hypothyroidism and those with its subclinical form. However, in patients with OA and clinical hypothyroidism, there was a reliable difference according to all parameters, at the same time the incidence of synovitis in joints in-

creases more than twice, compared to the patients even with subclinical hypothyroidism. Taking into account that it is almost impossible to find the possibility of the onset of subclinical hypothyroidism anamnesticly and clinically, we attempted to find the difference by studying the most significant metabolic parameters in these three groups of patients, in particular, the lipid spectrum, nonspecific parameters of systemic inflammation (CRP and fibrinogen) and creatinine levels in blood and the glomerular filtration rate (Table 3).

Table 2. Features of clinical manifestations of OA, severity of its course and radiographic changes in joints

Investigated parameters	OA and comorbid processes without hypothyroidism n=112	OA, comorbid processes and subclinical hypothyroidism n=43	OA, comorbid processes and clinical hypothyroidism n=14
Visual analog scale of pain, mm	54,6±4,62	57,4±5,12	69,2±5,16*
Lequesne index, points (severity of the course)	6,9±0,38 (moderate)	7,1±0,42 (moderate)	8,4±0,44* (severe)
Phenomena of synovitis (n,%)	18 (16,07%)	9(20,93%)	6(42,8%)*
Radiographic grade of changes in the knee joints:			
II	68 (60,71%)	28 (65,11%)	3 of 14*
III	44 (39,29%)	15 (34,89%)	11 of 14*

note: * - reliability of difference between the value and that in patients with OA without hypothyroidism manifestations

Table 3. Features of changes in the lipid spectrum, C-reactive protein, fibrinogen, blood creatinine and glomerular filtration rate in patients with OA with comorbidity phenomena (I), subclinical (II) and clinical (III) hypothyroidism

Investigated parameters	Healthy volunteers n=40	I Patients with OA and comorbid processes without hypothyroidism, n=112	II Patients with OA and comorbid processes with subclinical hypothyroidism, n=43	III Patients with OA and comorbid processes with clinical hypothyroidism, n=14
Total cholesterol, mmol/l	4,7±0,21	5,90±0,24*	6,60±0,46*	7,1±0,42*#
Triglycerols, mmol/l	1,57±0,07	2,80±0,23*	3,22±0,19*	3,68±0,22*#
HDL cholesterol, mmol/l	1,54±0,04	1,22±0,09*	0,96±0,07*#	0,89±0,06*#
LDL cholesterol, mmol / l	2,43±0,08	3,11±0,22*	3,94±0,28*#	4,30±0,39*#
atherogenic coefficient, Units	2,1±0,16	4,02±0,16*	5,81±0,24*#	6,93±0,58*##
C-reactive protein, mg/l	2,8±0,22	6,42±0,32*	6,86±0,43*	7,64±0,48*#
Fibrinogen, g/l	3,4±0,28	4,80±0,36*	5,14±0,38*	5,64±0,42*
Creatinine, µmol/l	78,50±3,54	110,09±8,56*	117,10±9,23*	136,40±10,16*#
Glomerular filtration rate, ml/min	106,40±6,22	84,20±3,56*	71,40±3,62*	59,10±3,19*#

note: * - reliability of the difference between the value and that in practically healthy people;

- reliability of the difference between the value and that in patients with OA without hypothyroidism phenomena;

** - reliability of the difference between the value and that in patients with subclinical and clinical hypothyroidism

At the same time it was found that in patients with OA and hypothyroidism, the parameters of lipid metabolism deteriorate progressively, especially in the clinical form, partly in the subclinical form too, which exceed those of patients with OA and comorbid processes, but without hypothyroidism, indicators of systemic low-intensity inflammation increase (CRP and fibrinogen to a lesser extent) (Table 3). It is important that the atherogenic index of plasma in patients with clinical hypothyroidism was even more reliably higher than in its subclinical form. The progressing growth of levels of the blood creatinine with hypothyroidism and the parallel decrease in glomerular

filtration rate is not worthy as well, as they may be caused by numerous factors, primarily metabolic disorders at the level of the whole body.

An in-depth analysis of clinical manifestations of OA and detected comorbid processes and clinical hypothyroidism has shown that even in a short-lived (2-4 years) presence of the latter, both OA and comorbid diseases, especially those with atherosclerotic genesis, are generalized and progress more torpidly, and it should be noted that all these pathological conditions were more difficult to treat using generally accepted methods of treatment.

In cases of subclinical hypothyroidism, clinical mani-

festations, the course of OA and comorbid diseases, and the results of the previous stages of treatment did not give strong reasons (other than age and gender) to suspect hypothyroidism. Perhaps a short and insignificant disorder of the thyroid function in such patients did not significantly affect the clinical symptoms of any of their existing illnesses. However, our biochemical studies suggest that even in this form of hypothyroidism metabolic threats of atherosclerosis progression are likely to increase, the phenomena of systemic low-intensity inflammation progress to a lesser extent, in particular, the filtration function of the kidneys is impaired and there is a certain increase in the level of toxic creatinine. There are numerous reports in the literature [1,2,4,8,12] on the atherogenic disorders in the lipid metabolism in patients with hypothyroidism and on their negative effects on the increase and progression of cardiovascular diseases. In this regard, M.S. Gardin et al. [11] and M.M. Pesic et al. [4] pay an increased attention to patients with hypothyroidism, especially in the presence of obesity, other manifestations of metabolic syndrome, as well as the patients' ageing. It is also noted that in hypothyroidism the level of markers of the inflammatory process [8] increases in the blood, which, as with OA, can be used as a criterion for the activity of the inflammatory process and the effectiveness of treatment of any of these pathologies [10,13].

However, in contrast to the literature data, in our study, any of the identified forms of hypothyroidism was mixed with rather extensive manifestations of OA and numerous comorbidities, in particular the cardiovascular system with atherosclerotic genesis, and catalyzed their progression. In particular, the clinical form of hypothyroidism impaired clinically significantly the manifestations, course and outcomes of the treatment of any of the existing diseases and exacerbated the degree of biochemical disorders as a metabolic basis for their progression. It is rather difficult to treat the clinical hypothyroidism against this background, in the regard of the long-term titration of a dose of L-thyroxine to the effective one. That is why an early diagnosis of the subclinical form, in which the correction of thyroid function and the leveling of metabolic and organ disorders caused by it are much simpler and more effective, is so important [11,14].

Conclusions.

1. To diagnose subclinical hypothyroidism early and to treat it timely, in patients with OA with a high polymorphous background and aged more than 50 years it is appropriate to carry out clinical ultrasonographic examination of the thyroid gland, determination of TSH levels, if necessary - of free thyroxine and antibodies to TPO in the serum.

2. Stratification of the subclinical or clinical forms of hypothyroidism contributes to the deterioration of the course and results of OA and comorbid diseases treatment, increases the degree of metabolic disorders in the blood, reduces the glomerular filtration rate.

3. Early diagnosis of hypothyroidism, especially its subclinical form and its proper treatment, can contribute to

the improvement of the overall outcomes of the treatment of OA and comorbid diseases.

The authors state that there was no conflict of interest in the preparation of the article.

REFERENCES

1. Anand P., Sudharani D., Nagarai D.D., Anand P. Assessment of the cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism // *Jnt.J.Pharm. Biol.Sci* 2012; 2(21): 128-134.
2. Brenta G., Berg G.A., Miksztovcz V. et al. Atherogenic lipoproteins in subclinical hypothyroidism and their relationship with hepatic lipase activity: response to replacement treatment with levothyroxine // *Thyroid* 2016; 57: 152-157.
3. Carle A., Pedersen I.B., Knudsen N. et al. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based Dan Thyroid study // *Clinical Endocrinology* 2015; 83: 717-725.
4. Garin M.C., Arnold A.M., Lee J.S. et al. Subclinical hypothyroidism, weight change, and body composition in the elderly: the cardiovascular health study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (4): 1220-1226.
5. Hennessey J.V., Espaillet R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature // *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63(8): 1663-1673
6. Jinks C., Jordan, P. Croft Disabling knee pain – another consequence of obesity: results from a prospective cohort study // *BMC Public Health* 2006; 6: 258-269.
7. Kadam U.T. Croft P.R. Clinical comorbidity on osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice // *J.Rheumatol.* 2007; 34: 1899-1964.
8. Laway B.A., War F.A., Shah S. et al. Alteration of lipid parameters in patients with subclinical hypothyroidism // *Int. J.Endocrinol.Metab* 2014; 12: 78-92.
9. Marchiori R.C., Pereira L.A., Naujorks A.A. et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment // *BMC Endocr Disord.* 2015; 7: 15-23.
10. Pearle A.D., Scanzello C.R., George S. et al. Elevated high sensitivity C-reactive protein level are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis // *Osteoarthritis cartilage* 2007; 15(5): 516-523.
11. Pesic M.M., Radojkovic D., Antic S. et al. Subclinical hypothyroidism: association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome // *Biotechnol Equip.* 2015; 29(1): 157-163.
12. Rodondi N., D.C. Bauer. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: how to end controversy // *J. Clin Endocrinol. Metabolism.* 2013; 98(6): 2267-2269.
13. Sokolove J., Lepus C.M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther. Adv. Musculoscelet. Dis.* 2013; 5(2): 77-94.
14. Sunghwan Suh, DukKyung Kim. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease // *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015; 30(3): 149-163.
15. Xiang G., Yue L., Zhang J. et al. The relationship between circulating TRAIL and endothelial dysfunction in subclinical hypothyroidism // *Endocrine* 2015; 49(1): 184-190.
16. Yoshimura N., Mureki S., Oka H. et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow up of the ROAD study // *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20(11): 1217-1226.
17. Zambon S., Siviera P., Denkinger M. et al. Role of Osteoarthritis

tis, Comorbidity and Pain in Determining Functional Limitations in Older Population: European Proect on Osteoarthritis // Arthritis care Res.(Hoboken)2016; 68: 801.

18. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. Eular evidens-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2010; 69: 483-489.

19. Zhuo Q, Yang W., Chen J. et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis // Nat.Rev.Rheumatol. 2012; 8: 729-737.

SUMMARY

HYPOTHYROIDISM - A SPECIAL COMORBIDITY FACTOR IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS: CLINICAL, PATHOPHYSIOLOGICAL AND PROGNOSTIC ASPECTS

Voloshyna L., Doholich O., Sithinska I.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Ukraine

Objective – to study the features of the functional and morphological condition of the thyroid gland (TG) in patients with osteoarthritis (OA), the incidence and forms of hypothyroidism and their effects on clinical manifestations, metabolic disorders and the results of the treatment of OA and comorbid processes.

A complex examination involved 312 patients with OA aged 37-76 years. Methods used: anthropometric, clinical, ultrasonographic, biochemical, radioimmunological (levels of TSH, free thyroxine, antibodies to thyroid peroxidase).

It has been established that with increasing age in patients OA phenomena are progressing, there is an increase in comorbid diseases, especially of the cardiovascular system with atherosclerotic genesis, they become more severe. Against this background, clinical hypothyroidism was found in 4.44% and subclinical one in 13.78%. Stratification of the clinical form of hypothyroidism contributed to the deterioration of the course and outcome of the treatment of OA and comorbid diseases. Both forms of hypothyroidism intensified the degrees of metabolic disorders in the blood, reduced the glomerular filtration rate, especially the clinical form. Manifestations of hypothyroidism were observed in patients with OA with its significant systemic manifestations, high comorbidity rate, in individuals aged over 50, especially 60 years, mainly in women (83,72%).

In patients with OA aged over 50 years with a high comorbidity rate, it is advisable to conduct an ultrasound examination of the thyroid gland, to measure the levels of TSH, free thyroxine in order to diagnose hypothyroidism early and to treat it timely as one of the ways to improve the overall outcomes of the treatment of such patients.

Keywords: osteoarthritis, hypothyroidism, comorbid diseases, treatment.

РЕЗЮМЕ

ГИПОТИРЕОЗ - ОСОБЫЙ ФАКТОР КОМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Волошина Л.А., Доголич А.И., Сицинская И.А.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Цель исследования - изучить особенности функционально-морфологического состояния щитовидной железы у больных остеоартрозом, частоту и формы гипотиреоза и их влияние на клинические проявления, метаболические нарушения и результаты лечения остеоартроза и коморбидных процессов.

Комплексно обследовано 312 больных остеоартрозом (ОА) в возрасте 37-76 лет. Методы: антропометрические, клинические, ультрасонографические (УЗ), биохимические, радиоиммунологические - уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободный тироксин, антитела к тиреоидной пероксидазе. Выявлено, что с увеличением возраста больных прогрессируют явления ОА, отмечается количественный рост коморбидных заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза, их тяжесть. На этом фоне в 4,44% выявлена манифестная форма гипотиреоза в 13,78% - субклиническая. Наслоение манифестной формы гипотиреоза способствовало ухудшению течения и результатов лечения ОА и коморбидных заболеваний. Обе формы гипотиреоза усиливали степень метаболических нарушений в крови, уменьшали клубочковую фильтрацию почек, особенно манифестная форма. Проявления гипотиреоза наблюдались у больных ОА со значительными системными его проявлениями, высоким фоном коморбидности, у лиц старше 50, особенно 60 лет, преимущественно у женщин (83,72%). У больных ОА в возрасте старше 50 лет с высоким фоном коморбидности целесообразно проводить УЗ-исследование щитовидной железы, уровней ТТГ, свободного тироксина с целью ранней диагностики гипотиреоза и своевременного его лечения как одного из путей улучшения общих результатов лечения таких больных.

რეზიუმე

ჰიპერთირეოზი - ოსტეოპოროზით დაავადებულთა კომორბიდობის განსაკუთრებული ფაქტორი: კლინიკური, პათოფიზიოლოგიური და პროგნოზული ასპექტები

ლ. ვოლოშინა, ა. დოგოლიჩი, ი. სიცინსკაია

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ოსტეოპოროზით ავადმყოფებში ფარისებრი ჯირკვლის

ფუნქციურ-მორფოლოგიური მდგომარეობის, ჰიპოთირეოზის სიხშირის, ფორმების და მათ კლინიკურ გამოხატულებაზე ზემოქმედების, მეტაბოლური დარღვევების, ოსტეოპოროზის და მისი კომორბიდული პროცესების შესწავლა.

კომპლექსურად შესწავლილია 312 ოსტეოპოროზით ავადმყოფი 37-76 წ.წ. ასაკში. გამოყენებულია ანტროპომეტრიული, კლინიკური, ულტრასონოგრაფიული, ბიოქიმიური, რადიოიმუნოლოგიური (თირეოთროპული ჰორმონის დონე, თავისუფალი ტიროქსინი, ანტიტსუელები თირეოიდული პეროქსიდაზასადმი) მეთოდები.

გამოვლენილია, რომ ავადმყოფების ასაკის მატებასთან ერთად პროგრესირებს ოსტეოპოროზის მოვლენები, აღინიშნება კომორბიდულ დაავადებათა რაოდენობრივი მატება, განსაკუთრებით ათეროსკლეროზული გენეზის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და მათი სიმძიმე. ამ ფონზე 4,44% გამოვლინდა ჰიპერთირეოზის მანიფესტური ფორმა, ხოლო 13,78% - სუბკლინი-

კური. ჰიპერთირეოზის მანიფესტური ფორმის დაშრევა იწვევს დაავადების მიმდინარეობის და მკურნალობის შედეგების გაუარესებას. ჰიპერთირეოზის ორივე ფორმა აძლიერებდა სისხლში მეტაბოლიურ ცვლილებების ხარისხს, ამცირებდა თირქმლის ბოჭკოვან ფილტრაციას, განსაკუთრებით მანიფესტური ფორმა. ჰიპერთირეოზის გამოხატულება განსაკუთრებით აღენიშნებოდა ავადმყოფებს ოსტეოარტრიტით მისი მნიშვნელოვანი სისტემური გამოხატულებით, კომორბიდობის მაღალი ფორმით, 50 წ., განსაკუთრებით კი 60 წლის ასაკში უმეტესად ქალებში (83,72%). 50 წლის ასაკის ავადმყოფებს ოსტეოპოროზით და კომორბიდობის მაღალი ფონით მიზანშეწონილია ჩაუტარდეს ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, ასევე თირეოტროპული ჰორმონის დონეების და თავისუფალი თიროქსინის განსაზღვრა ჰიპერთირეოზის დროული დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ტაქტიკის გაუმჯობესების მიზნით.

FACTORS ASSOCIATED WITH POST-STROKE FATIGUE DURING THE SECOND HALF YEAR AFTER STROKE

Delva M., Lytvynenko N., Delva I.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

At our time, as consequence of urbanization and significant lifestyle changes there is an accelerating growth of modern society diseases and their vascular complication, in particular stroke [20]. Post-stroke fatigue (PSF) is a common and often debilitating sequel of both ischemic and hemorrhagic strokes which predicts patients' death, disability and quality of post-stroke life [3]. As known, PSF is multi-domain entity with complex multi-factorial etiopathogenesis [7]. A myriad of biological, psychological, behavioral and social factors might be associated with PSF and (or) predict PSF [18]. Given the concepts of PSF as evolving process it is plausible that different factors contribute to PSF experienced at different post-stroke periods [18]. So, for rational prevention of PSF it's important to clarify the temporal relationships between PSF and definite factors. In particular, in previous work we revealed some personal and psychological factors that may be contributing to PSF development within the first three months after stroke occurrence [1]. However, up to now almost nothing is known about risk factors for global PSF as well as about risk factors for PSF different domains over subsequent periods after stroke.

The objectives of this study were to identify socio-demographic, personal and psychological factors associated

with global PSF and with certain PSF domains over the second half year after stroke occurrence.

Material and methods. Patients were included in the study if they had an acute stroke (ischemic or hemorrhagic), agreed to participate in the study and were able to provide informed consent. Exclusion criteria were major medical illnesses that could cause secondary fatigue (oncological, hematological diseases, cardiac, liver, kidney and respiratory insufficiency, progressive angina pectoris, acute myocardial infarction), alcohol abuse, consciousness impairments, insufficient cognitive ability (Mini-Mental State Examination scores less than 24) [2], depressive and anxious disorders (Hospital Anxiety and Depression Scale scores more than 10 for both pathologies) [19], impaired speech function to participate (severe dysphasia or dysarthria), impaired language or written ability to complete the study questionnaires, severe functional disabilities (modified Rankin scale scores ≥ 4).

Patients' characteristics were evaluated in definite time points: at 6 months (156 patients), at 9 months (139 patients) and at 12 months (128 patients) after stroke occurrence.

PSF was measured by self-report multidimensional fatigue inventory-20 (MFI-20) questionnaire which covers

global, physical, mental, activity-related and motivational fatigue dimensions. A cut-off of 12 out of 20 for every sub-scale has been suggested for use with people with stroke [12].

Socio-demographic factors such as age, gender, marital status (married/single), formal education level (higher/non-higher) were recorded.

Signs of anxiety and depression were assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (anxiety and depression sub-scales using a cut-off of 4, which has been recommended for persons who have had a stroke) [11]. Apathy symptoms were assessed by the Starkstein apathy scale (a cut-off point 14 or more from the total score of the scale was used to dichotomize the patients into apathetic and non-apatetic) [14]. Cognitive impairments were evaluated by the Montreal cognitive assessment (cut-off scores less than 26) [8]. Sleepiness was measured using Epworth scale (scores 10 or more indicate excessive daytime sleepiness) [5]. For abdominal obesity was measured waist circumference (cut-off 102 cm for males and 88 cm for females). The co-morbidities included arterial hypertension, ischemic heart disease, atrial fibrillation and diabetes mellitus.

Continuous variables were represented as mean±standard deviation (M±SD) and categorical data

were represented by number (n) and percentage. Univariate logistic regression analysis was performed to analyze the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) of factors associated with PSF domains. Variables having a p value less than 0,05 in the univariate analysis were selected and evaluated by multivariate logistic regression models. P values less than 0,05 were considered significant. Statistical analyses were performed using SPSS 14.0 statistics software.

Results and thir discussion. As article is limited we present only significant results. First of all, in univariate logistic regression analysis most of the studied variables (gender, marital status, education level, apathetic impairments, excessive daytime sleepiness, abdominal obesity, arterial hypertension, ischemic heart disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus) were not significantly associated with global PSF as well as with any PSF domain at 6, 9 and 12 months after stroke occurrence.

As can be seen from Table 2, at 6 months after stroke occurrence, depressive signs were associated with increased risk of global PSF and with increased risk of all PSF domains (in three-four times); anxious symptoms were associated with higher risk of global PSF and with higher risk of PSF motivational domain

Table 1. Characteristics of the baseline study sample

Characteristics		Patients
age (years), M±SD		63,6±8,3
males, n (%)		73 (46,8%)
married, n (%)		101 (64,7%)
higher education, n (%)		53 (34,0%)
anxious signs, n (%)		33 (21,2%)
depressive signs, n (%)		31 (19,9%)
apathy symptoms, n (%)		38 (24,4%)
cognitive impairments, n (%)		64 (41,0%)
excessive daytime sleepiness, n (%)		59 (37,8%)
abdominal obesity, n (%)		51 (32,7%)
co-morbidities	arterial hypertension, n (%)	136 (87,2%)
	ischemic heart disease, n (%)	110 (70,5%)
	atrial fibrillation, n (%)	35 (22,4%)
	diabetes mellitus, n (%)	46 (29,5%)

Table 2. Factors significantly associated with different PSF domains from univariate logistic regression models at 6 months after stroke occurrence

PSF domains	Factors		
	cognitive impairments	anxious signs	depressive signs
global	-	2,57 (CI, 1,17-5,63)	3,27 (CI, 1,44-7,42)
physical	-	-	2,71 (CI, 1,20-6,11)
mental	3,23 (CI, 1,54-6,75)	-	2,84 (CI, 1,27-6,35)
motivational	-	3,57 (CI, 1,55-8,22)	4,32 (CI, 1,84-10,15)
activity-related	-	-	2,99 (CI, 1,31-6,83)

Table 3. Factors significantly associated with different PSF domains from univariate logistic regression models at 9 months after stroke occurrence

PSF domains 3,44 (CI, 1,48-8,01) 3,78 (CI, 1,62-8,77)	Factors		
	cognitive impairments	anxious signs	depressive signs
global	-	3,44 (CI, 1,48-8,01)	3,78 (CI, 1,62-8,77)
physical	-	3,60 (CI, 1,54-8,41)	-
mental	3,94 (CI, 1,86-8,34)	3,28 (CI, 1,41-7,63)	3,43 (CI, 1,86-10,13)
motivational	-	-	3,37 (CI, 1,39-8,19)
activity-related	-	-	3,02 (CI, 1,28-7,15)

Table 4. Factors significantly associated with different PSF domains from univariate logistic regression models at 12 months after stroke occurrence

PSF domains -4,34 (CI, 1,32-14,26)	Factors		
	cognitive impairments	anxious signs	depressive signs
global	-	-	4,34 (CI, 1,32-14,26)
mental	5,25 (CI, 2,27-12,13)	3,34 (CI, 1,30-8,59)	6,10 (CI, 1,75-21,23)
motivational	-	-	5,89 (CI, 1,78-19,50)

(in two-three times), whereas cognitive impairments were only associated factor of mental PSF. However, in multivariate logistic regression analysis with factors proven to be significant in univariate analysis (cognitive impairments, anxious signs and depressive signs), only depressive signs were as independent predictor of mental PSF (OR, 2,55; CI, 1,12-5,80; $p=0,03$).

Table 3 demonstrates that at 9 months after stroke occurrence depressive signs were associated with more than threefold increase of global PSF and of all PSF domains (except physical PSF). Moreover, patients with anxious symptoms experienced threefold higher risk of global PSF, of physical and mental PSF domains, whereas cognitive impairments increased the risk of mental PSF development almost in four times. But multivariate logistic regression analysis, after adjusting for reliable variables, from the univariate analyses, demonstrated significant associations only between cognitive impairments and risk of mental PSF (OR, 2,77; CI, 1,12-6,88; $p=0,03$).

Table 4 shows that at 12 months after stroke occurrence depressive signs were associated with quite high probability of global PSF, of PSF mental and motivational components. Anxious signs as well as cognitive impairments were associated with higher risk of mental PSF. Multivariate logistic regression analysis revealed significant predictors only for mental PSF – depressive signs (OR, 9,33; CI, 2,27-38,45; $p=0,002$) and cognitive impairments (OR, 5,95; CI, 2,18-16,28; $p=0,005$).

So, in univariate logistic regression analysis it has been revealed that among diversity of the studied factors only depressive signs and anxious signs may contribute to global PSF and to all PSF domains during

the second half year after stroke occurrence. The only exception from above mentioned was contribution of cognitive impairments to risk of PSF mental component. Further, multivariate logistic regression analysis found that among all PSF domains only mental PSF had independent predictors (depressive signs and cognitive impairments) over the studied period.

Wu S. and co-authors proposed PSF as part of an evolving process (they conditionally divided PSF on «early» and «late») i.e. there may be specific factors associated with PSF at different post-stroke periods [18]. Up to now, there are a few studies investigated associations of PSF at different time points after stroke. In one study, baseline depression and anxiety were associated with PSF at 2 and 18 months after stroke [13]. In another study, the 3 strongest correlates of PSF at 6 months were initial stroke severity, disability, and depression, whereas at 1 year, the strongest correlates were depression, anxiety, and language impairments [10]. We previously revealed that employing status before stroke, pre-stroke fatigue, anxious signs, excessive daytime sleepiness and chronic pain may be contributing factors to risk of global PSF and risk of all PSF domains within the first three months after stroke occurrence; moreover, cognitive impairments were risk factor of mental PSF and depressive symptoms – risk factor of motivational PSF [1].

Generally, revealed connections between anxious signs as well as depressive signs and PSF are in accordance with literature data. In systematic review Ponchel A. with co-authors demonstrated that anxiety and depression are reliable predictors of PSF and they played important role in triggering PSF [9]. This is especially true for later periods

after stroke: according to Wu S. and co-authors «late» PSF may be more attributable to psychological and behavioral factors [18], depression seems to play a more important role in the long-term stages of stroke [16]. However, the strength of our study is that PSF were associated with anxious and depressive symptoms, even in patients not meeting clinical criteria for depression and anxiety.

Interesting is the fact that in multivariate logistic regression analysis only depressive signs (but not anxious signs) were independent predictors of mental PSF. On the one hand, the relationship between PSF and depression is difficult to evaluate because many of the tools for assessing depression contain items about fatigue [3]. On the other hand, according to meta-analysis, studies that find an association between anxiety and PSF, the association weakens after controlling for depression (a statistically significant association between PSF and depressive symptoms and a trend toward an association between PSF and anxious symptoms) [17]. To better clarify whether depressive symptoms are confounders, the association between PSF and anxiety needs to be compared between patients with stroke with and without depressive symptoms [17].

In our study mild cognitive impairments within the second half year after stroke occurrence were associated only with mental PSF in univariate, as well as in multivariate logistic regression analyses. Until now literature data about cognitive characteristics and global PSF are quite contradictory [6]. Mental fatigue, according to corresponding MFI-20 sub-scale, is mainly described as “loss of concentration”. Evidence suggests that cognitive impairment, mental slowing, and difficulty in concentration may contribute to the decreased mental energy aspect of PSF [3]. As rule, persons with cognitive impairments try to compensate the cognitive deficits by making extra effort (so called «coping theory») [15] with a subsequent faster mental exhaustion and longer time to regain cognitive ability after being exhausted [4].

Summing up we can say that this is the first study to examine factors that could be related to certain PSF domains using MFI-20 sub-scales within the second half year after stroke occurrence. The clinical implications of our study are that clinicians in routine practice should be aware of depressive and anxious symptoms (even without clinical depression and anxiety) as well as be aware of cognitive impairments in patients with stroke and screen for them even in those without clinical depression and anxiety disorder. Subclinical depressive and anxious signs, mild cognitive impairments might be potential targets for prevention and treatment of PSF.

Conclusions. 1. Anxious and depressive signs may be contributing factors to global PSF and to all PSF domains (physical, mental, motivational, activity-related) over the second half year after stroke occurrence. 2. Cognitive impairments may be contributing factors to mental PSF over the second half year after stroke occurrence.

REFERENCES

1. Delva I, Lytvynenko N, Delva M. Factors associated with post-stroke fatigue within the first 3 month after stroke. *Georgian Med News.* 2017;6(267):38-42.
2. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
3. Hinkle J, Becker K, Kim J, Choi-Kwon S, Saban K, McNair N, et al. Poststroke fatigue: emerging evidence and approaches to management: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke* 2017;48:e000-e000.
4. Johansson B, Ronnback L. Mental fatigue and cognitive impairment after an almost neurological recovered stroke. *ISRN Psychiatry* 2012;686425.
5. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
6. Lagogianni C, Shirley T, Nadina L. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: A systematic review. *Neuropsychol Rehabil.* 2016; 1-60.
7. Nadarajah M, Goh T. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management. *Top Stroke Rehabil.* 2015;22:208-20.
8. Nasreddine S, Phillips N, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-9.
9. Ponchel A, Bombois S, Bordet R, Henon H. Factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review. *Stroke Res Treat.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/347920>.
10. Radman N, Staub F, Aboulafia-Brakha T, Berney A, Bogousslavsky J, Annoni J. Poststroke fatigue following minor infarcts: a prospective study. *Neurology.* 2012;79:1422-1427.
11. Sagen U, Vik T, Moum T, Murland T, Finset A, Dammen T. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the hospital anxiety and depression scale and the Montgomery and Asberg depression rating scale. *J Psychosom. Res.* 2009;67(4):325-32.
12. Smets E, Garssen B, Bonke B, Dehaes J. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39: 315-25.
13. Snaphaan L, van der Werf S, de Leeuw FE. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study. *Eur J Neurol.* 2011;18:611-617.
14. Starkstein S, Migliorelli R, Manes F, Teson A, Petracca G, Chemerinski E, et al. The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 1995;2:540-6.
15. Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12(2):75-81.
16. Tseng BY, Billinger SA, Gajewski BJ, Kluding PM. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke. *Stroke.* 2010;41:2908-12.
17. Wu S, Barugh A, Mcleod M, Mead G. Psychological associations of post-stroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45:893-8.
18. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke.* 2015;46 (3):893-8..
19. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
20. Кайдашев ИП. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации. *Укр Мед Часопис.* 2013;5(97).103-8.

SUMMARY

FACTORS ASSOCIATED WITH POST-STROKE FATIGUE DURING THE SECOND HALF YEAR AFTER STROKE

Delva M., Lytvynenko N., Delva I.

Ukrainian medical stomatological academy, Poltava, Ukraine

Post-stroke fatigue (PSF) is a common and often debilitating sequel of both ischemic and hemorrhagic strokes

Aim - identify socio-demographic, personal and psychological factors associated with different PSF domains over the second half year after stroke occurrence.

There were examined patients consequently in definite time points: at 6 months (156 patients), at 9 months (139 patients) and at 12 months (128 patients) after ischemic or hemorrhagic strokes. Global PSF and certain PSF domains (physical, mental, motivational, activity-related) were measured by multidimensional fatigue inventory-20 scale.

In univariate logistic regression analysis most of the studied variables (gender, marital status, education level, apathetic impairments, excessive daytime sleepiness, waist circumference, arterial hypertension, ischemic heart disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus) were not significantly associated with global PSF as well as with any PSF aspect at 6, 9 and 12 months after stroke occurrence. On the other hand, univariate logistic regression analysis showed reliable associations between risk of global PSF, risk of all PSF domains and anxious as well as depressive signs, reliable associations between risk of mental PSF and cognitive impairments over the second half year after stroke. Multivariate logistic regression analysis revealed that depressive signs and cognitive impairments were independent predictors of mental PSF over studied post-stroke period.

Screening and early management of depressive signs, anxious signs and cognitive impairments probably may be helpful for PSF prevention over the second half year after stroke occurrence.

Keywords: stroke, fatigue, risk factors.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ УСТАЛОСТЬЮ В ТЕЧЕНИЕ ВТОРОГО ПОЛУГОДИЯ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Дельва М.Ю., Литвиненко Н.В., Дельва И.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

Постинсультная усталость (ПИУ) является весьма распространенным феноменом и сопровождается раз-

нообразными негативными последствиями.

Цель исследования - идентифицировать социально-демографические и психологические характеристики пациентов, ассоциированные с определенными компонентами постинсультной усталости в течение второго полугодия после развития инсульта.

Проведено последовательное обследование пациентов в определенных временных точках: спустя 6 месяцев (156 пациентов), 9 месяцев (139 пациентов) и 12 месяцев (128 пациентов) после развития ишемических или геморрагических инсультов. Наличие общей ПИУ, как и определенных ее компонентов (физический, психический, мотивационный, связанный с активностью) определяли с помощью многомерной шкалы усталости MFI-20.

В результате проведенного одновариантного логистического регрессионного анализа каких-либо достоверных ассоциаций между большинством изучаемых факторов (пол, семейное положение, уровень образования, апатические нарушения, повышенная дневная сонливость, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет) и риском наличия как общей ПИУ, так и отдельных ее компонентов на протяжении второго постинсультного полугодия не выявлено; выявлены статистически достоверные ассоциации между риском общей ПИУ и всех ее компонентов и наличием тревожных и депрессивных симптомов. Определены статистически достоверные ассоциации между риском психической ПИУ и когнитивными нарушениями. Мультивариантный логистический регрессионный анализ показал, что депрессивные проявления и когнитивные нарушения являются независимыми предикторами риска развития психического компонента ПИУ за изучаемый постинсультный период.

Авторами делается вывод, что раннее выявление и эффективная коррекция депрессивных и тревожных проявлений, а также когнитивных нарушений позволит проводить эффективную профилактику ПИУ в течение второго полугодия после возникновения инсульта.

რეზიუმე

პოსტინსულტურ დადღილობასთან ასოცირებული ფაქტორები ინსულტის შემდგომი მეორე ექვსი თვის განმავლობაში

მ. დელვა, ნ. ლიტვინენკო, ი. დელვა

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა, უკრაინა

პოსტინსულტური დადღილობა (პიდ) წარმოადგენს საკმაოდ გავრცელებულ ფენომენს, მრავალმხრივი თანმხლები ნეგატიური შედეგებით. კვლევის მიზანს შეადგენდა პაციენტებში ინსულ-

ტის შემდგომი მეორე ექვსი თვის განმავლობაში პიდ-ის გარკვეულ კომპონენტებთან ასოცირებული სოციალ-დემოგრაფიული და ფსიქოლოგიური მახასიათებლების იდენტიფიცირება. ჩატარდა იშემიური და ჰემორაგიული ინსულტის შემდეგ პაციენტების თანმიმდევრული კვლევა დროის სხვადასხვა მონაკვეთებში: 6 თვის (156 პაციენტი), 9 თვის (139 პაციენტი) და 12 თვის შემდეგ (128 პაციენტი). პიდ-ის საერთო ასევე, მისი ფიზიკურ, ფსიქიკურ, მოტივაციურ, აქტივობასთან დაკავშირებული კომპონენტების არსებობა განისაზღვრა დადებითი მრავალგანზომილებიანი სკალით - MFI-20. ერთვარიანტული რეგრესიული ანალიზით რაიმე სარწმუნო ასოციაცია შესწავლილ ფაქტორებს (სქესი, ოჯახური მდგომარეობა, განათლების დონე, აპათიური დარღვევები, მომატებული დღის ძილიანობა, აბდომინური სიმსუქნე, არტერიული ჰიპერტენზია, გულის იშემიური

დაავადება, წინაგულების ფიბრილაცია, შაქრიანი დიაბეტი) და საერთო პიდ-სა და მის ცალკეულ კომპონენტს შორის ინსულტის შემდგომი მეორე ექვსი თვის განმავლობაში არ გამოვლინდა. ერთვარიანტული რეგრესიული ანალიზით მეშვიშობით აღმოჩნდა საერთო პიდ-ის და მისი ცალკეული კომპონენტის სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია შფოთვით და დეპრესიულ სიმპტომებთან, ასევე, ფსიქიკური პიდ-ის რისკის - კოგნიტიურ დარღვევებთან. მულტივარიანტულმა რეგრესიულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ პოსტინსულტურ პერიოდში დეპრესიული გამოვლინებები და კოგნიტიური დარღვევები წარმოადგენენ პიდ-ის ფსიქიკური კომპონენტის განვითარების დამოუკიდებელ პრედიქტორებს. სავარაუდოა, რომ დეპრესიული და შფოთვითი გამოვლინებების, კოგნიტიური დარღვევების ადრეული გამოვლენა და ეფექტური კორექცია უზრუნველყოფს პიდ-ის პროფილაქტიკას.

CLINICAL FEATURES OF THERAPY OF ANEMIA AND THE SIGNIFICANCE OF ITS FLUCTUATION IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIA IN DIALYSIS PATIENTS

Lapina E., Batiushin M., Terentiev V., Gasanov M., Gasanova A.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

The results of numerous epidemiological studies have shown a high prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the population, including its terminal stage [1,6]. Anemia is one of the most common complications of CKD, is observed in every second patient with CKD (47%), while its frequency is back correlated with the degree of decrease in glomerular filtration rate. Anemia occurs in 5% of patients with CKD 1-2nd stages, 15-20% - with the 3rd stage, in 50-55% of patients - with the 4th stage and in 80% - with the 5th stage [3,5,7].

Anemia worsens the quality of life of patients with CKD, causing the decrease in their working capacity, exercise tolerance, impairment of cognitive and sexual functions [10,15]. In addition, anemia acts as an independent risk factor of cardiovascular complications [11,16,18], contributes to the progression of CKD [2,9,18].

The development of anemia in CKD is a multifactorial process, in which the leading role is played by the deficiency in the formation of the erythrocyte glycoprotein growth factor - erythropoietin and the depletion of available iron pool for erythropoiesis [4]. In accordance with this, the treatment of anemia in CKD is based on the using of recombinant erythropoietin and iron drugs [3].

The treatment of anemia is aimed at achieving the target hemoglobin level, the excess of which is associated with an

increased risk of cardiovascular complications (myocardial infarction, stroke, congestive heart failure etc.) and death, which was demonstrated in large randomized trials: CHOIR, CREATE, TREAT [8,11,17]. In addition, the great importance in the treatment of patients with erythropoiesis-stimulating agents has not only the achievement of hemoglobin targets, but also their maintain at a constant level. The fluctuation in hemoglobin level, constituting 1,5 g/dl in amplitude up or down from some point of equilibration, with a cycle time at least 8 weeks, is a reliable predictor of high mortality among patients with CKD [12]. Thus, despite the progress in the treatment of anemia in CKD, a number of questions of therapy of anemia are unresolved: the timing of initiation of erythropoiesis-stimulating therapy, the target values of hemoglobin level, the fight against resistance to erythropoiesis-stimulating agents, the exclusion of their fluctuations etc.

The purpose of our study was to research the features of anemia's treatment and the influence of fluctuation in dose of antianemic drugs on hemoglobin level in patients with CKD stage 5D receiving hemodialysis (HD).

Material and methods. The study included 100 patients with stage 5 CKD (51 women and 49 men, mean age was 53,4±15,8 years). The study was conducted in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki, its design approved by the local ethics committee of Rostov State Medical University. Written informed

consent was obtained from all patients.

Inclusion criteria were the presence of stage 5D in patients with CKD and renal replacement therapy with programmed HD in the outpatient mode. Exclusion criteria were CKD stages 1-4, stage 5 CKD without programmed HD, renal replacement therapy with peritoneal dialysis, the presence of a renal transplant.

All HD patients received online hemodiafiltration treatments three times per week for 4,5 hours, with ultra-pure bicarbonate-based dialysate using a high flux polysulfone membrane with a surface area of 1,5 to 2,3 m².

According to the study design the clinical and anamnestic data were researched including detailed information about the pharmacotherapy during the past 12 months. The following laboratory tests were carried out: hemoglobin level, count of erythrocyte and their indices, biochemical blood test with measurement of parameters of ferrokinetic: iron, ferritin, transferrin, transferrin saturation, serum hepcidin-25, soluble transferrin receptors by enzyme immunoassay (Luminex MAGPIX, USA) and calculation of ferritin index formula $sTfR/IgFer$, where $sTfR$ - soluble transferrin receptors (mg/l), Fer -ferritin (μ g/l).

The notion of fluctuation in the study implied an arithmetic difference between the maximum and minimum value of parameter that is examined in a certain period of time.

Statistical analysis of data was performed using the software Statistica 7.0. The mean (M) and standard deviation (SD) were calculated for normal distribution. For

abnormal distribution, the results are given in the form $Me [Q1; Q3]$, where Me is the median, $Q1$ and $Q3$ are respectively the first and third quartiles. Inter-group comparisons were performed using Student's t-test for data with normal distribution and the Mann-Whitney criteria for abnormal distribution. Comparisons between more than two independent groups were performed with the one-way ANOVA for data with normal distribution and Kruskal-Wallis test for data with abnormal distribution. Linear regression analysis was conducted. Correlation analysis was carried out using the Pearson coefficient for data with normal distribution and with Spearman coefficient for data with abnormal distribution. A probability value of $p < 0,05$ was considered statistically significant.

The main clinical and anamnestic data characterizing the sample of patients are presented in Table 1.

Based on the presented Table, the glomerular filtration rate in the examined patients corresponded to CKD stage 5, while the diuresis was saved; the dialysis dose was adequate [5].

Results and their discussion. In our study anemia was detected in 89% of patients, which corresponds to the data of epidemiological studies. In accordance with the recommendations of KDIGO (Clinical Practice Guideline 2012 for Anemia in Chronic Kidney Disease), the target hemoglobin level (over 110 g/l) was achieved in only 26 patients (125.6 ± 14.5 g/l), according to Russian National recommendations for the diagnosis and treatment of anemia in CKD (2016) the target hemoglobin level (100-120 g/l) was achieved in 39 patients [3,5]. Thus, the target hemoglo-

Table 1. Characteristics of examined patients

Disease history	
The disease duration, years (M \pm SD, minimum - maximum)	13,7 \pm 10,8 1,0-52
The duration of anemia, years (M \pm SD, minimum - maximum)	2,0 \pm 1,8 0,25-10,0
The duration of HD, months (Me [Q1;Q3], minimum - maximum)	13,5 [6,0-22,5] 2-115
Anthropometric data	
Growth, sm (M \pm SD)	169,0 \pm 9,3
Dry weight, kg (M \pm SD)	75,0 \pm 17,1
Body mass index (BMI), kg/m ² (M \pm SD)	26,2 \pm 4,9
Residual renal function	
Creatinine, μ mol/l (M \pm SD)	759,2 \pm 276,2
Urea, mmol /l (M \pm SD)	19,1 \pm 6,3
Glomerular filtration rate (CKD-EPI), ml/min (M \pm SD)	6,7 \pm 3,7
Volume of daily diuresis, ml (M \pm SD)	782,0 \pm 593,0
Hemodialysis parameters	
Dialysis dose (Kt/V) (M \pm SD)	1,41 \pm 0,08
Blood flow rate, ml/min (M \pm SD)	304,4 \pm 33,6
Dialysate flow rate, ml/min (M \pm SD)	491,5 \pm 42,3
Ultrafiltration, ml (M \pm SD)	2459,6 \pm 2348,6

Table 2. Doses of erythropoietin and iron drugs and their fluctuations

	Dose (month) M [min;max]	Dose (kg/ week) M [min;max]	Fluctuation for 3 months M [min;max]	Fluctuation for 6 months M [min;max]	Fluctuation for 12 months M [min;max]
Erythropoietin, IU	20400 [12000; 26000]	67,3 [34,7; 88,5]	6000 [2000; 16000]	14000 [8000; 24000]	23000 [4000; 50000]
Iron drug, mg	200 [100; 350]	0,7 [0,4; 1,1]	200 [100; 300]	300 [200; 400]	400 [300; 400]

Table 3. Fluctuation of erythropoietin and iron dose in the groups of patients depending on the severity of anemia (M±SD)

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Dose of erythropoietin received during the last month*, IU/month	20888,9±7753,1 (n=9)	19952,4±12287,5 (n=63)	23636,4±7600,4 (n=22)	13333,3±12044,4 (n=6)
Erythropoietin dose fluctuation for 6 months**, IU/month	12800±5020 (n=5)	14371,4±10347,2 (n=35)	23818,2±13666,2 (n=11)	17333,3±7571,9 (n=3)
Erythropoietin dose fluctuation for 12 months***, IU/month	16000±6324,6 (n=4)	21428,6±8880,2 (n=21)	38000±10954,5 (n=4)	24000 (n=1)
Iron dose fluctuation for 12 months****, mg/month	250±100 (n=4)	361,9±86,5 (n=21)	500±115,5 (n=4)	400 (n=1)

note: Group 1 - patients with the achieved normal hemoglobin value, according to the Russian national recommendations (2016) (more than 115 g/l for women, more than 135 g/l for men, more than 120 g/l for people over 70);

Group 2 - patients with a hemoglobin level more than 90 g/l, but less than normal value;

Group 3 - patients with a hemoglobin level 70-90 g/l;

Group 4 - patients with a hemoglobin level less than 70 g/l;

* $\chi^2 = 8,4, p = 0,04$; ** $\chi^2 = 8,3, p = 0,04$; *** $H\text{-test} = 8,1, p = 0,04$; **** $H\text{-test} = 9,1, p = 0,03$

bin level was noted only in 26% of patients by KDIGO and 39% according to the Russian recommendations, which is significantly lower than the European results(53%) [5, 14].

As the therapy of anemia, patients received erythropoietin-alpha and -beta drugs (92% of patients), iron (III) hydroxide sucrose complex (91% of patients) as intravenous injections. Doses of drugs and their fluctuations for 3, 6 and 12 months are presented in Table 2.

Doses of drugs conformed to recommended doses for starting therapy [5]. Statistically significant difference was established in the groups of patients depending on the severity of anemia in terms of the following parameters: the dose of erythropoietin received by the patient during the last month, the erythropoietin dose fluctuation for 6 months, the fluctuation in erythropoietin and iron dose over 12 months (Table 3).

Our data revealed that the most severe anemia is associated with a lower dose of erythropoietin, which was used during the last month. The highest doses of erythropoietin and their fluctuation and the fluctuation in dose of iron drugs were observed in the group of patients with middle

degree anemia that could be associated with intensification of anemia's treatment against the background of significant reduction of hemoglobin level. The lowest fluctuation in dose of erythropoietin and iron drugs was detected among patients with normal hemoglobin level, which evidence about positive role the stable treatment with antianemic drugs.

The study established negative correlation between the hemoglobin level and the fluctuation in dose of antianemic drugs for 12 months: erythropoietin ($R = -0,51, p = 0,004$) and iron ($R = -0,46, p = 0,01$).

We found the absence of differences in the administered doses of erythropoietin and iron drugs in patients with functional and absolute iron deficiencies, with various pathogenetic variants of anemia at the level of ferritin index, which indicated an undifferentiated approach to the administration of these drugs.

In addition, there was a correlation between the therapy of anemia and the parameters of iron metabolism. The correlation dependence of dose of erythropoietin, used during the last month, with transferrin ($R = -0,25, p = 0,011$) and ferritin ($R = 0,22, p = 0,028$) was demonstrated (Fig. 1).

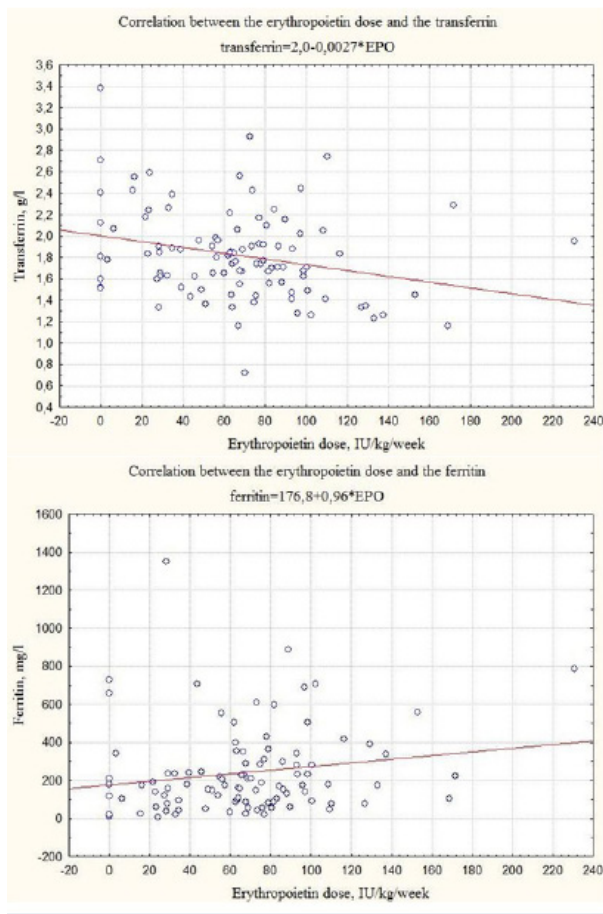


Fig. The relationship between the therapy of anemia and parameters of ferrokinetic

Such interconnections between the level of transferrin and ferritin with the dose of erythropoietin do not correspond to physiological ones: an increase in the dose of erythropoietin stimulates erythropoiesis, which leads to an increase in iron usage, that is, a decrease in its stores (ferritin) and an increase in the transporter (transferrin). However, these correlations can be interpreted taking into account the role of ferritin and transferrin as inflammatory markers. The presence of inflammation (high ferritin and low transferrin) is associated with an increase in the dose of erythropoietin drugs due to the formation of resistance to erythropoiesis-stimulating agents [4,9].

There was a correlation between the fluctuation in dose of antianemic drugs and the parameters of ferrokinetic: between the fluctuation in dose of erythropoietin for 3 months and the serum iron level ($R=0.29$, $p=0.001$), between the fluctuations in dose of erythropoietin for 12 months and the hepcidin ($R=-0.5$, $p=0.016$), between the fluctuation in dose of iron drugs for 3 months and the ferritin ($R=0.32$, $p=0.005$), between the fluctuation in dose of iron for 6 months and the ferritin index ($R=-0.38$, $p=0.008$), as well as soluble transferrin receptors ($R=-0.37$, $p=0.01$). The higher fluctuation in dose of iron drugs during 6 months is associated with a higher level of soluble transferrin receptors and a ferritin index, which reveal the

formation of iron deficiency in HD patient.

Thus, high variability of doses of antianemic drugs determines less successful erythron's response to the treatment in dialysis patients, which indicates the need of monitoring the fluctuation of drug's doses.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Source of financing

The work was supported by the Federal State Budget Institution "Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology" (grant 0007957).

REFERENCES

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. Нефрология и диализ 2015; Приложение к Т. 17 (3): 5-111.
2. Жантудуева А.И., Батюшин М.М., Уметов М.А. Дисфункция почек у больных с ишемической болезнью сердца // Кардиология 2015; 55 (1): 29-32.
3. Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 [Электронный ресурс]. URL: http://www.nephro.ru/content/files/standards/KDIGO_anemia_2012.pdf (дата обращения: 13.01.2016).
4. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения. // Клин. Нефрология 2010; 6: 7-18.
5. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Добронравов В.А., Лысенко (Козловская) Л.В., Ермоленко В.М. и соавт. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Нефрология и диализ 2016; 18 (1): 19-34.
6. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives / V. Jha[et al.] // Lancet 2013; 382(9888): 260-72.
7. Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003; 41(1): 1-12.
8. Drueke T., Locatelli F., Cline N. CREATE (Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Erythropoietin). N Engl J Med 2006; 355: 2071-84.
9. Elliot J., Mishler D., Agarwal R. Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. Adv Chronic Kidney Dis 2009; 16 (2): 94-100.
10. Farag Y.M., Keithi-Reddy S.R., Mittal B.V., Surana S.P., Addabbo F., Goligorsky M.S. et al. Anemia, inflammation and health-related quality of life in chronic kidney disease patients. Clin Nephrol 2011; 75(6): 524-33.
11. Felker G.M., Shaw L.K., Stough W.G., O'Connor C.M. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. Am Heart J 2006; 151(2): 457-62.
12. Gilbertson D.T., Peng Y., Bradbury B., Ebben J.P., Collins A.J. Hemoglobin level variability: anemia management among variability groups. Am J Nephrol 2009; 30: 491-8.
13. Ingulli E.G., Mak R.H. Growth in children with chronic kidney disease: role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids. Curr Opin Pediatr 2014; 26(2): 187-92.

14. Jacobs C., Frei D., Perkins A.C. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant* 2005; Suppl 3: 3-24.
15. Leaf D.E., Goldfarb D.S. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. *Kidney Int* 2009; 75(1): 15-24.
16. Rudenko L.I., Batyushin M.M., Kastanayan A.A., Pasechnik D.G., Dudarev I.V., Kartashova E.A., Lapina E.S. Complex assessment of cardiovascular calcification development factors in hemodialysis patients. *Int J Biomed* 2016; 6(1): 22-26.
17. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L., Barnhart H., Sapp S., Wolfson M, et al. CHOIR (Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease). *N Engl J Med.* – 2006. - № 355. 2085–2098.
18. Thorp M.L., Johnson E.S., Yang X., Petrik A.F., Platt R., Smith D.H. Effect of anemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease // *Nephrology (Carlton)* 2009;14(2): 240-6.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES OF THERAPY OF ANEMIA AND THE SIGNIFICANCE OF ITS FLUCTUATION IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIA IN DIALYSIS PATIENTS

Lapina E., Batiushin M., Terentiev V., Gasanov M., Gasanova A.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

The aim of our study was to examine the features of therapy of anemia, and the influence of fluctuation in dose of antianemic drugs on hemoglobin levels in dialysis patients.

The study included 100 patients with chronic kidney disease stage 5D receiving hemodialysis, mean age was $53,4 \pm 15,8$ years. The clinical and anamnestic data were studied and laboratory tests were performed in all patients. The correlation between hemoglobin level and fluctuations in dose of antianemic drugs for 12 months: erythropoietin ($R = -0,51, p = 0,004$) and iron ($R = -0,46, p = 0,01$) was determined. The higher doses of erythropoietin and their fluctuation and the fluctuation in dose of iron drugs were observed in the group of patients with middle degree anemia. The least fluctuation of erythropoietin and iron drugs was detected among patients with normal hemoglobin level. There were the correlation between the dose of erythropoietin used in the last month with transferrin ($R = -0,25, p = 0,011$) and ferritin ($R = 0,22, p = 0,028$) and the relationship of fluctuations in dose of antianemic drugs and parameters of ferrokinetic, in particular, between the fluctuation in dose of iron drugs for 6 months and ferritin index ($R = 0,38, p = 0,008$), and soluble transferrin receptors ($R = -0,37, p = 0,01$).

Thus, high variability of doses of antianemic drugs determines less successful erythron's response to the treatment in dialysis patients, which indicates the need of monitoring the fluctuation of drug's doses.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, erythropoietin, iron, fluctuation.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ АНТИАНЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ЗНАЧЕНИЕ ЕЕ ФЛЮКТУАЦИИ В РАЗВИТИИ АНЕМИИ У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Лапина Е.С., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Гасанов М.З., Гасанова А.В.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Целью исследования явилось определение особенностей антианемической терапии и влияния флюктуации доз антианемических препаратов на уровень гемоглобина у диализных пациентов.

В исследование были включены 100 пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии, получавших гемодиализ, средний возраст которых составил $53,4 \pm 15,8$ года. Изучены клинико-анамнестические данные, выполнен комплекс лабораторных исследований. Определена взаимосвязь между уровнем гемоглобина и колебаниями дозы антианемических препаратов за 12 месяцев: эритропоэтина ($R = -0,51, p = 0,004$) и железа ($R = -0,46, p = 0,01$). Установлено, что наибольшие дозы эритропоэтина и их флюктуация, а также флюктуация дозы препаратов железа наблюдались в группе больных анемией средней степени тяжести. Среди пациентов с нормальными значениями гемоглобина выявлены наименьшие показатели флюктуации эритропоэтина и железа. Продемонстрирована корреляционная зависимость дозы препарата эритропоэтина, применявшегося в течение последнего месяца, с трансферрином ($R = -0,25, p = 0,011$) и ферритином ($R = 0,22, p = 0,028$), а также взаимосвязь флюктуации доз антианемических препаратов и показателей феррокинетики, в частности, между флюктуацией дозы препарата железа за 6 месяцев и ферритиновым индексом ($R = -0,38, p = 0,008$), растворимыми рецепторами трансферрина ($R = -0,37, p = 0,01$).

Таким образом, большая вариабельность доз антианемических препаратов определяет менее успешный ответ эритрона на проводимое лечение у диализных пациентов, что свидетельствует о необходимости контроля над колебаниями доз лекарственных средств.

რეზიუმე

ანტიანემიური თერაპიის თავისებურება და მისი ფლუქტუაციის მნიშვნელობა ანემიის განვითარებაზე დიალიზზე მყოფ პაციენტებში

ე. ლაპინა, მ. ბატიუშინი, ვ. ტერენტიევი, მ. გასანოვი, ა. გასანოვა

როსტოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დონის როსტოვი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დიალიზზე მყოფ პაციენტებში ანტიანემიური თერაპიის თავისებურების გამოვლენა და ანტიანემიური პრეპარატების დოზის ფლუქტუაციის გავლენა ჰემოგლობინის დონეზე.

კვლევაში ჩართული იყო 5დ სტადიის თირკმელების ქრონიკული დაავადებით 100 პაციენტი, რომლებსაც უტარდებოდა დიალიზი; ავადმყოფების საშუალო ასაკი შეადგენდა 53,4±15,8 წელს. ჩატარდა ავადმყოფის კლინიკურ-ანამნეტიკური მონაცემების შესწავლა, შესრულდა ლაბორატორიული კვლევების კომპლექსი. განისაზღვრა ჰემოგლობინის დონე და ანტიანემიური პრეპარატების დოზების მერყეობა 12 თვის

მანძილზე: ერითროპოეტინი ($R=-0,51, p=0,004$) და რკინა ($R=-0,46, p=0,01$). ერითროპოეტინის მაღალი დოზები და მათი ფლუქტუაცია, აგრეთვე რკინის პრეპარატების დოზების ფლუქტუაცია აღინიშნა საშუალო სიმძიმის ანემიით ავადმყოფებში. ერითროპოეტინისა და რკინის ფლუქტუაციის უმცირესი მაჩვენებელი გამოვლინდა ჰემოგლობინის ნორმალური დონის მქონე პაციენტებში. აღმოჩნდა ბოლო თვის განმავლობაში გამოყენებული ერითროპოეტინის დოზის კორექციური დამოკიდებულება ტრანსფერინზე ($R=-0,25, p=0,011$) და ფერიტინზე ($R=0,22, p=0,028$), აგრეთვე ურთიერთკავშირი ანტიანემიური პრეპარატების დოზების ფლუქტუაციის და ფეროკინეტიკის მაჩვენებლებს შორის, კერძოდ რკინის პრეპარატის 6-თვიანი დოზის ფლუქტუაციას, ფერიტინულ ინდექსს ($R=-0,38, p=0,008$) და ტრანსფერინის სსნადი რეცეპტორების მაჩვენებლებს ($R=-0,37, p=0,01$) შორის.

ამგვარად, ანტიანემიური პრეპარატების დოზების დიდი ცვალებადობა განსაზღვრავს ერითრონის ნაკლებად წარმატებულ პასუხს მიმდინარე მკურნალობაზე პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ დიალიზი, რაც მიუთითებს სამკურნალო საშუალებების გამოყენების დოზებზე კონტროლის აუცილებლობაზე.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Дербак М.А., Болдижар А.А., Сирчак Е.С., Лазур Я.В., Александрова М.Я.

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», медицинский факультет, Украина

Бронхиальная астма (БА) - одно из наиболее частых хронических заболеваний, которое отличается не только высокой распространенностью, но и медико-социальной значимостью [2,10]. На сегодняшний день в мире насчитывается около 300 млн. больных БА, а к 2025 г. эксперты ВОЗ прогнозируют присоединение к ним еще 100 млн. человек. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА в мире колеблется в среднем от 1% до 18% и все чаще встречаются тяжелые ее формы [2,8,10]. По данным отчета GINA «Ущерб от бронхиальной астмы в мире» (Global Burden of Asthma, 2004) в Украине распространенность БА составляет 8,3% [8,10]. Течение БА зависит от многих факторов, в том числе и от сопутствующих заболеваний [2,4,5]. Что касается проблем диагностики, значимую роль играет не только факт взаимоотяго-

щения, но и взаимомаскирование этих заболеваний. Сочетание БА с патологией органов пищеварения является одним из наиболее частых, клинически разнообразных и тяжелых [4,5]. Особый интерес в этом контексте представляет гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Всемирной организацией гастроэнтерологов ГЭРБ признана заболеванием XXI столетия, которое встречается у 20-50% населения земного шара [1,6,12]. По сей день ГЭРБ рассматривают как хроническое рецидивирующее заболевание, которое обусловлено нарушением моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны и характеризуется спонтанным и/или постоянно повторяемым забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, которое ведет к поражению дистального отдела пищевода [1,6,13].

Характерной особенностью ГЭРБ является наряду с основными симптомами (изжога, отрыжка) наличие внепищеводных проявлений [5,9,11].

Приступы удушья, связанные с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал Osler еще в 1892 году. Исследования Mendelson (1946), Friedland (1966) положили начало дальнейшему изучению проблемы и предложили термин «рефлюкс-индуцированная астма» (РИБА) [4,5]. Основным механизмом развития РИБА считается аспирация рефлюксата в дыхательные пути, прямое повреждение им слизистой оболочки гортани и бронхов и развитие вагус-опосредованного воспаления бронхов [4,12,13]. С появлением РИБА формируется «порочный круг» – у больных БА при кашле и/или удлиненном затрудненном выдохе увеличивается градиент давления между грудной клеткой и брюшной полостью, что провоцирует гастроэзофагальный рефлюкс и повторные эпизоды микроаспирации, а индуцированный рефлюксом бронхоспазм диктует необходимость применения и/или увеличения доз антиастматических препаратов, которые еще больше стимулируют усиленные секреции соляной кислоты и, соответственно, провоцируют рефлюкс [3,9,11,13]. Препаратами выбора и лечения ГЭРБ, бесспорно, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [6,7].

Целью исследования явилась оценка влияния гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение бронхиальной астмы и определение эффективности антирефлюксной терапии при сочетанной патологии.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое исследование в условиях стационара. Все исследования выполнялись после получения информированного согласия от больных; методика проведения исследований соответствовала Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотру 1983 г. Исследование одобрено локальной этической комиссией и все участники были ознакомлены и подписали информированное согласие по предложенному алгоритму (Протокол № 5 от 14.03.2016).

Критериями включения в исследование служили верифицированная БА, наличие симптомов ГЭРБ, рефлюкс-эзофагита.

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 70 лет, прием кортикостероидов per os, наличие сопутствующих заболеваний органов дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования, отказ больного от исследования.

С учетом указанных критериев, в исследование включены 112 больных со среднетяжелым течением экзогенной формы БА, которые лечились в пульмонологическом отделении Закарпатской областной клинической больницы им. А. Новака на протяжении 2016-2017 гг. Средний возраст обследованных больных составил $33,7 \pm 1,8$ лет; мужчин было 52 (46,4%), женщин - 60 (53,6%). У 77 больных БА выявлена эндоскопически позитивная ГЭРБ.

Для изучения влияния ГЭРБ на течение основного заболевания больные разделены на две группы: I группа (n=35) – больные БА и II группа (n=77) – больные БА в сочетании с ГЭРБ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (средний возраст $34,5 \pm 1,9$ лет).

Диагноз БА верифицирован в соответствии с Международным консенсусом (GINA, 2002), Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10) и с учетом отечественных протоколов оказания медицинской помощи.

Диагноз ГЭРБ устанавливали на основании классических клинических симптомов, результатов инструментальных исследований - положительного теста с рабепразолом, фиброгастроуденоскопии (ФГДС) и внутрипищеводной pH-метрии с учетом Монреальского консенсуса (2006), Гштадтского руководства по стратегии лечения ГЭРБ и МКБ-10, а также согласно отечественным протоколам оказания медицинской помощи.

Выполнялись лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови, клинический анализ мокроты, ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости. Полученные результаты обследования регистрировались в историях болезни.

С целью изучения состояния функции внешнего дыхания (ФВД) определяли следующие параметры: форсированную жизненную емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1), максимальную объемную скорость выдоха в момент, когда в легких остается 25% ЖЕЛ ($FEV_{25\%}$), максимальную объемную скорость выдоха в момент, когда в легких остается 50% ЖЕЛ ($FEV_{50\%}$), максимальную объемную скорость выдоха в момент, когда в легких остается 75% ЖЕЛ ($FEV_{75\%}$). Все показатели определялись с помощью компьютерной спирографии. Нормой считали показатели ФВД при 80% от должных величин и выше. Для исключения других заболеваний, проявляющихся бронхиальной обструкцией, проводилось рентгенологическое исследование грудной клетки и тест с ингаляционными бронхолитиками.

Всем больным проводили интрагастральную pH-метрию (Ацидогастрограф «АГ-1 pH-M») с обработкой результатов измерения с помощью компьютерной программы. ФГДС проводилась с использованием гибких эндоскопов («Olympus», Япония) с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода и желудка. Уровни цитокинов IL-10, IL-4, TNF- α и IFN- γ в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем фирмы «Вектор Бест» (Россия, Новосибирск) методом ELISA с учетом результатов на иммуноферментном анализаторе «STATFAX» (США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 8.0 for Windows. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней $M \pm m$.

Достоверность различий исследуемых выборочных данных при нормальном распределении определялись при помощи критерия Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ клинической картины БА, ассоциированной с ГЭРБ, показал, что для больных этой группы характерна достоверно высокая частота проявления дневных и особенно ночных симптомов БА в сравнении с изолированным течением заболевания. Наряду с одышкой, которая встречалась у 100% больных и кашля (97,3%) достаточно часто отмечались внепищеводные проявления ГЭРБ. Самыми частыми были изжога и отрыжка, которые затрудняли дыхание, особенно после приема пищи - у 98,7% и 66,5% больных, жжение языка у 51,8% пациентов, охриплость голоса и першение в горле - 65,3% и 58,9%, соответственно. Больные изолированной БА также достаточно часто имели легочные проявления, однако они были менее выражены ($p > 0,05$). На кашель и одышку жаловались 94,6% и 96,8% больных этой группы, соответственно. Изжога и дисфагия у пациентов этой группы не регистрировались.

Больные сочетанной патологией чаще находились в стационаре, в сравнении с больными изолированной БА. Частота госпитализаций пациентов II группы - $3,4 \pm 0,5$ раз за год, а пациентов I группы - $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Анализ клинической картины выявил статистически достоверную корреляцию между частотой возникновения изжоги и тяжестью и частотой кашля, переходящего в приступы удушья ($r = 0,59$ при $p < 0,05$).

Более тяжелое течение БА у больных с сочетанной патологией подтверждено достоверным снижением основных показателей ФВД. Так, у больных БА в сочетании с ГЭРБ выявлены более низкие показатели индекса Тиффно (FEV_1 / FVC) - $61,75\% \pm 1,17$ против $69,9\% \pm 0,96$ у больных БА без ГЭРБ, FEV_1 - $66,12\% \pm 0,97$ против $73,36\% \pm 1,42$ и FVC - $74,53\% \pm 0,63$ против $79,82\% \pm 0,82$ ($p < 0,05$).

Анализируя активность воспалительного процесса обращают на себя внимание признаки более выраженного аллергического (эозинофильного) воспаления в периферической крови и мокроте у больных БА и ГЭРБ в сравнении с больными изолированной БА. В периферической крови отмечено достоверно более высокое содержание лейкоцитов у больных II группы в сравнении с I группой ($12,5 \times 10^9 \pm 0,8$ и $10,5 \times 10^9 \pm 0,5$ соответственно, $p < 0,05$) и эозинофилов ($9,4\% \pm 0,3$ и $6,3\% \pm 0,4$, соответственно, $p < 0,05$). При цитологическом исследовании мокроты у больных II группы отмечено достоверно более высокое содержание эозинофилов, чем у больных I группы ($39,6 \pm 1,2\%$ и $28,7\% \pm 1,3\%$, соответственно, $p < 0,05$).

Активация воспаления подтверждалась повышением уровня провоспалительных цитокинов. У больных с сочетанием БА и ГЭРБ отмечалось достоверно ($p < 0,05$) более высокое содержание в крови IL-4 в

сравнении с группой больных изолированной БА и здоровыми лицами ($92,4 \pm 2,6$; $68,8 \pm 2,3$; $3,7 \pm 2,4$ пг/мл, соответственно) и TNF- α ($108,2 \pm 14,3$; $83,1 \pm 6,5$; $5,8 \pm 0,32$ пг/мл, соответственно). Не установлено влияния ГЭРБ на уровни IFN- γ и IL-10, они оставались достоверно низкими у всех больных. Таким образом, у больных БА в сочетании с ГЭРБ отмечены более активные проявления, характерные для БА Th-2-опосредованного иммунного ответа, чем у больных БА.

В рамках проведенного исследования оценивалась эффективность комплексной терапии больных БА сочетанной с ГЭРБ. Все больные получали базисное лечение БА согласно существующим отечественным и международным рекомендациям, что включало бета-2-агонисты длительного действия и ингаляционные глюкокортикостероиды, а также бета 2-агонисты короткого действия в зависимости от потребности.

Для оценки эффективности антирефлюксной терапии больные БА сочетанной с ГЭРБ были разделены на две группы: А (n=38) и В (n=39). Больные группы А получали указанную выше базисную терапию БА, а пациенты группы В - комплексную терапию, которая состояла из базисной терапии БА в сочетании с антирефлюксной.

Антирефлюксная терапия включала: 1. Мероприятия по изменению образа жизни; 2. Назначение ингибитора протонной помпы (ИПП) - рабепразола в дозе по 20 мг утром, за 30 мин до еды, на протяжении 8 недель с переходом на терапию «по требованию»; 3. Прокинетики (итоприд по 50 мг 3 раза в день, за 15 мин до еды) на протяжении 4 недель. Тактика терапии «по требованию» включала - в случае возобновления у пациента изжоги, после курсового приема ИПП, прием рабепразола в дозе 20 мг в течение 7 дней, с переходом на прием 10 мг еще в течение 14 дней [6].

После проведенного лечения клинические признаки ГЭРБ достоверно уменьшились у больных, получавших комплексную терапию. Частота изжоги и отрыжки у больных группы В снизились с 98,7% до 0,0%, и с 66,5% до 12,4%, соответственно, жжение языка - с 51,8% до 5,9% пациентов, а охриплость голоса и першение в горле с 65,3% до 14,3% и с 58,9% до 9,7%, соответственно.

Проведенная антирефлюксная терапия улучшила течение БА - уменьшилась интенсивность кашля, частота приступов удушья, особенно в ночное время, что позволило отказаться от использования β_2 -агонистов короткого действия у 51,7% больных и снизить кратность их приема в режиме «по требованию», тогда как базисная терапия не оказывала значительного влияния на симптомы БА, связанные с наличием ГЭРБ.

Спирометрический мониторинг выявил улучшение основных показателей ФВД, таких как FVC, индекс Тиффно и FEV_1 у пациентов, получавших комплексное лечение. Отмечено значительное увеличение средних показателей FEV_1 с $66,17 \pm 0,93\%$ до $77,4 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$), FVC - с $74,03 \pm 1,23\%$ до $91,24 \pm 3,12\%$ ($p < 0,05$) и индекса Тиффно - с $61,34 \pm 1,17\%$ до $77,87 \pm 2,14\%$

Таблица. Динамика показателей ФВД и активности цитокинов в процессе лечения

Показатель	Контроль (n=30)	Группы		
			А (n=38) Базисная терапия БА	В (n=39) Базисная терапия БА + антирефлюксная терапия
FVC, %	99,28±2,13	a	73,87±1,55	74,03±1,23
		б	87,34±2,95*	91,24±3,12*
FEV ₁ , %	94,92±2,11	a	65,14±0,92	66,17±0,93
		б	69,45±1,26	83,4 ± 2,31* ¹
FEV _{25%} , %	89,55±2,46	a	41,77±0,68	40,95±0,45
		б	61,55±2,82*	63,54±1,96*
FEV _{50%} , %	86,25±2,23	a	43,96±1,54	44,37±1,22
		б	62,24±1,95*	69,13±1,44*
FEV _{75%} , %	85,32±2,29	a	47,05±1,23	47,94±1,51
		б	55,61±1,84	58,92±1,77
IL-4, pg/ml	3,7 ± 2,44	a	91,94 ± 2,37	92,21 ± 2,53
		б	75,61± 2,85	40,57±1,63* ¹
TNF-α, pg/ml	5,8±0,32	a	109,5±13,51	108,7±14,22
		б	52,78±15,92*	33,74±8,53* ¹
IFN-γ, pg/ml	6,9± 0,85	a	3,24±0,15	3,12±0,14
		б	5,12±0,52	8,77±0,46* ¹
IL -10, pg/ml	5,24±0,31	a	11,14±0,52	11,02±0,74
		б	8,39±0,84	7,05±0,27

примечание: * – достоверность различий показателя до и после лечения на уровне $p < 0,05$;

¹ – достоверность различий с таковыми в А группе на уровне $(p < 0,05)$; а – до лечения; б – после лечения

($p < 0,05$). У пациентов группы А также зарегистрировано некоторое улучшение FEV₁ и индекса Тиффно, однако достоверное увеличение отмечено только по FVC - с 73,87%±1,55 до 87,34%±2,9 ($p < 0,001$) (таблица).

Анализ концентрации цитокинов после комплексного лечения выявил снижение уровня IL-4 более чем в 2 раза (с 92,21±2,53 пг/мл до 40,57±1,63 пг/мл, соответственно), а содержание IFN-γ наоборот повысилось в 2 раза (с 3,12±0,14 пг/мл до 8,77±0,46 пг/мл, соответственно). Уровень активности TNF-α существенно снизился у больных обеих групп: в 2,07 раз в группе А и в 3,22 раза – в группе В.

Показатели цитокинов у больных БА на фоне базисной терапии изменились, в частности, концентрация IL-4 достоверно снизилась с 91,94±2,37 пг/мл до 75,61±2,85 пг/мл, а уровень IFN-γ, наоборот, повысился с 3,24±0,15 пг/мл до 5,12±0,52 пг/мл, однако были менее выраженными, чем у пациентов, получавших комплексную терапию.

Таким образом, базисная терапия БА у больных в сочетании с ГЭРБ, не устраняла основной патогенетический фактор (кислотный рефлюкс), способствующий активизации воспалительного процесса в пищеводе и дыхательных путях.

Выводы. У больных ГЭРБ наблюдалось более тяжелое течение БА, что подтверждается достоверным снижением основных показателей ФВД, активацией воспалительного процесса, преимущественно аллергического характера, с высоким уровнем эозинофилов в крови и мокроте, а также повышением уровня IL-4 в крови. Частота госпитализаций пациентов с БА сочетанной с ГЭРБ в 2 раза превышает таковую у лиц с изолированной БА.

Комплексное лечение с применением антирефлюксной терапии оказывает положительное влияние на клинические симптомы, показатели функции внешнего дыхания и маркеры воспаления у больных БА в сочетании с ГЭРБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Современный взгляд на проблему гастроэзофагальной рефлюксной болезни. Здоров'я України 2015; 2 (39): 8-9.
2. Белевский А. С. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество 2012; 20.
3. Бурков С.Г. ГЭРБ и бронхиальная астма: аспекты сочетанной патологии Здоров'я України 2007; 7/1.

4. Величко В. И., Венгер Я. И., Платонова Е. М. Бронхиальная астма, ожирение и гастроэзофагальная рефлюксная болезнь: возможные механизмы взаимосвязи. Одесский медицинский журнал 2013; 3 (137): 57-62
5. Осюдло Г.В. Позастравохідні маски гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби: патогенетичні та лікувальні аспекти. Сучасна гастроентерологія 2012; 5(67): С. 44–53.
6. Передерий В.Г. Ткач С.М., Кузнец Ю.Г., Скопиченко С.В. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными состояниями. К.: 2008; 425.
7. Сірчак Є.С. Функціональна диспепсія призмі Римських критеріїв IV. Здоров'я України 2016; 3 (41): 5-6.
8. Шарипова Н.С. Медико-социальный аспект или заболевание бронхиальной астмы. Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015; 10-1: 101-104.
9. Anand G., Katz P.O Gastroesophageal reflux disease and obesity. Rev. Gastroenterol. Disord. 2010; 8 (4): 233–239.
10. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). 2014.
11. Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? Current Gastroenterology 2009; 10 (3): 252–257.
12. Maher M., Darwish A.A. Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease. Saud. J. Gastroenterol. 2010; 16.: 84-89.
13. Moayyedi P., Talley N.G. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь. Therapia 2007; 2.

SUMMARY

COMBINED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: ITS CLINICAL, FUNCTIONAL PECULIARITIES, AND MECHANISMS OF ITS CORRECTION

Derbak M., Boldizhar O., Sirchak Ye., Lazur Ya., Aleksandrova M.

State University "Uzhhorod National University", Medical Faculty, Uzhhorod, Ukraine

The combined course of bronchial asthma (BA) and digestive system pathology is one of the most frequent, severe and clinically varied pathology.

The purpose of the paper - to study the influence of gastroesophageal reflux disease (GERD) on the course of BA and the effectiveness of antireflux therapy in combined pathology.

Patients with combined pathology were treated in full-time department more frequently than patients with isolated BA (3,4±0,5 per year to – 1,8±0,3; p<0,05). The statistically reliable correlation between frequency of heartburn and frequency of cough, which goes over to asthma attacks was observed (r=0,59; p<0,05). More severe course of BA was observed in patients with combined pathology and was accompanied by reliable decrease in the main functional indicators of external breathing (FEB). The antireflux therapy lead to decrease in cough intensity

and frequency of asthma attacks, especially at night time. Also, as a result of antireflux therapy patients were able to refuse to use short-acting β₂-agonists in 51,7 % and significantly decreased the multiplicity of its reception in "on-demand" mode.

In patients with GERD more severe course of BA was observed. The reliable decrease in the main indicators of FEB, activation of inflammatory process (mainly allergic character of inflammation with high level of eosinophils in blood and sputum) and increase in level of IL – 4 in the blood. The frequency of hospitalization in patients with combined BA and GERD was 2 times greater than in patients with isolated BA. The complex therapy using antireflux has positive effect on clinical symptoms, functional indicators of external breathing and markers of inflammation in patients with combined BA and GERD.

Keywords: bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, rabeprazole, itopride, cytokines.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Дербак М.А., Болдизхар А.А., Сирчак Е.С., Лазур Я.В., Александрова М.Я.

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», медицинский факультет, Украина

Бронхиальная астма (БА), сочетанная с патологией органов пищеварения является одним из наиболее частых, клинически разнообразных и тяжелых заболеваний.

Целью исследования явилось определение влияния гастроэзофагальной рефлюксной болезни на течение бронхиальной астмы и эффективности антирефлюксной терапии при сочетанной патологии.

В исследование включены 112 больных со средне-тяжелым течением БА, из них у 77 больных БА ассоциирована с эндоскопически позитивной гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Определены показатели функции внешнего дыхания, уровней IL-10, IL-4, TNF-α и IFN-γ, внутрипищеводной рН-метрии и фиброгастроуденоскопии.

Больные сочетанной патологией чаще находились в стационаре, чем больные изолированной БА (3,4±0,5 за год, против – 1,8±0,3; p<0,05). Отмечена статистически достоверная корреляция между частотой возникновения изжоги и кашля, переходящего в приступы удушья (r=0,59 при p<0,05). Более тяжелое течение БА у больных сочетанной патологией подтверждалось достоверным снижением основных показателей функции внешнего дыхания.

Проведенная антирефлюксная терапия привела к уменьшению интенсивности кашля, частоты приступов удушья, особенно в ночное время, позволила отказаться от использования β_2 -агонистов короткого действия у 51,7% больных и значительно снизить кратность их приема в режиме «по требованию».

У больных с ГЭРБ наблюдается более тяжелое течение БА с достоверным снижением основных показателей функции внешнего дыхания, активацией воспалительного процесса, преимущественно аллергического характера, с высоким уровнем эозинофилов в крови и мокроте, а также повышением уровня IL-4 в крови. Частота госпитализаций пациентов с БА сочетанной с ГЭРБ в 2 раза превышает таковую у лиц с изолированной БА. Комплексное лечение с применением антирефлюксной терапии оказывает положительное влияние на клинические симптомы, показатели функции внешнего дыхания и маркеры воспаления у больных БА в сочетании с ГЭРБ.

რეზიუმე

ბრონქული ასთმის და გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების შერწყმული მიმდინარეობის კლინიურ-ფუნქციური თავისებურებანი და მათი კორექცია

მ. დერბაკი, ა. ბოლდიუარი, ე. სირჩაკი, ი. ლაზური, მ. ალექსანდროვა

სახელმწიფო უმაღლესი საგანმანათლებლო დაწესებულება “უეგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი”, მედიცინის ფაკულტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების გავლენის შეფასება ბრონქული ასთმის მიმდინარეობაზე და ანტირეფლუქსური თერაპიის ეფექტურობის განსაზღვრა შერწყმული პათოლოგიის დროს.

კვლევაში ჩართული იყო 112 ავადმყოფი

ბრონქული ასთმის (ბა) საშუალო სირთულით, მათ შორის 77 პაციენტში დაავადება ასოცირებული იყო ენდოსკოპიურად პოზიტიურ გასტროეზოფაგურ რეფლუქსურ დაავადებასთან (გერდ). განისაზღვრა გარეგანი სუნთქვის ფუნქციის მაჩვენებლები, IL-10, IL-4, TNF- α და IFN- γ , ჩატარდა ენდოეზოფაგური pH-მეტრია და ფიბროგასტროდუოდენოსკოპია.

პაციენტები შერწყმული პათოლოგიით სტაციონარში იმყოფებოდნენ უფრო ხშირად, ვიდრე იზოლირებული ბა-ით ($3,4 \pm 0,5$ წელიწადში $1,8 \pm 0,3$ -ის წინააღმდეგ, $p < 0,05$). აღინიშნა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია გულძმარვასა და მოხრჩობის შეგრძნებაში გარდამავალ ხველას შორის ($r = 0,59$, $p < 0,05$). ბა-ის უფრო მძიმე მიმდინარეობა შერწყმული პათოლოგიის დროს დასტურდებოდა გარეგანი სუნთქვის ძირითადი პარამეტრების სარწმუნო შემცირებით.

ჩატარებულმა ანტირეფლუქსურმა მკურნალობამ განაპირობა ხველის ინტენსივობის შემცირება ღამის საათებში, პაციენტების 51,7%-ში შესაძლებელი გახდა უარის თქმა β_2 -აგონისტების გამოყენებაზე და “მოთხოვნის” პრინციპით მათი ჯერადობის საგრძნობლად შემცირება.

პაციენტებს გერდ-ით აღენიშნება ბა-ის უფრო მძიმე მიმდინარეობა გარეგანი სუნთქვის მაჩვენებლების სარწმუნო დაქვეითებით, ანთებითი პროცესის აქტივაციით, უპიტრატესად – ალერგიული ხასიათისა, მაღალი ეოზინოფილიით სისხლსა და ნახველში, ასევე, სისხლში IL-4-ის დონის მომატებით.

ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე ბა-ის და გერდ-ის შერწყმული მიმდინარეობის პირობებში 2-ჯერ აღემატება ასეთს იზოლირებული ბა-ის დროს. ბა-ის და გერდ-ის შერწყმული მიმდინარეობისას კომპლექსური მკურნალობა ანტირეფლუქსური თერაპიის გამოყენებით დადებითად მოქმედებს კლინიკურ სიმპტომებზე, გარეგანი სუნთქვის მაჩვენებლებსა და ანთების მარკერებზე.

АДАПТАЦИОННО-РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Болотная Л.А., Сербина И.М.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Воздействие стресса на организм имеет общие неспецифические черты адаптационного синдрома. Стрессорный ответ рассматривается как аллостерический процесс, в основе которого лежит регуляция по принципу обратной связи, модулирующий активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и вегетативной нервной системы для защиты и адаптации организма к стрессу с помощью разнообразных приспособительных реакций как на системном, так и на клеточном уровне, охватывая весь организм человека, влияет на работу головного мозга, а также на эмоции и поведение, что проявляется соматическими симптомами [6,7].

В современной медицине болезнь рассматривается как нарушение адаптации (дезадаптация), дисгармония биологических и социальных процессов, связанная с возросшей нагрузкой на организм, компенсаторные возможности которого неограничены. Срыв защитно-приспособительных механизмов приводит к структурным и функциональным нарушениям на всех уровнях и, прежде всего, нейроэндокринной и иммунной систем, который является патогенетической основой развития болезни. Таким образом, стресс в фазе истощения реализуется клинической симптоматикой тех или иных заболеваний, в том числе кожных [1,3,6].

До 30% пациентов дерматологической практики имеют в основе коморбидности психические и психологические расстройства [2]. Вызывают ли эти нарушения кожные заболевания или же ухудшают их и до какой степени, мнения специалистов противоречивы. Однако на сегодня считается доказанным факт, что, во-первых, такие взаимодействия существуют в обоих направлениях; во-вторых, они достаточно частые, хотя и очень различные по виду и степени; в-третьих, их проявления индивидуальны и переходят одни в другие, поскольку зависят от многих переменных - преморбидной личности и органической предрасположенности; и наконец, в-четвертых, при всех кожных заболеваниях субъективные переживания выдвигаются на первый план ввиду большого влияния состояния кожи на самосознание пациента [8]. Клиническая интерпретация особенностей накопления психопатологических нарушений, спровоцированных кожным заболеванием («вторичные психические расстройства»), существенно выделяет психодерматологию из других разделов психосоматической медицины [4,9].

Гнездная алопеция (ГА) рассматривается как тканеспецифическое аутоиммунное заболевание, опосредованное аутоактивированными Т-лимфоцитами, характеризуется различными психоэмоциональными нарушениями со значительным снижением качества

жизни (КЖ) больных. Хотя ГА с точки зрения витальной угрозы относится к легким, не сопровождающимся риском летального исхода заболевания, тем не менее психотравмирующее воздействие данной патологии существенно превосходит влияние других лишающих внешней привлекательности повреждений (ожирение, рубцы на открытых участках тела) и может достигать уровня, сопоставимого с последствиями жизнеугрожающих или инвалидизирующих заболеваний [10, 13, 14, 23]. Стойкий характер иммунных нарушений, связь развития и рецидивов дерматоза с психотравмирующими факторами косвенно указывают на неполноценность адаптационного потенциала организма больных [15].

Актуальным является оценка КЖ при хронических дерматозах как интегрального показателя, описывающего наиболее значимые функции человека и позволяющего дать их глубокий многоплановый анализ при развитии болезни и восстановления на фоне лечения. Оценка КЖ широко используется для характеристики тяжести патологического процесса, его динамики и эффективности лечебных мероприятий [5].

В настоящее время все больше внимания уделяется стресс-системам организма при аутоиммунных заболеваниях [7]. Гормоны стресса способны изменять баланс Th1/Th2 – цитокинов и влиять на дебют и течение аутоиммунного процесса. По своей биологической природе стресс имеет адаптационную направленность, при этом основная нагрузка падает на ГГНС. Инсулин занимает ключевые позиции в развитии общего адаптационного синдрома, так как в организме через него реализуются многочисленные контрэффекты по отношению к регуляторному влиянию глюкокортикоидов [3,6].

Целью исследования явилась оценка состояния некоторых адаптационных гормонов и качества жизни у больных гнездной алопецией.

Материал и методы. Обследовано 48 больных с различными формами ГА в возрасте от 18 до 52 лет, из них 20 мужчин и 28 женщин. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц соответствующего пола и возраста.

Собран детальный анамнез заболевания у пациентов (дебют, характер течения болезни, количество и продолжительность эпизодов и ремиссий, возможная связь с сопутствующей патологией, проведенное лечение). Дебют ГА варьировал в широких возрастных пределах - от 4 до 47 лет. Средний возраст начала патологического процесса составил 14,2 лет, продолжительность заболевания - от 2-4 недель до 14 лет. Возможная роль психоэмоционального стресса как провоцирующего фактора выявлена у 20 пациентов. У 8 пациентов ГА имела семейный характер.

Диагноз устанавливали на основании клинической картины и данных инструментально-диагностического обследования. Методы клиничко-лабораторной диагностики соответствовали единому плану, который предусматривал общий осмотр больного, общепринятые лабораторные анализы (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови), по показаниям – исследование щитовидной железы, консультация смежных специалистов, биопсия кожи скальпа. Дерматоскопическое исследование проводили при помощи компьютерно-диагностической программы и видеодерматоскопического оборудования Aramo SG (Корея), которое позволяет получать изображение при увеличении 60 и 200. Исследование включало определение основных дерматоскопических признаков ГА (желтые точки, черные точки, дистрофичные волосы в форме восклицательного знака, веллус - миниатюризированные волосы) [18]. Степень потери волос у больных оценивалась с применением критериев измерения показателей тяжести ГА на скальпе $S_0 - S_5$, предложенных Olsen et Canfield [16].

Для оценки негативного влияния заболевания на КЖ больного определялся дерматологический индекс КЖ (DLQI – Dermatology Life Quality Index). Данный опросник разработан дерматологами Finlay and Khan в 1994 году для оценки КЖ больных с различными заболеваниями кожи и представляет собой анкету, состоящую из 10 вопросов, касающихся следующих шести категорий: симптомы и чувства, повседневная деятельность, досуг, работа и школа, личные отношения и лечение [11]. Каждый вопрос имеет 4 варианта ответа: «очень сильно» – 3 балла, «сильно» – 2 балла, «незначительно» – 1 балл и «совсем нет» – 0 баллов. DLQI рассчитывается путем суммирования баллов каждого вопроса, в итоге максимальный результат составит 30 баллов, а минимальный - 0. Чем выше оценка (количество баллов), тем хуже КЖ [5].

Уровень продукции гормонов кортизола (нмоль/л) и инсулина (мкЕд/мл) определяли в сыворотке крови 48 больных ГА и 15 здоровых лиц группы контроля методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирм «Вектор-Бест» (Россия). Коэффициент напряжения адаптационного потенциала К рассчитывали как соотношение процентного количества кортизола и инсулина [1].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Microsoft Excel». Применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), среднего квадратичного отклонения (σ). Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для проведения корреляционного анализа пользовались коэффициентом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. При наружном осмотре у больных ГА определяли локализацию очагов и их количество. Больные ГА по клиническим формам

с учетом критериев измерения показателей тяжести, распределялись следующим образом: легкая степень тяжести – (менее 25%): S_1 - 16 больных; средняя степень тяжести – клинические формы в виде субтотальной алопеции, включая офиазис: $S_2 - S_{4a}$ - 18 больных (S_2 (25-49% потери волос) – 7, S_3 (50-74% потери волос) – 6, S_{4a} (75-95% потери волос) – 5); тяжелая степень тяжести – субтотальная форма (потеря волос 96-99%): S_{4b} – 6; тотальная (100% отсутствие волос на волосистой части головы) и универсальная алопеция (100% отсутствие волос на голове, лице и туловище): S_5 – 8 больных.

26 пациентов с активной стадией заболевания жаловались на усиленное выпадение волос, сопровождающееся формированием очагов облысения; субъективно - умеренный зуд, жжение, чувство «ползания мурашек» в коже скальпа, где позже формировались очаги алопеции. При клиническом осмотре отмечались: наличие очагов облысения с четкими границами, слегка гиперемированные, в самих очагах и по краю - волосы, обломанные на высоте 1-2 мм. При ручной эпиляции волос на границе очагов выявлялась зона расшатанных волос шириной около 0,3-1 см, в которой легко эпилировались телогеновые либо дистрофичные волосы, многократно расщепленные и обламывающиеся у основания их выхода из устья волосяного фолликула на поверхность кожи. Хроническая стадия ГА (n=22) характеризовалась отсутствием роста волос, субъективных жалоб, связанных с нарушением или изменением чувствительности кожи в очагах облысения. Клиническая картина заболевания имела более скудные симптомы: кожа в очагах облысения была обычной окраски и слегка гипотрофична, устья фолликулов не визуализировались, отсутствовала зона расшатанных волос. Изменение ногтевых пластинок по типу продольной исчерченности и точечных вдавлений наблюдалось у 12 пациентов.

При дерматоскопическом исследовании дистрофичные волосы (4,9±0,8) и черные точки (3,5±0,7) диагностировались в активной стадии ГА. Желтые точки были как при активной стадии ГА (18,3±5,2), так и при хронизации процесса (16,5±4,3), без статистически достоверной разницы. Веллусные волосы, наоборот, отсутствовали у больных с прогрессирующим течением дерматоза и появлялись в хронической стадии (1,8±0,2).

Оценки DLQI у 48 пациентов варьировали в пределах от 0 до 28, со средним значением 9,97±1,56. При этом оценивали влияние на данный показатель таких факторов, как пол, возраст (до 30 лет и старше), семейное положение, уровень образования, длительность заболевания (до 12 месяцев и более), семейный анамнез по ГА, анамнез течения ГА (первичный эпизод или рецидив), степень тяжести. Корреляционный анализ выявил наличие позитивной связи между значением DLQI и ранним возрастом пациентов (до 30 лет) с алопецией - 11,98±2,56; $P < 0,05$), с тяжелым

течением (тотальная и универсальная алопеция) - $15,25 \pm 3,22$; $P < 0,05$, а также выпадением волос в течение более 12 месяцев - $16,45 \pm 4,45$; $P < 0,05$ ($r = 0,51$, $-r = 0,58$ и $r = 0,64$, $p < 0,01$ соответственно). Другие факторы не влияли на значение показателя КЖ.

Исследование уровня гормонов в сыворотке крови больных в целом не выявило достоверных различий содержания кортизола ($498,6 \pm 15,8$ нмоль/л), а также инсулина ($8,09 \pm 0,4$ мкЕд/мл) по сравнению с таковыми у здоровых лиц ($452,4 \pm 12,2$ нмоль/л и $8,42 \pm 0,4$ мкЕд/мл, соответственно). Коэффициент напряжения адаптационного потенциала К у всех больных имел тенденцию к повышению ($1,14 \pm 0,06$, $p > 0,05$), у здоровых лиц К составил $1,00 \pm 0,02$.

Анализ содержания гормонов при различных клинических проявлениях дерматоза выявил их зависимость от степени активности, тяжести патологического процесса и длительности заболевания.

Исследование изучаемых показателей в зависимости от стадии патологического процесса выявило, что у пациентов с признаками активности дерматоза значительно повышалось содержание кортизола ($578,8 \pm 16,6$ нмоль/л $p < 0,05$) в сравнении с аналогичным в контрольной группе. Уровень инсулина проявлял тенденцию к понижению ($7,12 \pm 0,4$ мкЕд/мл, $p > 0,05$) относительно уровня у практически здоровых лиц. Значение К было достоверно повышенным ($1,5 \pm 0,05$, $p < 0,05$).

В хроническую стадию у больных ГА содержание кортизола достоверно понижалось ($325,6 \pm 12,7$ нмоль/л $p < 0,05$) как относительно здоровых, так и пациентов с активной стадией дерматоза. Уровень инсулина при хронизации процесса статистически достоверно был выше ($9,89 \pm 0,4$ мкЕд/мл, $p < 0,05$), чем у здоровых лиц. Соответственно изменился и уровень коэффициента К, который составил $0,62 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

При легкой степени тяжести ГА содержание кортизола ($442,6 \pm 14,5$ нмоль/л, $p > 0,05$) и инсулина ($7,98 \pm 0,5$ мкЕд/мл, $p > 0,05$) в сыворотке крови, а также коэффициент К не отличались от аналогичных значений у здоровых лиц ($1,06 \pm 0,03$ $p > 0,05$). У больных со средней степенью тяжести также отмечено отсутствие достоверного изменения уровня кортизола ($426,6 \pm 14,5$ нмоль/л, $p > 0,05$) и инсулина ($8,92 \pm 0,5$ мкЕд/мл, $p > 0,05$) относительно показателей контрольной группы, при этом значение коэффициента К имело тенденцию к снижению ($0,91 \pm 0,06$ $p > 0,05$). У больных с тяжелым течением ГА наблюдалось достоверное повышение уровня кортизола ($630,7 \pm 18,1$ нмоль/л, $p < 0,05$) и снижение инсулина ($6,08 \pm 0,4$ мкЕд/мл, $p < 0,05$) в сравнении с показателями у здоровых лиц. Коэффициент К в этой группе резко возрастал ($1,72 \pm 0,02$ ($p > 0,05$)).

Количественные изменения уровня кортизола и инсулина наблюдались при различной длительности заболевания. Анализ состояния кортизола у больных

ГА позволил констатировать, что при длительности до 3 лет уровень показателя достоверно увеличивается ($606,2 \pm 15,4$ нмоль/л, $p < 0,05$) в сравнении с его значением в контрольной группе. У болеющих ГА более 3 лет выявлено достоверное снижение содержания кортизола ($362,8 \pm 10,8$ нмоль/л, $p < 0,05$) по сравнению с показателем контрольной группы. Достоверное уменьшение уровня инсулина ($5,12 \pm 0,5$ мкЕд/мл $p < 0,05$) в сравнении с его значением у здоровых лиц наблюдалось при длительности дерматоза до 3 лет. При большей длительности заболевания уровень показателя был достоверно выше ($12,04 \pm 0,8$ мкЕд/мл $p < 0,05$) значения в группе контроля. Самый высокий коэффициент К ($2,2 \pm 0,11$, $p < 0,05$) диагностировали у больных при продолжительности дерматоза до 3 лет, низкий коэффициент К ($0,54 \pm 0,05$, $p < 0,05$) у пациентов, которые болели более 3 лет.

Для выяснения взаимного влияния исследуемых гормонов проведен корреляционный анализ, который выявил статистически значимую отрицательную корреляционную связь у пациентов с ГА более 3 лет между длительностью заболевания и уровнем кортизола ($r = -0,51$; $p < 0,001$) и положительную корреляцию у больных хронической стадией болезни и значением кортизола ($r = 0,54$; $p < 0,001$).

Выявленные изменения характеризуются снижением индекса качества жизни, изменением содержания адаптивных гормонов у пациентов с ГА, что способствует созданию условий для развития иммуновоспалительных реакций и свидетельствует о непосредственном их вовлечении в механизмы формирования заболевания.

Оценка КЖ, сделанная самим больным, является ценным и надежным показателем его общего состояния, позволяет осуществлять постоянный мониторинг состояния пациента. Исследование показало, что ГА умеренно влияет на КЖ, включая чувство потери уверенности в себе и низкий уровень самооценки, физиологические аспекты жизни пациентов, их эмоциональное и социальное благополучие, что согласуется с результатами других исследований [17]. «Уродующий эффект» дерматоза рассматривается в качестве фактора, провоцирующего целый спектр «вторичных» психических расстройств [9,14]. Обнаружено, что более выраженные нарушения ассоциированы с молодым возрастом, когда так актуальны социальная адаптация, поиск работы и партнера. Sinclair R. [20] сообщил о взаимосвязи наличия ГА и суицидальными попытками у подростков, что ярко свидетельствует о недооценке значимости психосоциального аспекта при наличии потери волос.

Показано, что КЖ при ГА значительно ухудшалось при большей длительности и при тяжелой степени болезни. Длительное течение и распространенность ГА, приводят к чрезмерному напряжению реактивных сил организма, что влечет за собой возникновение физических и психологических нарушений, развитие

признаков дезадаптационных расстройств, характерных для синдрома хронической усталости с астенической симптоматикой (расстройство сна и аппетита, явления депрессии), создавая фон для снижения КЖ больных [4,5,9]. В результате возникает своеобразный «порочный круг»: гнездная алопеция - психоэмоциональный статус больного - КЖ больного - гнездная алопеция.

Анализ адаптационных гормонов позволил выделить два типа реакции на болезнь (стресс) коры надпочечников - увеличение или уменьшение содержания кортизола в крови в зависимости от активности, степени тяжести и длительности ГА. Полученные результаты свидетельствуют, что в условиях прогрессирования ГА, длительности болезни до 3 лет происходит активация ГГНС, проявляющаяся в защитной реакции организма, однако она, по всей вероятности, является недостаточной в условиях усиленной антигенной стимуляции. В случае перехода заболевания в хроническую стадию и при длительном его течении наблюдается понижение уровня кортизола, за счет повышенной его утилизации и истощении функциональной активности коры надпочечников. Низкое содержание гормона оказывается менее эффективным в противодействии провоспалительным стимулам.

Однако для организма более значимым является не абсолютное, а относительное содержание глюкокортикостероидов в крови, т.е. «инсулиновый фон». Уровень инсулина у больных ГА имел разнонаправленные значения: увеличивался в 1,2 раза в хроническую стадию и в 1,4 – при длительности более 3 лет; уменьшался в 1,3 раза при тяжелой степени и в 1,4 - при длительности до 3 лет. Все варианты характеризуют различную степень тяжести воздействия стрессорного фактора и свидетельствуют о механизмах, с помощью которых организм стремится достигнуть состояния резистентности.

Повышение коэффициента К у больных с признаками прогрессирования заболевания, тяжелой степенью тяжести и длительностью ГА до 3 лет указывает на напряжение адаптационных возможностей организма. Чем выше этот коэффициент, тем меньше резерв компенсаторных возможностей организма и тем более угрожающим с точки зрения прогноза компенсации функций становится состояние напряжения [1,3]. Снижение К при хронизации ГА и длительности болезни более 3 лет свидетельствует об истощении адаптационных механизмов организма с возможным срывом регуляторных процессов [1,7].

По мнению многих исследователей, влияние эндогенных противовоспалительных гормонов играет прогностически значимую роль уже на ранних стадиях аутоиммунных заболеваний: основанием является признание значимости эндогенных противовоспалительных систем, как в торможении острых воспалительных реакций, так и хронизации воспаления. Неадекватная реакция гормонов на иммуновоспали-

тельные стимулы считается фактором хронизации патологического процесса [3,6]. В условиях воспаления при ГА происходит трансформация острой защитной воспалительной реакции в хронический неконтролируемый патологический процесс, проявляющийся сменой соответствующих фаз от повышения до снижения уровня кортизола, а также аналогичного изменения индекса К с напряжением и срывом адаптационных возможностей.

Существует ряд данных, демонстрирующих нейрогуморальные изменения при ГА. В недавнем исследовании на мышинной модели установлено, что ГА связана с изменением работы ГГНС. После активации ГА у пострадавших мышей зафиксировано существенное повышение активности тонуса центральных и периферических звеньев ГГНС в сравнении с группой контроля [24]. Выявлена высокая активность рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона в очагах ГА, способного запустить дифференцировку тучных клеток из мезенхимы волосяного фолликула [12].

Показано, что с развитием ГА происходят изменения в экспрессии субстанции Р. Введение субстанции Р в кожу мышей с ГА приводит к дегрануляции тучных клеток, ускоряет катагеновую регрессию волосяного фолликула, а также увеличивает количество соединений, экспрессирующих CD8+ Т-клетки [13,19,22].

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимой роли стресса и дезадаптационных нарушений у больных ГА. Изменения, обнаруженные в процессе исследования адаптивных гормонов – кортизола и инсулина, а также коэффициента напряжения адаптационного потенциала в зависимости от активности, степени тяжести и длительности дерматоза, снижение показателя КЖ свидетельствуют о срыве защитно-приспособительных механизмов, что приводит к структурным и функциональным нарушениям на всех уровнях и прежде всего нейроэндокринной и иммунной систем, являющихся патогенетической основой развития ГА. Выявленные нарушения обосновывают использование средств и методов лечебного воздействия, направленных на разрыв патологических путей - повышение стрессоустойчивости и адаптивных возможностей у больных ГА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотная Л.А., Калашникова В.С. Терапевтическая хронокоррекция нарушений адаптации при хронической экземе. Международный медицинский журнал 2005; 4: 89-92.
2. Дороженко И.Ю. Клинико-терапевтические аспекты расстройств тревожного спектра в дерматологической практике (опыт применения Афобазола). Психиатрия и психофармакотерапия 2016; 18 (1): 29–33.
3. Кошукова Г.Н. Оценка адаптационно-приспособительных реакций больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности течения заболевания. Таврический медико-биологический вестник 2010; 13 (1 (49)): 116-120.
4. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Игликов

- В. А., Костырева И. Е., Ретюнский К. Ю. Алгоритм ведения пациентов при подозрении на аутодеструктивные заболевания кожи. Екатеринбург: 2013.
5. Новик А.А., Ионова А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: 2007.
6. Патологическая анатомия: учебник: в 2 т. под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. Т. 1, гл. 4. Общие реакции организма на повреждение. 4-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа: 2009.
7. Репина Е.А. Механизмы адаптивного иммунитета (на модели сахарного диабета 1 типа). Сахарный диабет 2010; 2: 21-27.
8. Смулевич А.Б., Львов А.Н. К проблеме классификации психических расстройств в дерматологии. Психические расстройства в общей медицине 2008; 1: 4-8.
9. Шавловская О.А. Психодерматология: взгляд на проблему. CONSILIUM MEDICUM. Дерматология 2015; 4: 27-32.
10. Alkhalifah A., Alsantali A., Wang, E., McElwee K. & Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology and pathogenesis. Journal of the American Academy of Dermatology 2010; 62: 189-190.
11. Finlay A. Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 210-16.
12. Ito N., Sugawara K., Bodó E., Takigawa M., van Beek N., Ito T. et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates the in situ generation of mast cells from precursors in the human hair follicle mesenchyme. J Invest Dermatol 2010; 130 (4): 995–1004.
13. Ito T. Hair follicle is a target of stress hormone and autoimmune reactions. J Dermatol Sci 2010; 60: 67–73.
14. Kutty-Pachecka M. Psychological and psychopathological factors in alopecia areata. Psychiatr Pol 2015; 49(5): 955–64.
15. Liborija Lugović-Mihić, Luka Ljubesić, Josip Mihić et al. Psychoneuroimmunologic aspects of skin diseases. Acta Clin Croat 2013; 52(3): 337-45.
16. Olsen E., Hordinsky M., Price V., Roberts JL., Shapiro J., Canfield D. et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II. J. Am Acad Dermatol 2004; 51: 440-7.
17. Rencz F., Gulácsi L., Péntek M., Wikonkál N., Baji P., Brodsky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2016; 175(3): 561-71.
18. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A., Kowalska-Oledzka E. Atlas of Trichoscopy Dermoscopy in Hair and Scalp Disease Springer Verlag; 2013.
19. Siebenhaar F., Sharov A., Peters E., et al. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata). J Invest Dermatol 2007; 127: 1489–1497.
20. Sinclair R. Alopecia areata and suicide of children. Med J Aust 2014; 200(3): 145-148.
21. Syed Suhail Amin, Sandeep Sachdeva. Alopecia areata: A review. Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery 2013; 17(2): 37-45.
22. Tharumanathan S. Understanding the Biological Mechanism of Alopecia Areata. American Journal of Dermatology and Venereology 2015; 4 (1): 1-4.
23. Wang E., McElwee J. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? Dermatologic Therapy 2011; 24: 337-347.
24. Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee K.J. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. J Invest Dermatol 2009; 129: 1527–1538.

SUMMARY

ADAPTIVE REGULATORY MECHANISMS OF ALOPECIA AREATA

Bolotnaja L., Serbina I.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Failure of adaptive mechanisms leads to structural and functional damage at all levels and of neuroendocrinal and immune systems, which are pathogenetic basis of development of autoimmune diseases, in particular. The objective of this work was to assess the condition of adaptive hormones, such as cortisol and insulin, coefficient of stress of adaptive potential “K” and also dermatologic life quality index (DLQI) of the diseased with alopecia areata (AA). 48 patients with different forms of AA aged between 18 and 52 were examined. Correlation analysis identified positive correlation between DLQI and early age of patients, severe stage and hair loss for the period of over 12 months ($p < 0.01$). Two types of reactions were identified – increase and decrease of content of cortisol and insulin in blood depending on the activity, severity stage and length of AA. The diseased with signs of progression of the disease, severe stage and duration of up to 3 years AA experienced increase of the coefficient “K” ($p < 0.05$) indicates increase of tension of adaptive potential of the organism. Decrease of the coefficient “K” ($p < 0.05$) during chronisation and duration of the disease of over 3 years indicates depletion of adaptive mechanisms of organism with possible failure of regulatory processes. Identified disorders demonstrate existence of maladaptive processes in the diseased with FF and may be considers as potential therapeutic targets.

Keywords: alopecia areata, adaptive mechanisms, cortisol, insulin, life quality.

РЕЗЮМЕ

АДАПТАЦИОННО-РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Болотная Л.А., Сербина И.М.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Срыв адаптационных механизмов приводит к структурным и функциональным нарушениям на всех уровнях и, прежде всего, нейроэндокринной и иммунной систем, которые являются патогенетической основой развития аутоиммунных заболеваний.

Целью исследования явилась оценка состояния адаптационных гормонов – кортизола, инсулина и коэффициента напряжения адаптационного потенциала К

и дерматологического индекса качества жизни (DLQI) у больных гнездой алопецией.

Обследовано 48 больных различными формами гнездой алопеции (ГА) в возрасте от 18 до 52 лет. Корреляционный анализ выявил наличие позитивной связи между значением DLQI и ранним возрастом пациентов с алопецией, тяжелым течением, а также выпадением волос более 12 месяцев ($p<0,01$). Выделены два типа реакции при ГА - увеличение или уменьшение содержания кортизола и инсулина в крови в зависимости от активности, степени тяжести и длительности ГА. Повышение коэффициента К ($p<0,05$) у больных с признаками прогрессирования заболевания, тяжелой степенью и длительностью ГА до 3 лет указывает на напряжение адаптационных возможностей организма. Снижение коэффициента К ($p<0,05$) при хронизации и длительности болезни более 3 лет свидетельствует об истощении адаптационных механизмов организма с возможным срывом регуляторных процессов. Выявленные нарушения демонстрируют наличие дезадаптационных расстройств у больных ГА и могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени.

რეზიუმე

ბუდობრივი ალოპეციის ადაპტაციურ-რეგულატორული მექანიზმი

ლ. ბოლოტნიკაია, ი. სერბინა

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების აკადემია, უკრაინა

ადაპტაციური მექანიზმების დაზიანება იწვევს სტრუქტურულ და ფუნქციურ დარღვევებს ყველა დონეზე, უპირველეს ყოვლისა ზიანდება ნეი-

რონდოკრინული და იმუნური სისტემები, რაც აუტო-იმუნური დაავადებების განვითარების პათოგენეტიკურ საფუძველს წარმოადგენს. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადაპტაციური პორმონების – კორტიზოლის, ინსულინის და ადაპტაციური პოტენციალის დაძაბვის K კოეფიციენტის შეფასება, ასევე ცხოვრების ხარისხის დერმატოლოგიური ინდექსის (DLQI) განსაზღვრა ბუდობრივი ალოპეციით ავადმყოფებში. გამოკვლეული იყო ბუდობრივი ალოპეციის სხვადასხვა ფორმით დაავადებული 18-დან 52 წლამდე ასაკის 48 პაციენტი. კორელაციურმა ანალიზმა გამოავლინა დადებითი კავშირი ცხოვრების ხარისხის დერმატოლოგიურ ინდექსს (DLQI), მიიმედ მიმდინარე ალოპეციის მქონე პაციენტების ასაკგაზრდა ასაკს და 12 თვეზე მეტ ხანს არსებულ თმის ცვენას შორის ($p<0,01$). გამოვლინდა, რომ ბუდობრივი ალოპეციით ავადმყოფებში სისხლში კორტიზოლის და ინსულინის შემცველობის ზრდა ან შემცირება დამოკიდებულია დაავადების აქტიუობაზე, სიმძიმის ხარისხზე და ხანგრძლივობაზე. K კოეფიციენტის ზრდა ($p<0,05$) პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ დაავადების პროგრესირება და მიიმე ხარისხით ხანგრძლივი მიმდინარეობა, მიუთითებს ორგანიზმის ადაპტაციური შესაძლებლობების დაძაბვაზე, ხოლო მისი შემცირება ($p<0,05$) პაციენტებში, რომელთაც დაავადება აღენიშნებოდა 3 წელზე მეტ ხანს, ამტკიცებს ადაპტაციური მექანიზმების გამოფიტვას რეგულაციური პროცესების შესაძლო დარღვევით. ბუდობრივი ალოპეციით ავადმყოფებში გამოვლენილი დარღვევები ასახავს დეზადაპტაციურ დაზიანებებს და შესაძლებელია განხილული იყოს, როგორც პოტენციური თერაპიული სამიზნე.

CHARACTERISTICS OF CHANGES IN COGNITIVE FUNCTIONS OF THE PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE

¹Gerasimenko L., ²Sid E., ³Lychko V.

¹SI "Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine", Department of Cardiology; ²Department of Emergency Medical Services; ³Medical Institute of Sumy State University, Department of Neurosurgery and Neurology, Sumy, Ukraine

Cognitive activity is one of the main social components of a person. The degree of development of memory, attention, intelligence forms the personality, determines the success of professional activity, establishes the social status

of an individual [8,9]. Cognitive impairment (CI) is one of the most significant medical and socioeconomic problems, which is associated with severe disability of patients, a marked decrease in the quality of life of patients [1,2,7].

In recent years, numerous studies have demonstrated the role of arterial hypertension (AH) as an independent risk factor for development and progression of cognitive disorders in the general population, down to dementia [1,2,7-9]. There is a convincing evidence that the risk factors for the development of CI in AH patients can be: uncontrolled hypertension, hypertensive crises, significant blood pressure variability (BP), age, high nocturnal hypertension (night-peaker) or excessive BP reduction at night (over-dipper) [3,9].

Based on 15-year follow-up of patients older than 70 years, I. Skoog and co-authors concluded that initially high blood pressure (180/100 mm Hg and above) significantly correlated with the risk of developing CI and dementia [12]. The negative effect of hypertension on the development and progression of CI was demonstrated in epidemiological studies of Systolic Hypertension in Europetrians, PROGRESS, LIFE, SCOPE, MOSES [3,14,17,19]. The Honolulu Asia Aging study found that the increase in systolic BP (SBP) for every 10 mm Hg. Art. increased the risk of development of CI by 7-16% [15]. Also, the correlation between systolic and diastolic blood pressure levels and development of CI in elderly patients was established in the Rotterdam and Gotenberg studies [12].

It should be noted that most of the studies have been performed on patients with AH of the older age group with the presence of a stroke [3,4,12,17,19]. Also in a number of works the most pronounced degree of CI violation is dementia [4,7]. There are a few studies showing that at the initial stages of hypertension structural disturbances of cognitive processes are still absent, but there are already disturbances in the processes of neurodynamics [5,9]. The state of higher mental functions for patients with AH of young and middle age remains poorly studied. These patients are an able-bodied contingent, and CI violations can have serious consequences for them. In this regard, the problem of early detection of mild to moderate CI before the emergence of severe clinical signs in patients with AH of working age is relevant.

Objective - Determine the role of age and duration of hypertension (EH) in the development of CI in patients with stage II EH.

Material and methods. We examined 102 patients with stage II EH without concomitant diseases, whose average age was 49.84 ± 0.83 years. The average duration of the disease was 8.78 ± 0.60 years. Among the examined patients there were 72 men (70.6%) and 30 women (29.4%). AH of 2nd degree was detected in 41 (40.2%) patients, AH of 3rd degree in 61 (59.8%) patients. The control group consisted of 20 healthy individuals, the average age of which was 52.20 ± 1.87 years. All patients did not receive regular antihypertensive therapy (they took drugs only if their health got worse) or were treated inappropriately (without reaching the target blood pressure levels). The diagnosis of EH was established according to the recommendations of the European Society of Cardiology (2013) [13]. The level of blood pressure was

assessed in the office measurement and daily monitoring of BP. Exclusion criteria were stroke, transient ischemic attacks, craniocerebral trauma with loss of consciousness, severe somatic diseases.

The cognitive functions (CF) study was conducted in the first half of the day and assessed using the McNair Memory Self-Assessment Questionnaire and the Montreal Evaluation Scale of the CF (MoCA test) [6,16]. The self-assessment questionnaire for McNair memory was filled by the patient independently and showed a subjective perception of the memory state by the patient himself. Based on the McNair scale, the investigators noted how often they displayed forgetfulness in everyday situations, choosing categories: never (0), rarely (1), sometimes (2), often (3) or always (4). The results of the questionnaire were expressed in points where, with a sum equal to or more than 43 points, the presence of CI was assumed.

With the help of the MoCA test the following components of the CF were assessed: attention and concentration, executive functions, memory, speech, optical-spatial activity, conceptual thinking, account and orientation. The result of the test was determined by summing the points for each of the items. The maximum possible score is 30; Norm - 26 and more, the presence of CI was determined with the indices less than 26 points.

The level of reactive anxiety was assessed by the Spielberger test. In accordance with generally accepted parameters, reactive anxiety indices not exceeding 30 points were considered low, from 31 to 45 points - a moderate level of anxiety, more than 45 points - a high level of anxiety [6].

The severity of the symptoms of depression was determined by the Beck Depression Inventory. The result was assessed by the score: the normal value was from 0 to 9 points, the mild depression level was 10-15 points, the moderate grade 16-19 points, the strong grade 20-29 points, the expressed depression 30 points and higher [6].

Statistical processing of the results of the study was carried out using the computer program "IBM SPSS Statistics 22".

Results and their discussion.. To study the role of age in patients with stage II EH in the development of non-critical CI, the patients we examined were divided into 3 groups. In the first group, up to 45 years of age, there were 27 patients, in the second group of age from 46-55 years - 52 patients, in the third group older than 56 years, 23 patients were included, that is 26.5%, 51% and 22.5% accordingly (Table 1).

The duration of the disease is significantly higher in the older age group by 46.9% ($p < 0.05$ in comparison with group 1). Body mass index (BMI), education level, average daily systolic (Av. SBP) and diastolic pressure (Av. DBP) BP in patients of different ages were comparable. BMI and the duration of the control group were comparable to those of all 3 groups of patients. The mean age of the control group was comparable only to patients in the second group.

Table 1. Indicators of the psychoemotional sphere and CF in patients with stage II EH, depending on the age

Indicators, units of measure	Control (n=20)	Age groups(years)		
		1 st group Less than 45 (n=27)	2 nd group 46-55 (n=52)	3 rd group More than 56 (n=23)
Age, years	52,20 ± 1,87	39,37±1,14*	50,65±0,41◇	60,30±0,74●*
Beck scale, score	10,95 ± 1,19	11,74±1,02	12,06±0,93	13,96±1,23
Spielberger test, score	28,35 ± 1,50	36,19±2,19 *	33,31±1,51	38,61±2,67 *
MoCA test, score	26,95 ± 0,38	26,48±0,33	25,59±0,29 *	24,87±0,43● *
McNair survey, score	20,05± 2,13	19,85±2,15	27,64±1,42◇ *	28,78±2,79● *

- notes: 1. ■ - differences in the indices when comparing groups 1 and 3 are significant ($p < 0.05$);
 2. ◇ - differences in the indices when comparing 1 and 2 groups are significant ($p < 0.05$);
 3. ● - differences in the indices when comparing groups 2 and 3 are significant ($p < 0.05$);
 4. * the difference between the parameters when compared with the control group is significant ($p < 0.05$)

Table 2. Clinical characteristics, parameters of the psychoemotional sphere and CF in patients with stage II EH, depending on the duration of the disease

Indicators, units of measure	Disease duration		
	1 st group - Less than 5 years (n=32)	2 nd group - 5-10 years (n=40)	3 rd group - More than 10 years (n=30)
Age, years	46,88±1,37	50,95±1,33◇	51,53±1,56■
Duration of the disease, years	5,64±1,19	8,18±0,47◇	12,93±1,11■*
Beck scale, points	12,19±1,06	13,13±1,02	11,67±1,11
Spielberger test, scores	33,00±1,86	35,30±1,84	37,63±2,26
McNair questionnaire, points	19,91±1,60	27,40±1,52◇	30,07±2,61■
MoCA test, scores	26,88±0,30	25,50±0,35◇	24,23±0,26■*

- notes: 1. ■ - differences in the indices when comparing groups 1 and 3 are significant ($p < 0.05$);
 2. * - differences in the indices when comparing the 2 and 3 groups are significant ($p < 0.05$);
 3. ◇ - the difference between the indices when comparing 1 and 2 groups is significant ($p < 0.05$)

An analysis of the results of the Beck scale showed (Table 1) that the patients we examined had a low level of depression that did not differ significantly depending on the age and parameters of the control group. There is only a tendency to increase the indicators of the Beck scale with age.

The average indices of reactive anxiety for the three age groups refer to a moderate level of anxiety and do not differ significantly with age. In this case, the surveyed patients recorded a difference in the level of anxiety relative to the control group, reaching a reliable value relative to 1 and 3 groups of patients.

Analyzing the data of the MoCA test, it should be noted that the trend towards a decrease in CF values with increasing age is noted. Thus, patients of the 1st group have no CI. In patients of the 2nd group there is a slight decrease - by 3.2% in comparison with group 1. A significant decrease in the MoCA test score of 6.1% is noted in the group of patients older than 56 years relatively to persons aged under 45. The proportion of patients who showed CI in the age

groups up to 45 y.o., from 46 to 55 and older than 56 was 29.6%, 53.8% and 56.5%, accordingly, which again confirms the increase of CI with age. Regarding the parameters of the control group, the patients experienced a decrease in CF on the scale of the MoCA test, reaching a reliable value already in relation to the 2 groups of patients and even more pronounced in group 3. The conducted correlation analysis showed the existence of the relationship between the age of the patients being surveyed and the state of CF. Thus, the MoCA test was significantly correlated with the age of EH patients ($r = -0.41$, $p < 0.05$).

The results of the McNair questionnaire show the same trend as the MoCA test: in group 2 and 3 patients, the values of the indicators are 39.2% and 44.9% higher relative to group 1. It should be noted that the proportion of patients who scored 43 or more points in the McNair questionnaire in groups 1, 2 and 3 was 3.7%, 11.5% and 17.4%, accordingly. Regarding the parameters of the control group, the same trend is observed as in the MoCA test.

Thus, with an increase in the age of patients with EH,

there is an increase in CI. In the older age group, CI is more pronounced. A significant decrease in CF was recorded in patients with EH 2 group when compared with a group of healthy individuals who were comparable in age to each other.

To study the role of the duration of EH in the development of non-severe CI and the state of the psychoemotional sphere, the patients were divided into 3 groups (Table 2.). BMI, duration of education, and AV.SBP and Av.DBP were comparable in patients with different duration of hypertension.

We established a significant decrease in CF in the examined patients with an increase in the duration of the disease. Thus, the MoCA test in group 3 of patients is significantly less than in groups 1 and 2, 9.9% and 4.9%, accordingly. In the individual assessment of the MoCA test, the proportion of patients who showed CI in groups 1-3 was 18.8%, 52.5%, and 83.3%, accordingly.

The results of the McNair questionnaire in the examined patients demonstrate the same sequence. The proportion of patients who scored 43 or more points in the McNair questionnaire in groups 2 and 3 was 5% and 30%, accordingly, and 1 group did not. The obtained results indicate the presence of a certain dependence of CI on the duration of the disease in patients with EH.

When assessing the symptoms of depression based on the results of the Beck scale, we did not find significant differences between groups with different duration of the disease. The averages in the groups corresponded to an easy level of depression. Analyzing the indicators of the Spielberger test, we also did not reveal any significant differences between groups of patients with different duration of the disease. As the duration of EH increases, there is only a tendency to increase the level of anxiety. The average indices of reactive anxiety for the three groups of EH duration refer to a moderate level of anxiety. When conducting the correlation analysis, we did not establish any significant relationship between the results of CF tests and tests that characterize the level of depression and anxiety.

Thus, the presence of hypertension lasting more than 5 years contributed to the development of CI in the patients being examined. A greater decrease in CF was observed in patients with a longer duration of the disease.

It is known that prolonged term of hypertension leads to a different degree of severity [2,3,7,10,18,19] and is a widespread pathogenetic factor in the formation of dementia.

Based on the results of our study, it was found that CI in patients with EH is already diagnosed with AH duration > 5 years and is significantly more frequent in patients with AH duration > 10 years than in patients with AH duration from 5 to 10 years. The data obtained are consistent with the results of similar studies. For example, in the Framingham study for 12-15 years, 1695 patients with AH at the age of 55 to 88 without a history of stroke were observed and established a reliable negative feedback between the levels of SBP, DBP, duration of hypertension and auditory and visual memory according to neuropsychological tests

[3]. In another study it was also shown that as the duration of hypertension increased, the number and severity of CI increased. CI is detected in 73% of patients, both middle and elderly with AH duration > 5 years, with moderate CI cases 26.5% and mild cases 46.5% [15]. However, our results do not agree with a number of earlier studies, in which the dependence of the duration of the history of AH and CI was U-shaped [5]. At the same time, less favorable parameters of CF were found in patients with duration of disease less than 1 year and more than 10 years. The authors of the work explain the results obtained by the imperfection of the adaptive capabilities of the organism during these periods of the disease.

As shown by epidemiological studies, there are close, age-related relationships of hypertension with a decrease in CF and dementia [3,14,15,17,19]. In the cross sectional study COGNIPRES, in which 1,579 people participated, it was shown that the worst performance of neuropsychological tests was associated with age over 80, uncontrolled hypertension and poor response to antihypertensive therapy [11]. Analysis of prospective observations of patients with AH demonstrates that the observed high BP in the middle age (especially SBP) in later years at a later age is accompanied by a high risk of developing CI and dementia [15]. Almost all the data presented in the scientific literature are obtained for populations of older age groups. As a result of our study, there was an increase in CI with age, that is, patients older than 56 years showed significantly lower results of neuropsychological testing.

According to the literature, CI are often combined with emotional disorders or are secondary in relation to emotional disorders [6]. The presence of severe depression makes it possible to suspect the secondary nature of CI. In cerebrovascular diseases, depression and CI are a single clinical symptom complex, while depression and cognitive deficit enhance each other [4]. In our study, there were no statistically significant differences between the indices of both depression and reactive anxiety against the background of the increase in CI with an increase in the duration of the disease and age. This may be due to the predominance of a mild degree of depression in the majority of patients with CI, which is less detrimental to CF than moderate or severe depression.

It should be noted that in our work, the self-assessment questionnaire of McNair memory significantly less often revealed CI in the patients under examination. Probably, this fact can be explained by the fact that the McNair questionnaire was filled by the patient and showed a subjective perception of the memory state by the patient himself. The MoCA test method in patients with stage II EH in our work showed a higher sensitivity to noncritical CI. The obtained data are quite comparable with the results of modern studies. Thus, the Montreal Scale of Evaluation of the CF, recommended by most foreign experts to determine noncritical CI, has a high sensitivity and specificity to non-critical CI of 87% and 90%, accordingly [16].

Given the high prevalence, progression, a significant

incidence of complications, the diagnosis of primary, non-critical CI is considered as a priority area of primary prevention of cardiovascular complications [20].

Conclusions.

1. Patients with stage II EH have a decrease in CF. And with an increase in the age of the patients being surveyed and the duration of the history of AH, there is a significant increase in CI, significantly different from those of healthy individuals.

2. CI in patients older than 56 with stage II EH is significantly more likely to be diagnosed than in patients under 45 and from 46 to 55 y.o..

3. CI occur significantly more often in patients with AH duration more than 10 years than in patients with AH duration from 5 to 10 years and with a history of AH of up to 5 years.

4. An integral part of a comprehensive examination of patients with EH should be the identification of CI, early diagnosis of which is a measure of the prevention of dementia in the future.

REFERENCES

1. Алгоритм прогнозирования развития когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом коронарных и церебральных артерий / Н. К. Мурашко, Т. П. Парникоза, Г. Н. Чуприна, Р. В. Сулик [и др.]: методические рекомендации. – Киев, 2014. – 40 с.
2. Артериальная гипертензия как фактор риска развития когнитивных нарушений и вопросы вторичной профилактики / Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова [и др.] // *Therapia*. – 2015. - № 7-8.(100) - С.9-12.
3. Артериальное давление и когнитивные функции у больных артериальной гипертензией в отдаленном периоде после инсульта / И.В. Дроздова, В.В. Храмова, Ю.А. Гончар [и др.] // *Международный медицинский журнал*. – 2015. - № 3. - С. 50-54.
4. Когнитивные нарушения после инсульта: происхождение, выявление, лечение / М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, Т.Д. Корягина [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2014. -№5. - С. 100-104.
5. Когнитивные функции и состояние нейродинамики у пациентов с артериальной гипертензией молодого и зрелого возраста / С.А. Смакотина, О.А. Трубникова, Ю.В. Ананько [и др.] // *Артериальная гипертензия*. -2007. - № 2(13). – С.145-148.
6. Молчанова Ж.И. Исследование когнитивных функций у больных неврологического профиля: Методическое пособие // Ж.И. Молчанова, А.А. Соколова, Л.И. Анищенко. - Ханты-Мансийск: ХМГМА, 2013. – 38 с.
7. Парфенов В.А. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // *Нервные болезни*. – 2015. -№1. - С.16-22.
8. Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии / Н.В. Пизова // *Медицинский совет*. – 2015. - № 18. - С. 18-21.
9. Пилипович А.А. Умеренные когнитивные расстройства / А.А. Пилипович // *Consilium Medicum*. – 2016. - №18 (2). – С.44-49.
10. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н. Сиренко. – Донецк: Издательский дом Заславский, 2011. – 352 с.

11. Табеева Г.П. Амбулаторный прием: когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией / Г.П. Табеева // *Справочник поликлинического врача*. – 2013. -№ 7-8. – С. 15-20
12. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study / A. Ruitenberg, I. Skoog, A. Ott [et al.] // *Dement Geriatr. Cogn. Disord*. – 2001. – Vol. 12(1). – P. 33–39.
13. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension / *European Heart Journal*. – 2013. - № 34. – P. 2159 – 2219.
14. Forette Syst-Eur study (Systolic hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study / F. Forette, M.L. Seux, J.A. Staussen [et al.] // *Arch. Intern. Med*. – 2002. – Vol. 162, № 18. – P. 661–663.
15. Gelber R. P. The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiologic and neuropathologic research on cognitive impairment / R. P. Gelber, L. J. Launer, L. R. White // *Curr. Alzheimer. Res.* - 2012.- № 9 (6).- P. 664-672.
16. Nasreddine Z.S. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / Z.S. Nasreddine // *J Am Geriatr Soc*. – 2005. - №53. – P.695–699.
17. Randomized trial of a perendopril- based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack / PROGRESS collaborative group // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P.1033–1041.
18. Rockwood K. Progression to dementia in patients with vascular cognitive impairment without dementia: a multicentre clinical study. In: 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (VasCog). Abstract book. // Rockwood K, Black S, Feldman H. Florence, 2005. - P. 374–375.
19. Trenkwalder P. The study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)-recent analyses/ P. Trenkwalder // *J Hypertension*. – 2006. – Vol. 24. – P. 107–114.
20. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association / B.P. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black [et al.]; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Sep., Vol.42(9). – P. 2672– 2713.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF CHANGES IN COGNITIVE FUNCTIONS OF THE PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE

¹Gerasimenko L., ²Sid E., ³Lychko V.

¹SI “Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine”, Department of Cardiology; ²Department of Emergency Medical Services; ³Medical Institute of Sumy State University, Department of Neurosurgery and Neurology, Sumy, Ukraine

Decline of the cognitive functions is one of the modern medicine actual problem. The influence of hypertension as modifiable risk factor in the evolution of cognitive impairment is emphasized in numerous investigations. Almost

all the proposed in research literature data were obtained from the investigation of old patients group, who had high indexes of blood pressure and stroke histories. Therefore, we think that it is very impotent to detect the slight and moderate cognitive impairment of hypertensive patients of working age until the expressed clinical signs appear.

Objective - determine the age and hypertension duration influence on the evolution of cognitive impairments in patients with essential hypertension of the second stage.

There were examined 102 patients with essential hypertension of the second stage, which had not any attendant illnesses. Their average years were about $49,84 \pm 0,83$ average. Disease duration was approximately $8,78 \pm 0,60$. According to the purpose of examination all patients were divided by age and disease duration into 3 groups. To study cognitive impairment used a number of neuropsychological tests.

Analyzing the MoCA test data of examined patients it should be noted a tendency to decreasing of cognitive function indexes with age increasing. Thus, the patients of the first group have no cognitive impairment. But authentic lowering of MoCA test results may be noted in the patients group of 56 years and higher, up to 6,1% in comparison with the patients under 45 years.

The indexes of MoCA test in the group of patients with arterial hypertension duration more than 10 years were authentically lower comparing with the group of patients with disease duration up to 5 years and patients with arterial hypertension duration of 5 to 10 years in 9,9% and in 4,9% accordantly.

We have found that with increasing duration of the disease and age the working age patients with essential hypertension of the second stage, significant increase in cognitive impairment was observed. Diagnosing of cognitive impairment is the measure of prevention of dementia in future and it must be an inseparable part of system examination of hypertensive patients.

Keywords: duration of arterial hypertension, cognitive functions, age.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹Терасименко Л.В., ²Сидь Е.В., ³Лычко В.С.

¹Государственное заведение «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», кафедра кардиологии; ²кафедра медицины неотложных состояний; ³Сумский государственный университет, кафедра нейрохирургии и неврологии, Украина

Снижение когнитивных функций является одной из актуальных проблем современной медицины. Влияние артериальной гипертензии (АГ) как изменяемого фактора риска развития когнитивных нарушений подчеркивается в многочисленных исследованиях.

Почти все предложенные в литературе данные получены на популяции лиц старшей возрастной группы. Исходя из вышеизложенного, представляет интерес ранее выявление когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста до появления выраженных клинических признаков.

Целью исследования явилось определение роли возраста и длительности артериальной гипертензии в развитии когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью II стадии.

Обследовано 102 больных гипертонической болезнью II стадии без сопутствующих заболеваний, средний возраст которых составил $49,84 \pm 0,83$ лет. Продолжительность заболевания - $8,78 \pm 0,60$ лет. Пациенты по возрасту и длительности заболевания разделены на 3 группы. Для изучения когнитивных нарушений применяли ряд нейропсихологических тестов.

Анализ данных теста MoCA у обследованных пациентов выявил тенденцию к снижению показателей когнитивных функций с возрастом: у пациентов I группы (<45 лет) когнитивных нарушений не выявлено, достоверное снижение результатов теста MoCA на 6,1% в сравнении с пациентами I группы отмечается в III группе (56 лет и старше).

Индексы теста MoCA в III группе пациентов (продолжительность АГ более 10 лет) достоверно ниже в сравнении с пациентами I и II групп (длительность заболевания до 5 лет и 5-10 лет) на 9,9% и 4,9%, соответственно.

В результате исследования установлено, что с увеличением длительности заболевания и возраста трудоспособных больных гипертонической болезнью II стадии отмечается достоверное нарастание когнитивных нарушений, диагностика которых на ранней стадии заболевания является мерой профилактики деменции в будущем.

რეზიუმე

კოგნიტიური ფუნქციების ცვლილებების დახასიათება ჰიპერტონიით ავადმყოფებში

¹ლ. გერასიმენკო, ²ე. სიდი, ³ვ. ლიჩკო

¹უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, კარდიოლოგიის კათედრა; ²გადაუდებელ მდგომარეობათა მედიცინის კათედრა; ³სუმის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნეიროქირურგიის და ნევროლოგიის კათედრა, უკრაინა

კოგნიტიური ფუნქციების დაქვეითება წარმოადგენს თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას. ხანდაზმულ პირებში კოგნიტიური ფუნქციების დაქვეითება და მისი რისკ-ფაქტორების კვლევის საკითხები თითქმის ამომწურავად არის წარმოდგენილი. სადღეისოდ განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს კოგნი-

ტიური დარღვევების გამოვლენის და მკურანალობის საკითხების შესწავლა შრომისუნარიან პირებში ჰიპერტონული დაავადებით ჯერ კიდევ კლინიკური ნიშნების გამოძიებად.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ავადმყოფის ასაკის და ჰიპერტენზიის ხანძლივობის ზემოქმედების განსაზღვრა შრომისუნარის მქონე II სტადის ჰიპერტენზიით დაავადებულ პირებზე.

გამოკვლეულია 102 II სტადიით ჰიპერტონული დაავადებით პირი, სხვა თანმხლები დაავადების გარეშე. მათი საშუალო ასაკი შეადგენდა $49,84 \pm 0,83$ წ., დაავადების ხანგრძლივობა - $8,78 \pm 0,60$ წ. პაციენტები ასაკისა და დაავადების ხანძლივობის გათვალისწინებით გაყოფილი იყო 3 ჯგუფად. კოგნიტიური დარღვევების შესწავლისათვის გამოყენებული იყო ნეიროფსიქოლოგიური ტესტები.

MoCA ტესტის მონაცემების ანალიზმა გამოავლინა კოგნიტიური ფუნქციის მანევრებლების პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება ავად-

მყოფის ასაკთან: I ჯგუფის პაციენტებს კოგნიტიური დარღვევები არ აღმოაჩნდა. MoCA ტესტით მიღებული მანევრებლების დაქვეითება აღინიშნა 56 წლის პაციენტთა ჯგუფში შედარებით 45 წლის ასაკის პაციენტებთან.

MoCA ტესტის ინდექსი ავადმყოფებში არტერიული დაავადებით 10 წელი და მეტი ხანძლივობით გაცილებით უფრო მაღალი იყო, შედარებით ავადმყოფებთან 5-დან 10 წლამდე ხანძლივობით (9,9%-ით და 4,9%-ით, შესაბამისად).

ჩატარებული კვლევის შედეგების გათვალისწინებით, ავტორების მიერ დადგენილია, რომ II სტადიის ჰიპერტონული დაავადებით შრომისუნარიანი პირების ასაკი და დაავადების ხანგრძლივობა იწვევს კოგნიტიური დარღვევების სარწმუნო მატებას. დაავადების ადრეულ სტადიაზე კოგნიტიური დარღვევების დროული დიაგნოსტიკა უზრუნველყოფს მომავალში დემენციის პროფილაქტიკას.

АНАЛИЗ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Ахаева А.С., Жупенова Д.Е., Кенжетаева Т.А., Кысабекова А.Б., Джабаева С.Е.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстана

Внебольничная пневмония у детей является наиболее актуальным инфекционным заболеванием в связи с высокой распространенностью среди детской популяции в развивающихся и развитых странах [1,4]. Высокий удельный вес в структуре заболеваемости у детей всех возрастных групп, осложненное течение опережает актуальность изучения клинических и диагностических аспектов внебольничной пневмонии [2,5,11]. Несмотря на совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики, прогресс медицинской науки в разработке инновационных технологий по сей день выраженных тенденций к снижению уровня заболеваемости и смертности детей в результате заболеваний бронхолегочной системы не определяется. Актуальным остается подход к оптимизации комплекса мероприятий в диагностике внебольничной пневмонии в детском возрасте. Разработанные подходы должны основываться на верифицированных данных объективного исследования. На современном этапе латентное течение пневмонии у детей, особенно на ранних этапах заболевания, определяет ее позднюю диагностику,

предполагает развитие осложнений. По мере совершенствования способов диагностики различных видов факторов, способствующих развитию воспалительного процесса в системе органов дыхания у детей все более актуальной и необходимой становится задача выяснения динамики количественного содержания цитокинов. В настоящее время растет интерес к изучению цитокинового профиля у детей. Ряд исследований свидетельствуют о том, что цитокины регулируют выраженность и продолжительность воспалительного процесса [3,6,9,10]. В связи с этим, изучение возможности определения уровня провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6 (Interleukin 6, IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) определит их практическую значимость для оценки прогнозирования течения внебольничной пневмонии у детей.

Целью исследования явился анализ изменений показателей провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) в сыворотке крови и моче при внебольничной пневмонии у детей.

Материал и методы. В проспективном когортном исследовании обследовано 90 детей с внебольничной пневмонией в возрасте от 5 до 14 лет, проходивших курс лечения в респираторном отделении Детской больницы г. Караганды, из них девочки составили 47% (ДИ 95% 31,51%- 56,33%) и мальчики 53% (ДИ 95% 34,91% - 59,88%). Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых детей. Верификация диагноза пневмонии осуществлялась на основании стандартов диагностики и лечения пневмонии у детей (МКБ 10, J2-18). В процессе обследования дети были разделены в зависимости от степени тяжести на три группы: I, II, III. Пациенты и здоровые дети были включены в исследование на основании информированного согласия. Критериями включения в исследование являлись: дети в возрасте от 7-14 лет с верифицированным диагнозом внебольничной пневмонии, добровольное участие родителей детей с оформлением информированного согласия, исключение риска нанесения вреда физического, психологического, социального и экономического. IL-6 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови

(Интерлейкин 6 -ИФА-БЕСТ) (0-250 пг/мл). TNF- α определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей –альфа в сыворотке крови (альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ) (0-300 пг/мл). Различия количественных признаков (концентраций цитокинов) проводилось в случаях ненормального распределения с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал статистически значимые различия в содержании IL-6 в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии у детей. Уровень IL-6 оказался в 3 раза выше у детей III группы в сравнении со показателями I группы.

При этом статистически значимые различия получены при сравнительном анализе уровня IL-6 у детей всех 3 групп с показателями контрольной группы (0,17 пг/мл). Статистически значимые различия получены при сравнении значений IL-6 в группах больных детей в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии ($p < 0,05$), таблица 1.

Таблица 1. Содержание IL-6 в сыворотке крови и моче в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии у детей (пг/мл)

Степень тяжести пневмонии	I (n=30) Me (Q25;Q75)	p	II (n=30) Me (Q25;Q75)	p	III (n=30) Me (Q25;Q75)	p	К (n=20) Me (Q25;Q75)
IL-6 в сыворотке крови	1,80 (1,38;2,36)	$p_{к-I} < 0,05^*$	2,37 (3,95;3,22)	$p_{к-II} < 0,05^*$ $p_{I-II} < 0,05^*$	6,16 (5,14;6,90)	$p_{к-III} < 0,05^*$ $p_{I-III} < 0,05^*$ $p_{II-III} < 0,05^*$	0,17 (0,11;0,81)
IL-6 в моче	1,47 (1,38;1,93)	$p_{к-I} > 0,05$	1,62 (2,37;2,00)	$p_{к-II} < 0,05^*$ $p_{I-II} > 0,05$	4,43 (3,28;6,23)	$p_{к-III} < 0,05^*$ $p_{I-III} < 0,05^*$ $p_{II-III} < 0,05^*$	0,86 (0,44;1,51)

примечание: p_I – уровень значимости, где I- группы сравнения
* - достоверность различий в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

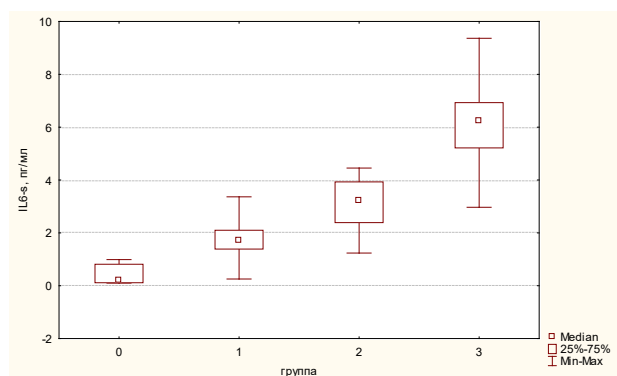


Рис. 1. Показатели IL-6 в сыворотке крови у больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести

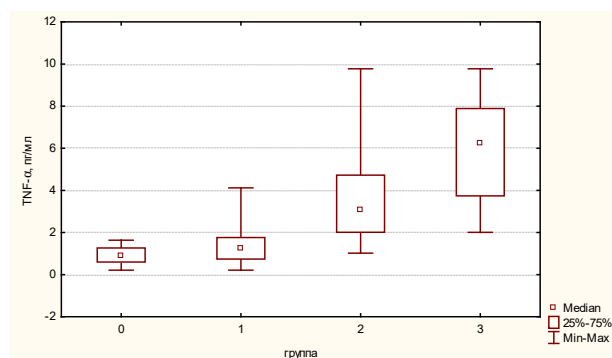


Рис. 2. Показатели TNF- α в моче у больных с внебольничной пневмонией различной степени тяжести

Таблица 2. Содержание TNF-α в сыворотке крови и моче в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии у детей (пг/мл)

Степень тяжести пневмонии	I (n=30) Ме (Q25;Q75)	p	II (n=30) Ме (Q25;Q75)	p	III (n=30) Ме (Q25;Q75)	p	К (n=20) Ме (Q25;Q75)
TNF-α в сыворотке крови	1,23 (0,52;1,82)	$p_{к-I} > 0,05$	1,44 (2,20;1,69)	$p_{к-II} < 0,05*$ $p_{I-II} > 0,05$	5,53 (3,69;6,62)	$p_{к-III} < 0,05*$ $p_{I-III} < 0,05*$ $p_{II-III} < 0,05*$	0,97 (0,40;1,25)
TNF-α в моче	1,29 (0,74;2,20)	$p_{к-I} > 0,05$	2,00 (4,54;3,00)	$p_{к-II} < 0,05*$ $p_{I-II} < 0,05*$	6,13 (3,85;7,88)	$p_{к-III} < 0,05*$ $p_{I-III} < 0,05*$ $p_{II-III} < 0,05*$	0,89 (0,44;1,51)

примечание: p_i – уровень значимости, где I – группы сравнения
* – достоверность различий в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

Статистически значимые различия получены при сравнении данных II и III групп детей ($p < 0,05$), рис. 1. Изменений Анализ показателей уровня IL-6 в моче выявил аналогичные тенденции изменений в сыворотке крови.

Анализ показателей у детей I группы имел статистически значимые различия в сравнении с данными III группы ($p < 0,05$). Уровень показателя IL-6 в моче у детей с внебольничной пневмонией III группы (4,43 пг/мл) оказался более выраженным в сравнении с данными I и II и контрольной групп ($p < 0,05$).

Анализ показателей TNF-α в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией показал наличие статистически значимых различий в сравнении с показателями в группах в зависимости от степени тяжести течения внебольничной пневмонии: TNF-α у детей I группы составил 1,23 пг/мл, в III группе - в 4,5 раза больше, т.е. и составил 5,53 пг/мл, а у детей контрольной группы - 0,97 ($p < 0,05$). Таким образом, у детей обследуемых групп выявлены статистически значимые различия в показателях TNF-α в сыворотке крови (таблица 2).

В зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии выраженность достоверности возрастала в сравнении с уровнем маркеров воспаления у детей контрольной группы. Следует отметить недостаточно выраженную значимость различий при сравнении данных уровня показателей TNF-α у детей I и II групп. Сравнимые показатели TNF-α в моче имели статистически значимые различия в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии у детей II и III обследуемых групп в сравнении контрольной группой. У детей III группы в сравнении с данными I и II групп определялись более выраженные различия в моче, чем в сыворотке крови (рис. 2).

Анализ полученных данных изучения цитокинов

у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от степени тяжести патологического процесса показал достоверно высокий уровень IL-6, TNF-α в сыворотке крови у детей с тяжелой степенью тяжести заболевания в сравнении с детьми с легкой и средней степенью.

Выводы. Анализ результатов исследования выявил, что по мере усугубления тяжести течения патологического процесса изменяются титры провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче у детей с внебольничной пневмонией. Данное положение позволяет сделать вывод о том, что степень тяжести внебольничной пневмонии коррелирует с уровнем титра цитокинов (IL-6, TNF-α), что следует использовать как критерий диагностики тяжести и определения тактики лечебных мероприятий. Однонаправленные тенденции изменений показателей титров цитокинов в сыворотке крови и моче позволяют использовать количественный титр противовоспалительных цитокинов в моче для оценки состояния организма как неинвазивного подхода для определения степени тяжести у детей с внебольничной пневмонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardinale F., Cappiello A., Mastrototaro M., Pignatelli M., Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. Early Human Development, Volume 89, Supplement 3, October 2013;49-S52.
2. Cevey-Macherel M., Galetto-Lacour A., Gervais A., Siegrist C.A., Bille J., Bescher-Ninet B., Kaiser L., Krahenbuhl J.D., Gehri M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. Eur J Pediatr 2009; 12:1429-36.
3. El Gazzar II, Fathy H.M., Gheita T.A., Nour El-Din A.M., Rasheed E.A., Bassyouni R.H., Kenawy S.A. Tumor necrosis factor-α -308 A/G gene polymorphism in children with juvenile idiopathic arthritis: relation to disease activity, damage, and functional status. Clin Rheumatol. 2017; pp.1-7.

4. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I., Lawn J.E. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385: 430–440.
5. Qin. Q., Shen K.L. Community-acquired Pneumonia and its Complications. *Indian J Pediatr.* 2015; 82 (8): 745–751.
6. Rubini A. Interleukin-6 and lung inflammation: evidence for a causative role in inducing respiratory system resistance increments. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(5):315–321.
7. Sheu J.N, Chen M.C, Chen S.M, Chen S.L, Chiou S.Y, Lue K.H. Relationship between serum and urine interleukin-6 elevations and renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(2):133-137.
8. Sheu J.N., Chen S.M., Meng M.H., Lue K.H. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(10):885-890.
9. Takayuki H., Etsuro N., Shunsuke Kanno. et al. The utility of biomarkers in differentiating bacterial from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: Difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2014;10:616-620.
10. Wolf J., Rose-John S., Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014;70(1):11–20.
11. Xu X.F., Li X.J., Liu J.L., Wu L., Chen Z.M. Serum cytokine profile contributes to discriminating *M. pneumoniae* pneumonia in children. *Cytokine* 2016;86:73-78.
12. Zhu G., Zhu J., Song L., Cai W., Wang J. Combined use of biomarkers for distinguishing between bacterial and viral etiologies in pediatric lower respiratory tract infections. *Infect. Dis.* 2015;47: 289–293.
13. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление.* 2009. Т. 8, №1. 10-17
14. Скосарев И.А., Кенжетаетаева Т.А., Ахаева А.С., Жупенова Д.Е., Айтмукушева Г.С. Роль железодефицитной анемии при острой пневмонии у детей раннего возраста. *Медицина и экология. Специальный выпуск.* 2015; 335-336.

SUMMARY

PECULIARITIES OF THE ANALYSIS OF THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

**Akhaeyva A., Zhupenova D., Kenzhetaeva T.,
Kysabekova A., Dzhabaeva S.**

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

The high specific gravity in the structure of morbidity in children of all age groups, complicated course, determines the urgency of studying the clinical and diagnostic aspects of community-acquired pneumonia. In recent years, interest has been growing in the study of the child's cytokine status. A number of studies indicate that cytokines regulate the severity and duration of the inflammatory process. In this regard, the study of the possibility of determining the level of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α) is of great practical importance for assessing the prognosis of community-acquired pneumonia in children. In a prospective cohort study, 90 children with community-acquired pneumonia aged between 5 and 14 years were treated under treatment in the department respiratory of the Children's Hospital in Karaganda, of

which 47% were girls (95% CI 31.51% - 56.33%) and boys 53% (CI 95% 34.91% - 59.88%). The control group included 20 healthy children. Analysis of the results of the study revealed an increase in the content of proinflammatory cytokines in the blood serum and urine on children with community-acquired pneumonia depending on the severity of the course. At the same time, the equivalence of the cytokine trends in serum and urine determines the possibility of noninvasive detection of cytokines, both for characterizing the inflammatory response of the organism as such and for predicting the development of community-acquired pneumonia, which is especially valuable in pediatric practice.

Keywords: proinflammatory cytokines, community-acquired pneumonia, children, IL-6, TNF- α .

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Ахаева А.С., Жупенова Д.Е., Кенжетаетаева Т.А., Кысабекова А.Б., Джабаева С.Е.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Высокий удельный вес в структуре заболеваемости внебольничной пневмонией детей всех возрастных групп и осложненное течение определяют актуальность исследования ее клинических и диагностических

аспектов. На сегодняшний день особое внимание уделяется изучению цитокинового профиля, так как предполагается, что цитокины регулируют выраженность и продолжительность воспалительного процесса.

Целью исследования явился анализ изменений показателей провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) в сыворотке крови и моче при внебольничной пневмонии у детей.

В проспективном когортном исследовании обследованы 90 детей с внебольничной пневмонией в возрасте от 5 до 14 лет, проходивших курс лечения в респираторном отделении Детской больницы г. Караганды, из них девочки составили 47% (ДИ 95% 31,51-56,33%) и мальчики 53% (ДИ 95% 34,91-59,88%). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей.

Анализ результатов исследования выявил, что по мере усугубления тяжести течения патологического процесса изменяются титры провоспалитель-

ных цитокинов в сыворотке крови и моче у детей с внебольничной пневмонией. Данное положение позволяет сделать вывод о том, что степень тяжести внебольничной пневмонии коррелирует с уровнем титра цитокинов (IL-6, TNF- α), что следует использовать как критерий диагностики тяжести и определения тактики лечебных мероприятий. Однонаправленные тенденции изменений показателей титров цитокинов в сыворотке крови и моче позволяют использовать количественный титр провоспалительных цитокинов в моче для оценки состояния организма как неинвазивного подхода для определения степени тяжести у детей с внебольничной пневмонией.

რეზიუმე

პროანთებითი ციტოკინების დონის ანალიზის თავისებურებანი არაჰოსპიტალური პნევმონიის დროს ბავშვებში

ა. ახავეა, დ. ჟუპენოვა, თ. კენჭეტაევა, ა. კისაბეკოვა, ს. ჯაბაევა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

არაჰოსპიტალური პნევმონიით ავადობის სტრუქტურაში ყველა ასაკობრივი ჯგუფის ბავშვის მაღალი ხვედრითი წილი და დაავადების გართულებული მიმდინარეობა განსაზღვრავს მისი კლინიკური და სადიაგნოსტიკო ასპექტების კვლევის აქტუალობას. სადღეისოდ, ანთებითი პროცესის გამომხატვის ხარისხისა და ხანგრძლივობის ციტოკინური რეგულაციის გათვალისწინებით, ციტოკინური პროფილის შესწავლას განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პროანთებითი ციტოკინების (IL-6, TNF- α) მაჩვენებლების ცვლილებების ანალიზი სისხლის შრატსა და შარდში არაჰოსპიტალური პნევმონიის დროს ბავშვებში.

პროსპექტულ კოჰორტულ კვლევაში გამოკვლეულია 5-14 წლის ასაკის 90 ბავშვი არაჰოსპიტალური პნევმონიით, რომელთაც გაიარეს მკურნალობის კურსი ყარაგანდის ბავშვთა საავადმყოფოს რესპირაციულ განყოფილებაში, მათ შორის გოგონა - 47%, ვაჟი - 53%. საკონტროლო

ჯგუფი შეადგინა 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა ბავშვმა.

კვლევის შედეგების ანალიზით გამოვლინდა, რომ არაჰოსპიტალური პნევმონიის დროს ბავშვებში პათოლოგიური პროცესის სიმძიმის ზრდასთან ერთად სისხლის შრატსა და შარდში იცვლება პროანთებითი ციტოკინების ტიტრი. აქედან კი გამომდინარეობს, რომ არაჰოსპიტალური პნევმონიის სიმძიმის ხარისხი კორელირებს პროანთებითი ციტოკინების (IL-6, TNF- α) ტიტრის დონესთან, რაც შეიძლება გამოყენებულ იქნას სადიაგნოსტიკო და სამკურნალო ღონისძიებების ტაქტიკის განმსაზღვრელ მარკერად. სისხლსა და შარდში ციტოკინების ტიტრის ცვლილებების ერთგვაროვანი ტენდენცია იძლევა საშუალებას, რომ შარდში პროანთებითი ციტოკინების რაოდენობრივი ტიტრი გამოყენებულ იქნას დაავადების სიმძიმის განსაზღვრის არაინვაზიურ მეთოდად არაჰოსპიტალური პნევმონიის დროს ბავშვებში.

PREVALENCE OF DISEASES AMONG ADOLESCENT POPULATION IN DNEPROPETROVSK REGION (UKRAINE), CORRELATED WITH DRINKING WATER QUALITY DETERIORATION

Hryhorenko L., Shchudro S., Shevchenko A., Rublevska N., Zaitsev V.

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

In Ukraine 72.3% of water supply systems do not comply with sanitary norms due to a lack of sanitary protection zones, 17.4 % of water supply systems lack of necessary treatment facilities and 18.2% do not have disinfecting facilities [4]. In some regions 30-70% of pipes are worn out [14]. Many rural water systems lack treatment and disinfecting facilities [19]. Only a quarter of rural areas have a centralized water supply [20]. The rest of population use decentralized water sources such as wells [23]. In 2013, 12.6% of drinking water samples from the centralized system did not comply with sanitary requirements due to sanitary and chemical indicators; 4.1% of samples were unsatisfactory due to bacteriological indicators [26]. For decentralized water samples, these percentages were 31.9% and 20.6%, respectively [29].

The purpose of our research was to study dynamics prevalence of diseases among children' population in the separate rural tacsons of Dnepropetrovsk region; to carry out correlation analysis between some indicators of drinking water quality and prevalence of diseases.

Material and methods. Research indicators of prevalence of diseases was carried out in the 6 types of tacsons of Dnipropetrovsk region (Ukraine) during 2008 – 2013 years. We carried out correlation analysis between some indicators of drinking water quality from centralized (totally 38 260 indicators) and decentralized water sources (totally 24586 indicators) with indicators of prevalence of diseases among children population (totally 522720 indicators). Descriptive statistics including mean and standard deviation was calculated for quantitative variables. Beyond descriptive statistics, correlation analyses were used to examine the association between knowledge, attitudes and practices and each of the background characteristics. A p-value <0.05 was considered as statistically significant. Statistical processing

was carried out with the use of package STATISTICA 6.1 (serial number AGAR 909E415822FA).

Results and their discussion. Most widespread in the 1 tacson among children population were diseases of respiratory organs (54.94%), digestion organs (6.49%), skin and hypoderm (4.11%), endocrine system (3.20%), blood and hematopoiesis organs (2.92%), nervous system (2.71%), anemia (2.88%). It had been shown that the lowest level I class of diseases was observed among children population in the 3 tacson (269.13 ± 11.94) ‰ ($p < 0.05$), with negative growth rates both in the rural districts (- 45.4 %) and in the region (- 55.8 %) (Fig. 1).

The greatest level prevalence I class of diseases was observed in 2 tacson (696.72 ± 69.81) ‰, with positive growth rates: on the districts (+41.3%) and in the region (+14.4%). Thus, prevalence of all class of diseases exceeded an average district indicator: in 2 tacson (on 1.41 times); in 4 tacson (on 1.02 times); in 5 tacson (on 1.17 times); an average regional indicator was increased in 2 tacson (on 1.14 times). Prevalence of oncological diseases in dynamics during 2008 - 2013 years was characterized by a reliable decline by the tacsons of Dnipropetrovsk region: from (43.09 ± 5.38) in the 1 tacson to (39.30 ± 3.16) cases on 10 000 children population ($p < 0.05$). However, the greatest level of prevalence II class of diseases was observed in 3 tacson: (69.40 ± 3.42) ‰ ($p < 0.001$), with positive growth rates on the districts (+62.1%), and in the region (+16.5%). The greatest increase prevalence of the blood and hematopoietic organs diseases takes place among children population in 2 tacson: on the districts (+10.0%), and in the region (+33.1%); in 5 tacson: on the districts (+7.1%), in the region (+29.6%); in 6 tacson: on the districts (+15.8%), in the region (+42.7%). Prevalence of anemia in all tacsons of the region was the following: 2.88% - in the 1 tacson;

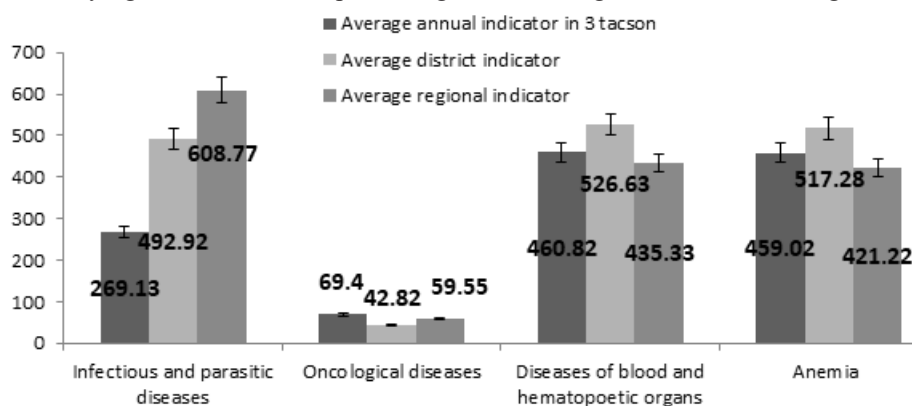


Fig. 1. Prevalence of diseases (I, II, III classes) among children population at the age up to 14 y.o. in the 3 tacson of Dnepropetrovsk region during 2008 - 2013 years

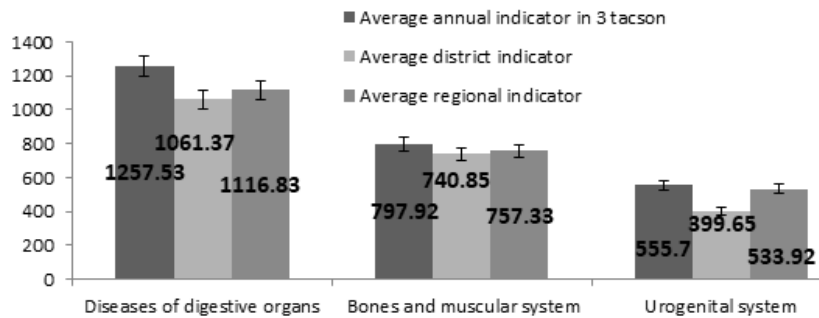


Fig. 2. Prevalence of diseases (XI, XIII, XIV) classes among children population at the age up to 14 y.o. in the 3 tacson of Dnepropetrovsk region during 2008-2013 years

3.77% - in 2 tacson; 2.66 % - in 3 tacson; 2.61% - in 4 tacson; 3.59% - in 5 tacson; 4.51% - in 6 tacson.

For the bones and muscular system diseases was characterized a positive growth rates in the next tacsons: in 2 tacson – (from +22.8 to+20.1)% on the districts and in the region; in 3 tacson: (from +7.7 to +5.4)%; in 4 tacson: (from +22.2 to+9.6)%. It should be noted, that the most expressed increase for prevalence of urogenital system diseases was observed among the peasants in 1 - 3 tacsons, the less expressed increase this class of diseases was in 4 - 6 tacsons. The higher prevalence XIV class of diseases was revealed for children in 3 tacson: $(555.70 \pm 16.46)\%_{00}$ ($p < 0.001$), with a positive growth rates both on the districts and in the region: from +39.0 to +4.1 % (Fig. 2).

Analysis of a cross-correlation connection has been showed, that on a prevalence of infectious and parasitic diseases among the children up to 14 y.o. was influenced salt composition of drinking water from decentralized sources: in 1–2 tacsons – dry residue, chlorides, sulfates ($r=0.87$, $p < 0.001$); in 4 tacson – general inflexibility, dry residue, chlorides, sulfates, calcium, magnesium ($r=0.73-0.89$, $p < 0.001$); in 5 – 6 tacsons – general inflexibility ($r=0.82$, $p < 0.001$). The high significant cross-correlation connection was characterized between prevalence of anemia at the children with content of Mg, Fe ($r=0.76$, $p < 0.001$). In 2 tacson prevalence of blood and hematopoetic organs diseases ($r=0.87$, $p < 0.001$) and anemia ($r=0.95$, $p < 0.001$) were

strongly correlated with content of Ca, Mg, Fe. In 2 - 6 rural tacsons prevalence of endocrine diseases at the children was correlated with all indicators of salt composition of water, except Ca, Mg, Fe in 2 tacson ($r=0.87 - 0.95$, $p < 0.001$); in 3 tacson – with general inflexibility and Fe ($r=0.71$, $p < 0.001$), in 5–6 tacsons – with Fe ($r=0.87 - 0.95$, $p < 0.001$). In water of the 1 tacson prevalence of these diseases correlated only with a dry residue ($r=0.74$, $p < 0.001$).

In 3–6 tacsons was revealed a high significant cross-correlation connection between prevalence of blood and hematopoetic organs diseases ($r=0.87$, $p < 0.001$) and anemia ($r=0.95$, $p < 0.001$) among 14 y.o. peasants – with content of iron in the drinking water. Prevalence of congenital anomalies of blood circulation system was correlated with iron in water of the 6 tacson ($r=0.74$, $p < 0.001$). Prevalence of oncological diseases at the children up to 14 y.o. was strongly correlated with all indicators of

salt composition in 5–6 tacsons, except content of iron ($r=0.76-0.81$, $p < 0.001$). Primary, prevalence of anemia among rural children in 1 tacson was strongly correlated with all inorganic components of drinking water: Zn, Cu, Mn, F, Al, nitrogen ammonia, nitrites, except pH, nitrates, oxidability ($r=0.76$, $p < 0.001$); in the 2, 4, 5 tacsons – with all these inorganic components ($r=0.74-0.95$, $p < 0.001$). Similar trend was observed for the prevalence of blood and hematopoetic organs diseases among children in the 2, 4, 5, 6 tacsons ($r=0.87$, $p < 0.001$). Finally, prevalence of endocrine system diseases was correlated with pH in the 3 tacson ($r=0.71$, $p < 0.001$); prevalence I class of diseases was correlated with pH, nitrates, oxidability in 4 tacson ($r=0.74 - 0.89$, $p < 0.001$) and in 5 tacson ($r=0.70 - 0.83$, $p < 0.001$). Congenital anomalies of blood circulation system were correlated with Zn, Cu, Mn, F, Al, nitrogen ammonia, nitrites in the 6 tacson ($r=0.74$, $p < 0.001$).

Nitrate concentration above the recommended value of 10 mg/L is dangerous to pregnant women and poses a serious health threat to infants less than three to six months of age because of its ability to cause methaemoglobinaemia or blue baby syndrome in which blood loses its ability to carry sufficient oxygen [7,12,13]. Malomo et al [21] reported nitrate concentrations up to 124 mg/L and nitrite up to 1.2 mg/L in shallow groundwater near pollution source in southwest Nigeria. These concentrations were unusually high. The common concentrations are a little above 10 mg/L for NO_3^- and 0.06 mg/L for NO_2^- as reported by previous investigators [2,18]. Nitrate is one of the most widespread chemical contaminants in aquifers around the world [25]. Results from several epidemiologic studies have suggested an association between prenatal exposure to nitrates in drinking water and birth defects in offspring, including neural tube defects (NTDs) [5,9,10], central nervous system defects overall [1], oral cleft defects [10], musculoskeletal defects [22], and congenital heart defects [8]. In these studies, was noteworthy that previous associations observed between birth defects and nitrates in drinking water were often observed at levels below the current allowable maximum contaminant level for nitrate (10 mg/L as nitrate-nitrogen or 45 mg/L as total nitrate) set by the U.S. Environmental Protection Agency [24]. Results from this large population-based case-control study suggest that prenatal nitrate intake from drinking water is associ-

ated with NTDs, oral cleft defects, and limb deficiencies in offspring [6]. Most of the hand-dug well water samples in the vicinities of pollution source and those in the residential areas contained Pb, Cd, and coliform levels above the WHO limits. The high coliform index, increased metal levels and organic loads of the water samples were indices of pollution from seepages and run offs of the polluted environment where these wells were located [3].

In our research work was found out, that congenital anomalies of the blood system correlated with nitrogen ammonia and nitrites in combination with heavy metals (Zn, Cu, Mn, F, Al) in the 6 rural tacson. The given fact is correlated with numerous literature reviews [6–12] on the one hand. On the other hand, we firstly revealed that combine action of chemical substances in water should caused different diseases at the children population. The most typical correlation links were occurred between Fe and diseases of blood and hematopoetic organs; or presence in water (Ca+Mg+Fe) – was correlated with anemia. In the given case Ca and Mg in the normal concentrations could caused toxic action of Fe, which carried out to anemia. Such action is called additive or combine action.

In our opinion, different combinations of salt composition of well water (dry residue+chlorides+sulfates, or general inflexibility+dry residue+chlorides+sulfates +Ca+Mg) correlated with prevalence of infectious and parasitic diseases. Similar trend was shown at work [3], but authors did not take into account a combine action of chemical substances in water. The given study focused on the separate action of biological factor – a high coliform index, and separate action of chemical factor – high level of heavy metals and organic compounds in water samples.

In the work [28] was found that lack of chlorine and presence of *E. coli* in samples drawn from outside (flame-sterilized) taps, were associated with reports of gastrointestinal illness (GII), consistent with a smaller pilot study. In a cross-sectional survey in Russia, Egorov et al. [11] found that decreases in chlorine residuals in the distribution system were associated with increased self-report of GII. Researchers documented associations between reported low water pressure and GII in an analysis of data from a case-control study in Europe [17]. It was found no association between GII and turbidity, consistent with one previous study that did not identify an association between treated water turbidity and GII captured in emergency department visits in urban Atlanta [27]. In our study, we determined association between general inflexibility in 3 tacson and dry residue in 1 tacson with I class of diseases. We did not found correlation between water turbidity, chlorine, low water pressure and GII, which was correlated with the following works [11,17,27,28].

In our point of view, it should be explained that public bodies in the rural tacsons did not used chlorination of water in wells. As a result, chlorine is absent, level of turbidity is normal. According to the results of our research, we found out that in the majority of rural settlements – from 1 to 6 tacsons – different combinations of salt composition carried

out. It could be explained by the local geological structure of the soil composition, which having a great influence to the chemical and mineral composition of wells water.

On the other hand, high risk of oncological diseases was associated with high level of chlorine, which is typical for open water sources. In our study, our research was focused on the rural settlements. Majority of water sources in the rural tacsons of Dnepropetrovsk region, which covered both systems of water supply, as well as centralized and decentralized, were represented by underground water sources – wells.

In our previous publications [15,16] was proved, that in the decentralized water supply sources all tacsons, except 6 tacson, had an unfavorable self-purification processes and incompleteness of nitrification activity. Therefore the average annual indicators in the water samples, carried out in 1–5 tacsons, increased in dynamics by the nitrogen ammonia: from (0.24 ± 0.05) to (0.43 ± 0.20) mg/dm³, i.e. in 2.0 times, in comparison with content of nitrates: (5.95 ± 0.06) to (14.72 ± 5.57) mg/dm³, which increased in 2.5 times ($p < 0.001$). Unfavorable nitrification activity in the decentralized drinking water sources in all tacsons of Dnipropetrovsk region, except 6 tacson, in 2008–2014 years was shown incompleteness of the self-purification water in the rural settlements, causing primary morbidity among peasants as well as the blood and blood – forming organs, methemoglobinemia among infants due to a consumption of water from wells.

We recommended collective installations of drinking water purifiers, primarily in the medical-preventive and children's educational institutions in all rural tacsons of Dnipropetrovsk region.

The numerous literature reviews demonstrated correlation between nitrates in drinking water and congenital anomalies, such as birth defects in offspring, including neural tube defects [5, 9, 10], central nervous system defects overall [1], oral cleft defects [10], musculoskeletal defects [22], and congenital heart defects. In our study was proved correlation between combine action of nitrogen ammonia, nitrites and heavy metals (Zn, Cu, Mn, F, Al) in the 6 rural tacson with congenital anomalies of the blood system. In the majority of rural tacsons in Dnepropetrovsk region was shown correlation between prevalence of infectious and parasitic diseases and different combinations of salt composition in wells water: dry residue + chlorides + sulfates, general inflexibility + dry residue + chlorides + sulfates + Ca + Mg. In our opinion, it could be explained by geochemical composition of underground water sources in the different types of soil – from 1 to 6 rural tacsons.

Firstly in Ukraine, we proved that the most typical association had been occurred between high level of Fe – diseases of the blood and hematopoetic organs, and anemia. It was found out that combine action of Ca + Mg + Fe having a great influence to the cases of anemia among the children population in Dnepropetrovsk region. For another nosological unit was characterized combine action of pH + nitrates + oxidability in the 4, 5 tacsons with prevalence

I class of diseases ($r=0.74-0.89$, $p<0.001$). In some rural tacsons, for example, pH having a strong correlation link with diseases of endocrine system ($r=0.71$, $p<0.001$). Prevalence of oncological diseases at the children, living in the 5–6 rural tacsons, was strongly correlated with all chemical indicators of salt composition of drinking water, except Fe ($r=0.76-0.81$, $p < 0.001$).

Conclusions. It was found out, that the first places by the prevalence I class of diseases was revealed at the children, up to 14 y.o., living in the 2 tacson (4.57 %), 5 tacson (3.79 %), 4 tacson (3.77 %); for the II class – in the territory of 3 (0.40 %), 5 (0.34 %), 1 tacsons (0.31 %); for the III class – in the 6 (4.58 %), 2 (3.80 %), and 5 tacsons (3.70 %); for anemia - in the 6 (4.51 %), 2 (3.77 %) and 5 tacsons (3.59 %).

Statistically significant cross-correlation connection was demonstrated for some indicators of water quality in the decentralized sources (Zn, Cu, Mn, pH, F, Al, nitrogen ammonia, nitrites, nitrates, oxidability) and prevalence among 14 y.o. children of oncological diseases, blood and hematopoietic organs and urogenital system diseases, anemia, congenital anomalies of blood circulation system ($p<0.001$).

Recommendations. The results of the conducted researches allowed scientifically to ground complex approach from making healthy the basic sources of the centralized water-supply of rural population; to form the complex of measures, directed on the necessity of near-term introduction system of monitoring indexes of health at the rural population, with application of estimation non-carcinogenic risks; to outline an immediate necessity from using additionally treated bottled water in the rural tacsons of Dnepropetrovsk region, which does not have an access to quality drinking water. Priority directions of prophylactic measures are recommended on the improvement quality of drinkable tap water by the equipment of collective settings from additionally treated bottled water, in the first turn, in the hospitals, child's educational establishments in the rural districts of Dnepropetrovsk region. In 2015 year the majority of collective settings from water purification of drinking-water were located in the hospitals and child's educational establishments in the 1 tacson: 14 settings in Kryvorozskyi district with a power (111 – 749.3) $m^3/year$, 7 settings in Novomoskovskyi district (154.4–585) $m^3/year$; in the 3 tacson: 9 settings – in the Dnepropetrovsk district (152.5 – 419.2) $m^3/year$.

REFERENCES

1. Arbuckle TE, Sherman GJ, Corey PN, Walters D, Lo B. Water nitrates and CNS birth defects: a population-based case-control study. *Arch Environ Health*. 2008;43(2):162–167.
2. Asubiojo OI, Nkono NA, Ogunsua AO, Oluwole AF, Wardi NI, Akanle OA, Spyrou NM. Trace elements in drinking and groundwater samples in southern Nigeria. *The Science of the Total Environment*. 2007;208:1–8.
3. Badmus BS, Odewande AA, Ojelabi EA, Oyedele

T. Leachate contamination effect on groundwater exploration. *African Journal of Environmental Studies*. 2001;2(1):38–41.

4. Bernik N. Human resources of the health system. *Vashe zdorov'e* 2013; 23: 950.
5. Brender JD, Kelley KE, Werler MM, Langlois PH, Suarez L, Canfield MA. Prevalence and patterns of nitrosatable drug use among U.S. women during early pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011a;91(4): 258–264.
6. Brender JD, Olive JM, Felkner M, Suarez L, Marckwardt W, Hendricks KA. Dietary nitrites and nitrates, nitrosatable drugs, and neural tube defects. *Epidemiology*. 2004;15(3):330–336.
7. Burkart MR, Kolpin DW. Hydrologic and land – use factors associated with herbicides and nitrate in near-surface aquifers. *J. Environ. Qual*. 2003; 22: 646–656.
8. Cedergren MI, Selbing AJ, Lofman O, Kallen BA. Chlorination byproducts and nitrate in drinking water and risk for congenital cardiac defects. *Environ Res*. 2002;89(2):124–130.
9. Croen LA, Todoroff K, Shaw GM. Maternal exposure to nitrate from drinking water and diet and risk for neural tube defects. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):325–331.
10. Dorsch MM, Scragg RK, McMichael AJ, Baghurst PA, Dyer KF. Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 2014;119(4):473–486.
11. Egorov A, Ford T, Tereschenko A, Drizhd N, Segedevich I, et al. (2002) Deterioration of drinking water quality in the distribution system and gastrointestinal morbidity in a Russian city. *Int J Environ Health Res* 12: 221–233.
12. Fecham R, McGarry M, Mara D. *Water, Wastes and Health in Hot Climates*. Wiley and Sons; New York: 2006. 82.
13. Groen J, Schumann JB, Gernaer TW. The occurrence of high nitrate concentration in groundwater in villages in Northwestern burkinafaso. *J. Afri. Earth Sci*. 2008;7(7/8):999–1009.
14. Gruzeva T.S. Detecting and overcoming inequalities in health promotion. *Head Doctor* 2006; 12: 28 – 35.
15. Hryhorenko L.V. Drinking water quality influence to the peasants' morbidity in the Ukrainian settlements (by the results of sociological survey and correlation analyses) / L.V. Hryhorenko // *International Journal of Statistics and Actuarial Science*. – № 1(2). – New York: Research Publishing Group, 2017. – P. 46 – 54.
16. Hryhorenko L.V. Nitrification activity of water sources in Dnipropetrovsk (Ukraine) / L.V. Hryhorenko // *Atmospheric and Oceanic Sciences*. – Vol. 2, № 2. – New York: Research Publishing Group, 2017. – P. 45 – 50.
17. Hunter PR, Chalmers RM, Hughes S, Syed Q (2005) Self-reported diarrhea in a control group: a strong association with reporting of low-pressure events in tap water. *Clin Infect Dis* 40: 32–34.
18. Ikem A, Osibanjo O, Sridhar MKC, Sobande A. Evaluation of groundwater quality characteristics near two waste sites in Ibadan and Lagos, Nigeria. *Water, Air and Soil Pollution*. 2002;140(1–4):307–333.

19. Kiselyev E.M. et al. Urgent problems of health insurance development in Ukraine. *Railway Transport Medicine in Ukraine* 2014; 1:74 – 78.
20. Kryachkov L.B., Bechke I.P., Boyko O.O. Household budget surveys as a means of assessing the demand for medical services. *J Social Hygiene and Health Care Organization in Ukraine* 2010; 1: 90 – 92.
21. Malomo S, Okufarasin VA, Olorunnio MA, Omode AA. Groundwater chemistry of weathered zone aquifers of an area underlain by basement complex rocks. *J. of African earth Sciences*. 2010;11:357–371.
22. Mensinga TT, Speijers GJ, Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol Rev*. 2003;22(1):41–51.
23. Ministry of Health and Ukrainian Institute for Strategic Research. Implementation experience of the intersectoral programme «Health of the Nation» for 2002 – 2011. Kyiv, Ministry of Health.
24. National Primary Drinking Water Regulations. Maximum Contaminant Levels. 40CFR141. 2010. Available: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg>
25. Spalding RF, Exner ME. Occurrence of nitrate in groundwater - a review. *J Environ Qual*. 2013;22(3):392–402.
26. State Statistics Committee of Ukraine. Household expenditure and resources. Self – reported population health and accessibility of different kinds of health care. 2012. Kyiv, State Statistics Committee of Ukraine.
27. Tinker SC, Moe CL, Klein M, Flanders WD, Uber J, et al. (2010) Drinking water turbidity and emergency department visits for gastrointestinal illness in Atlanta, 1993–2004. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20: 19–28.
28. Wedgworth JC, Brown J. (2013) Limited Access to Safe Drinking Water and Sanitation in Alabama's Black Belt: A Cross-Sectional Case Study. *Water Quality, Exposure and Health* 5: 69–74.
29. Yaskal L.M. The development of care for children with special needs in Ukraine. *Research Notes: Sociological Studies* 2000; 18: 56 – 61.

SUMMARY

PREVALENCE OF DISEASES AMONG ADOLESCENT POPULATION IN DNEPROPETROVSK REGION (UKRAINE), CORRELATED WITH DRINKING WATER QUALITY DETERIORATION

Hryhorenko L., Shchudro S., Shevchenko A., Rublevska N., Zaitsev V.

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Purpose of research was to study dynamics prevalence of diseases among children' population in the separate rural tacsons of Dnepropetrovsk region; to carry out correlation analysis between some indicators of drinking water quality

and prevalence of diseases. Research indicators of prevalence of diseases was carried out in the 6 types of tacsons of Dnipropetrovsk region (Ukraine) during 2008 – 2013 years (totally 522720 indicators). It was proved that (I, II, III, XI, XIII, XIV) classes of diseases takes the first place by the prevalence of diseases in the majority of rural tacsons. Correlation between higher salt content of the potable water taking from decentralized sources and content of some heavy metals (Zn, Cu, Mn) and some substances (pH, F, Al, nitrogen ammonia, nitrites, nitrates, oxidability) and the prevalence of diseases among children: tumors ($r=0.87$); diseases of blood and hematopoietic organs ($r=0.74-0.95$); anemia ($r=0.79-0.87$); diseases of genitourinary system ($r=0.79-0.82$); congenital anomalies ($r=0.87$), including circulatory system ($r=0.74-0.95$) was revealed in the separate tacsons of Dnepropetrovsk region ($p<0.001$).

Keywords: rural tacsons; prevalence of diseases, classes of diseases; sources of water supply; potable water.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ (УКРАИНЕ), КОРРЕЛИРУЮЩАЯ С УХУДШЕНИЕМ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

Григоренко Л.В., Щудро С.А., Шевченко А.А., Рублевская Н.И., Зайцев В.В.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр, Украина

Цель исследования – изучение динамики распространённости заболеваний среди детского населения сельских таксонов области и корреляционный анализ показателей качества питьевой воды с некоторыми показателями распространённости болезней. Изучено общее количество (522720 показателей) распространённости болезней среди детей в 6 типах таксонов Днепропетровской области (Украина) за 2008-2013 гг. Доказано, что болезни I, II, III, XI, XIII, XIV классов являются приоритетными по распространённости в большинстве сельских таксонов. Показана корреляционная связь между повышенным соевым составом питьевой воды из децентрализованных источников, содержанием отдельных тяжёлых металлов (Zn, Cu, Mn) и некоторыми веществами (pH, F, Al, азот аммиака, нитриты, нитраты, окисляемость) с распространённостью среди детей новообразований ($r=0,87$); болезней крови и органов кроветворения ($r=0,74-0,95$); анемии ($r=0,79-0,87$); болезней мочеполовой системы ($r=0,79-0,82$); врожденных аномалий ($r=0,87$), в том числе системы кровообращения ($r=0,74-0,95$) в некоторых таксонах Днепропетровской области ($p<0,001$).

რეზიუმე

ავადობის გავრცელებადობა, სასმელი წყლის ხარისხის გაუარესებასთან კორელაციაში დნეპროპეტროვსკის ოლქის (უკრაინა) ბავშვთა მოსახლეობაში

ლ. გრიგორენკო, ს. შხუდრო, ა. შევჩენკო,
ნ. რუბლევსკაია, ვ. ზაიცევი

სახელმწიფო დაწესებულება “დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია”, დნეპრი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დაავადებათა გავრცელების დინამიკის შეფასება დნეპროპეტროვსკის ოლქის სოფლის ტაქსონების ბავშვთა მოსახლეობაში და სასმელი წყლის ხარისხის მაჩვენებლების კორელაციური ანალიზი დაავადებათა გავრცელების ზოგიერთ მაჩვენებელთან. დნეპროპეტროვსკის ოლქის 6

ტიპის ტაქსონებში შესწავლილია ბავშვებში დაავადებათა გავრცელების საერთო რაოდენობა (522720 მაჩვენებელი) 2008-2013 წლებში. დადგენილია, რომ I, II, III, XI, XIII, XIV კლასების დაავადებები, გავრცელების თვალსაზრისით, პრიორიტეტულია სოფლის ტაქსონების უმეტესობაში. დნეპროპეტროვსკის ოლქის ზოგიერთ ტაქსონში ნაჩვენებია კორელაციური კავშირი დეცენტრალიზებული წყაროებიდან მიღებულ სასმელ წყალში მარილების შემცველობის მომატებას, ცალკეული მძიმე ლითონის (Zn, Cu, Mn) და ზოგიერთი ნივთიერების (pH, F, Al, ამიაკის აზოტი, ნიტრიტები, ნიტრატები, ჟანგურობა) შემცველობასა და ბავშვებში ახალწარმონაქმნების ($r=0,87$), სისხლისა და სისხლმბადი ორგანოების დაავადებების ($r=0,74-0,95$), ანემიების ($r=0,79-0,87$), შარდსასქესო სისტემის დაავადებების ($r=0,79-0,82$), თანდაყოლილი ანომალიების ($r=0,87$), მათ შორის – სისხლის მიმოქცევის სისტემის ანომალიების ($r=0,74-0,95$) გავრცელებას შორის ($p<0,001$).

ПРОБЛЕМЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И СОЛИДАРНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ НА УРОВНЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

Утеулиев Е.С., Аменов А.И., Асен А.А., Сактапов А.К., Искакова Н.Н., Аманжолова У.Ш.

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

Современная практика здравоохранения диктует необходимость совершенствования государственной политики в области охраны здоровья детского населения. Дети - это наши инвестиции в общество будущего. От их здоровья и того, каким образом мы обеспечиваем их рост и развитие, включая период отрочества и до достижения ими зрелого возраста, зависит уровень благосостояния и стабильности в последующие десятилетия (WHO, 2005-2015). Двадцатый век внес существенный вклад в исследование и разработку новой этики в отношении ребенка, признав его в качестве самостоятельного субъекта прав и выделив его особый социальный статус.

Ребенок рассматривается как личность со своими законными интересами и правами, которые государство и общество, мир взрослых должны поддерживать и реализовывать в приоритетном порядке. Во Всемирной декларации прав человека (1948 г.) Организация Объединенных Наций провозгласила, что дети имеют права на особую защиту и помощь, дети должны быть полностью подготовлены к самостоятельной жизни в обществе и воспитаны в духе идеалов, провозглашенных в Уставе ООН (Конвенция о правах ребенка, ст. 24 одобрена Генеральной Ассамблеей ООН 20 ноября 1989 г.) [2].

В современных условиях динамичного развития общества и предъявляемых требований к качеству оказываемых услуг, совершенствование системы охраны здоровья детей является стратегической задачей государства [7]. В обеспечении охраны здоровья детей приоритетной задачей является вакцинопрофилактика. Это стратегическое направление профилактической медицины как во всем мире, так и в Казахстане. Вакцинация доказала свою безопасность, свидетельством чего является тот факт, что Казахстан в 1993 году зарегистрирован свободной зоной от полиомиелита. Передача полиомиелита, намеченного для глобальной ликвидации, остановлена во всех странах, кроме двух - Афганистан и Пакистан.

По оценкам, иммунизация позволяет ежегодно предотвращать от 2 до 3 миллионов случаев смерти от дифтерии, столбняка, коклюша и кори. Однако при улучшении глобального охвата иммунизацией можно предотвратить еще 1,5 миллиона смертных случаев. На протяжении последних лет глобальный охват вакцинацией — доля детей в мире, получающих рекомендуемые вакцины — держится на одном уровне.

В 2015 г. около 86% (116 миллионов) детей грудного возраста в мире получили три дозы вакцины АКДС, защитившие их от инфекционных заболеваний, причина-

ющих большие страдания, приводящих к инвалидности или смерти. К 2015 г. в 126 странах был обеспечен, по меньшей мере, 90-процентный охват АКДС [3,4].

В последние годы успешно разработана и внедрена к применению вакцина против *Haemophilus influenzae* Nib в 191 стране. Глобальный охват тремя дозами этой вакцины оценивается на уровне 52%. В США охват оценивается на уровне 90%, в то время как в регионах для стран Западной части Тихого океана и Юго-Восточной Азии он составляет лишь 25% и 56%, соответственно [5,8].

На сегодняшний день вакцина против гепатита В для детей грудного возраста проводится на общенациональном уровне в 185 странах мира. Глобальный охват тремя дозами вакцины против гепатита В оценивается на уровне 83%, а в регионе для стран Западной части Тихого океана достигает 90%.

Кроме того, 85% детей получают 1 дозу противокоревой вакцины до своего второго дня рождения, 160 стран включили вторую дозу в качестве составной части программы регулярной иммунизации и 61% детей получают 2 дозы противокоревой вакцины в рамках национальных программ иммунизации [9]. Вакцина против краснухи была введена на общенациональном уровне в 147 странах, и охват этой вакциной достиг 46%.

В результате иммунизации против столбняка защищено 83% новорожденных детей. Столбняк матерей и новорожденных остается проблемой общественного здравоохранения в 19 странах, преимущественно, Африки и Азии [9].

В 2015 г. Стратегическая консультативная группа экспертов (СКГЭ) определила 5 факторов для достижения результатов в обеспечении охвата иммунизацией [8]:

- качество и использование данных;
- участие местных сообществ;
- улучшенный доступ к службам иммунизации для маргинализированных и перемещенных групп населения;
- прочные системы здравоохранения;
- доступ к вакцинам везде и всегда.

В глобальных масштабах 19,4 миллиона детей грудного возраста не были охвачены такими услугами регулярной иммунизации, как вакцина АКДС. Более 60% этих детей проживают в 10 нижеприведенных странах: Анголе, Демократической Республике Конго, Индии, Индонезии, Ираке, Нигерии, Пакистане, Украине, Филиппинах и Эфиопии [4].

Глобальный план действий в отношении вакцин (ГПДВ) был утвержден 194 государствами-членами Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2012 года для претворения в жизнь концепции Десятилетия вакцин за счет обеспечения всеобщего доступа к иммунизации. Задачей ГПДВ является улучшение здоровья благодаря распространению к 2020 году и в последующий период всесторонних преимуществ от иммунизации на всех людей, независимо от того, где они родились, кто они такие и где живут [5].

В Государственной программе развития здраво-

охранения Республики Казахстан «Денсаулык» на 2016 - 2019 гг. ставится задача полной ликвидации или элиминации по некоторым вакциноуправляемым инфекционным заболеваниям [6].

Стратегия вакцинопрофилактики в РК [6] направлена на:

- доступность;
- бесплатность;
- эффективность иммунизации;
- безопасность иммунизации;
- введение новых вакцин, в т.ч. комбинированных;
- подготовка медицинских кадров;
- работа с населением;
- подготовка нормативно-правовых актов.

Согласно Постановлению Правительства Республики Казахстан от 30 декабря 2009 года за № 2295 (с изменениями и дополнениями от 29.06.2010 г.) утвержден перечень заболеваний, против которых проводятся профилактические прививки:

- проведение иммунизации и связанных с ней мероприятий в условиях разнообразных систем социальных ценностей, демографических и экономических изменений и появляющихся болезней;
- придание иммунизации роли решающего фактора дальнейшего укрепления системы здравоохранения и важнейшего элемента деятельности, направленной на достижение целей в области развития, сформулированных в Декларации тысячелетия;
- повышение эффективности использования вакцин для укрепления здоровья и безопасности в мире;
- гарантирование равного доступа всех людей к необходимым им вакцинам путем укрепления солидарности мирового сообщества.

Проведенный мета-анализ показывает преимущества вакцинации, высокую эффективность в предупреждении инфекционных заболеваний, однако тем временем на современном этапе развития проблемным вопросом вакцинации является тенденция к увеличению количества родительских отказов. Исследования в этом направлении носили «фрагментарный» характер и были направлены в основном на изучение побочных действий и осложнений в результате вакцинопрофилактики [1]. Не подвергнуты глубокому анализу причины увеличения отказа от иммунизации и вакцинации со стороны родителей, а тем временем, дети раннего возраста в связи с высоким риском заболеваемости и смертности были и остаются целевой группой населения, которая особо нуждается в вакцинации.

Цель исследования - изучить причины неполного охвата иммунизацией и разработать рекомендации по привлечению к иммунизации детей до 6 лет.

Задачи исследования:

- Определить уровень охвата иммунизацией детей до 6 лет.
- Изучить причины отказа родителей от иммунизации.
- Разработать рекомендации по повышению охвата

иммунизацией в целях нераспространения вакциноуправляемых инфекционных заболеваний среди детей до 6 лет.

Материал и методы. В происходящих в стране изменениях в системе здравоохранения, связанных с его развитием и реформированием, особую значимость приобретают научные исследования, результаты которых позволяют оптимизировать эти процессы, что требует строгого подхода к определению методологии и выбору адекватных для решения тех или иных задач методов исследования.

Социологическое исследование проведено в 2 этапа – основное (анкетирование) и по отчетным данным городской поликлиники г. Алматы за 2013-2015 гг. В рамках основного исследования проанкетировано 372 респондента.

При сборе материалов и формировании групп респондентов соблюдены принципы случайности выборки, ее качественной и количественной репрезентативности.

С особой тщательностью определен объем выборки. При этом исходили из положения, что объектом исследования является население в возрасте 18 лет и старше. Следовательно, при определении объема выборки были соблюдены пропорции численности населения с учетом намечаемого количества респондентов (372 анкеты). Для определения объема выборки использовали известную формулу (1):

$$n = (z/e)^2 p(100-p)$$

где: n – размер выборки, e – ошибка, z – количество средних квадратических отклонений, необходимых для достижения точности, p – процент респондентов, выбравших данный ответ. Z было выбрано 1,96 (что соответствует уровню ошибки $\alpha=0,05$).

В более привычном виде эта формула выглядит следующим образом (формула 2):

$$n = \frac{t^2 \times \sigma^2}{\Delta^2}$$

где: t = 1,96 (95-процентный доверительный интервал); σ – допустимая (принимаемая) величина среднеквадратического отклонения; Δ - допустимое (принимаемое) значение стандартной ошибки (не более 5%).

При обработке банка данных показателей, характеризующих состояние здоровья населения, применялись методы современной медицинской и математической статистики (группировка данных по полу, возрасту, построение таблиц и графиков, расчет абсолютных и относительных величин, структурных процентов, среднего арифметического значения и его стандартной ошибки, доверительных интервалов средних величин, коэффициента детерминации R^2 (формулы представлены ниже).

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{X})^2}{n}}$$

где: σ - стандартная ошибка, $\sum (x - \bar{X})^2$ - сумма разности квадратов между каждым показателем и средней арифметической величиной; n - объем выборки.

$$R^2 = \frac{\sum (y_{xi} - \bar{y})^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2}$$

где: R^2 - коэффициент детерминации показывает, какая доля изменений результата Y учтена в модели и обусловлена влиянием включенных факторов. Чем ближе R^2 к единице, тем выше качество модели.

$$T_{1,2} = \bar{X} \pm \frac{s_0}{\sqrt{n}} \cdot c_\gamma$$

где: $T_{1,2}$ – нижняя и верхняя граница доверительного интервала

\bar{X} – выборочное среднее арифметическое

s_0 – среднее квадратичное отклонение по выборке (несмещенное)

n – размер выборки

γ – доверительная вероятность.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS версия 19.0 на персональном компьютере Asus Intel Core i5 2,8 ГГц.

Результаты и их обсуждение. По отчетным данным за 2015 г. в поликлинике функционируют 23 участка врачей общей практики, 7 педиатрических участков и 12 терапевтических. На одном участке врачей общей практики (ВОП), в среднем, 2138, на терапевтическом участке - 2217, на педиатрическом участке – 1022 врача. Количество населения на некоторых участках превышает норматив, т.к. пациенты прикреплены по свободному выбору врача.

На начало 2015 г. общее количество обслуживаемого населения составило 86398 лиц, в том числе взрослых – 65939, детей – 17924, подростков - 2535.

На начало 2016 г. количество обслуживаемого населения составило 85483 лица, в том числе дети – 18405, из них дети 0-6 лет - 8344, подростков - 2412, взрослых – 64666 (рис. 1).

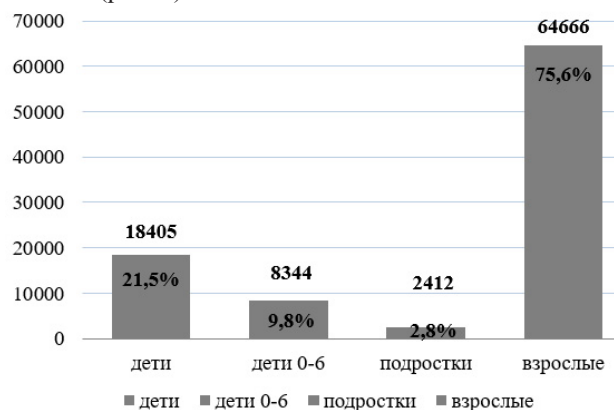


Рис. 1. Количество обслуживаемого городской поликлиникой населения за 2016 г.

Динамика показателей, характеризующих состояние здоровья населения, являющихся основными конечными результатами медико-социальных усилий системы здравоохранения в нашей поликлиники приводится ниже:

- Рождаемость (на 1000 населения) снизилась с 23,6% (2049 детей в 2014 г.) до 21,9% (1895 детей в 2015 г.)
- Естественный прирост населения снизился с 17,4% до 15,1%.
- Материнской смертности - нет.
- Младенческая смертность снизилась с 4,4% (6 случаев в 2014 г.) до 3,3% (5 случаев в 2015 г.).
- Перинатальная смертность повысилась с 5,0% (11 случаев в 2014 г.) до 6,3% (12 случаев в 2015 г.).
- Общая смертность повысилась с 6,2% (537 случаев в 2014 г.) до 6,8% (590 случаев в 2015 г.).

В процессе исследования для формирования базы по иммунопрофилактике собраны и проанализированы материалы по архивным данным для оценки иммунизации по форме №112 за период 2013-2015 гг. детей в возрасте до 6 лет из 23 участков ВОП и 3 участков педиатрии.

Проанализированы материалы по иммунизации с учетом архивных данных по формам №122 и №63 за период 2013-2015 гг. детей в возрасте до 6 лет с целью

выявления индикаторов по календарю прививок (гепатиты А и В, БЦЖ, полиомиелит, коклюш, дифтерия, столбняк, корь, краснуха, эпид. паратит).

Количество прикрепленных с рождения детей от 0 до 6 лет в 2013 году составило 7589, в 2014 году – 7933, в 2015 г. – 8076 детей. В таблице 1 представлены количественные данные распределения детей по полу и возрасту.

Как видно из таблицы 2, наблюдается тенденция увеличения от 1,08 раза до 1,28 раз количества детей, родители которых отказались от вакцинации, за период 2013-2015 годы г. Алматы. Основными причинами отказов от вакцинации являются боязнь осложнений после прививки (23,8%) и религиозные и философские взгляды (21,2%), убеждение, что нет риска заразиться инфекцией, против которой, проводится прививка (15,9%), прививка не защитит от болезни (14,3%), недоверие к официальной медицине (11,6%) родителей, уверенность в существова-

Таблица 1. Общая численность детей до 6 лет за 2013-2015 гг.

Категории	Общая численность детей до 6 лет за 2013 год			Общая численность детей до 6 лет за 2014 год			Общая численность детей до 6 лет за 2015 год		
	муж	жен	всего	муж	жен	всего	муж	жен	всего
до 1 года	522	523	1045	584	549	1133	590	584	1174
1 год	571	501	1072	569	548	1117	598	578	1176
2 года	518	520	1038	524	515	1039	524	515	1039
3 года	523	590	1113	539	620	1159	539	620	1159
4 года	562	548	1110	535	598	1133	578	598	1176
5 лет	560	542	1102	558	625	1183	558	625	1183
6 лет	513	596	1109	573	596	1169	573	596	1169

Таблица 2. Общее количество детей, родители которых отказались от вакцинации за 2013-2015 гг.

Причины отказов	Годы			Всего	%
	2013	2014	2015		
Общее количество детей родители, которых отказались от вакцинации	56	61	72	189	100%
Убеждение, что нет риска заразиться инфекцией против которой, проводится прививка	9	8	13	30	15,9%
Уверенность в том, что есть другие способы защиты от инфекций	5	5	4	14	7,4%
Мнение, что лучше переболеть	1	3	2	6	3,2%
Боязнь осложнений после прививки	13	17	15	45	23,8%
Недоверие к официальной медицине	6	7	9	22	11,6%
Религиозные и философские взгляды	12	11	17	40	21,2%
Прививка не защитит от болезни	9	8	10	27	14,3%
Другие причины	1	2	2	5	2,6%

нии других способов защиты от инфекций (7,4%), мнение, что лучше переболеть (3,2%) и другие причины (2,6%).

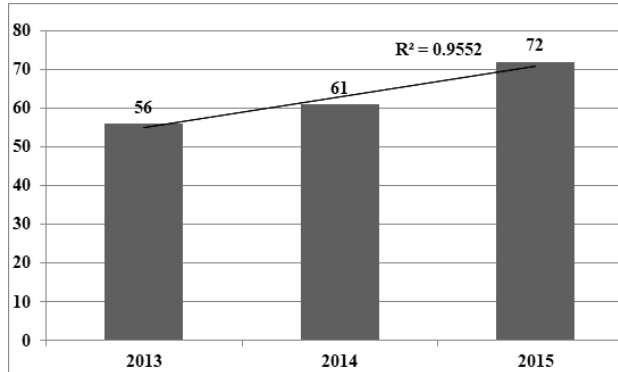


Рис. 2. Динамика отказов родителей от иммунизации детей за 2013-2015 гг.

Распределение респондентов по возрасту выглядит следующим образом: наибольший удельный вес приходится на возрастные группы от 18 до 39 лет (в среднем, 89,8%), в том числе родители в возрасте 18-29 лет составили $56,5 \pm 2,57\%$, это больше половины всех опрошенных, в возрасте 30-39 лет - $33,3 \pm 2,44\%$, на долю лиц старше 40 лет приходится, в среднем, $10,2 \pm 1,57\%$ опрошенных (таблица 3).

Группы респондентов характеризуются сравнительно однородным составом по уровню образования. Основная часть респондентов $59,7 \pm 2,54\%$ имеют высшее образование, среднее специальное образование - $16,1 \pm 1,91\%$, среднее - $12,9 \pm 1,74\%$ и неоконченное среднее образование - $11,3 \pm 1,64\%$ (таблица 4).

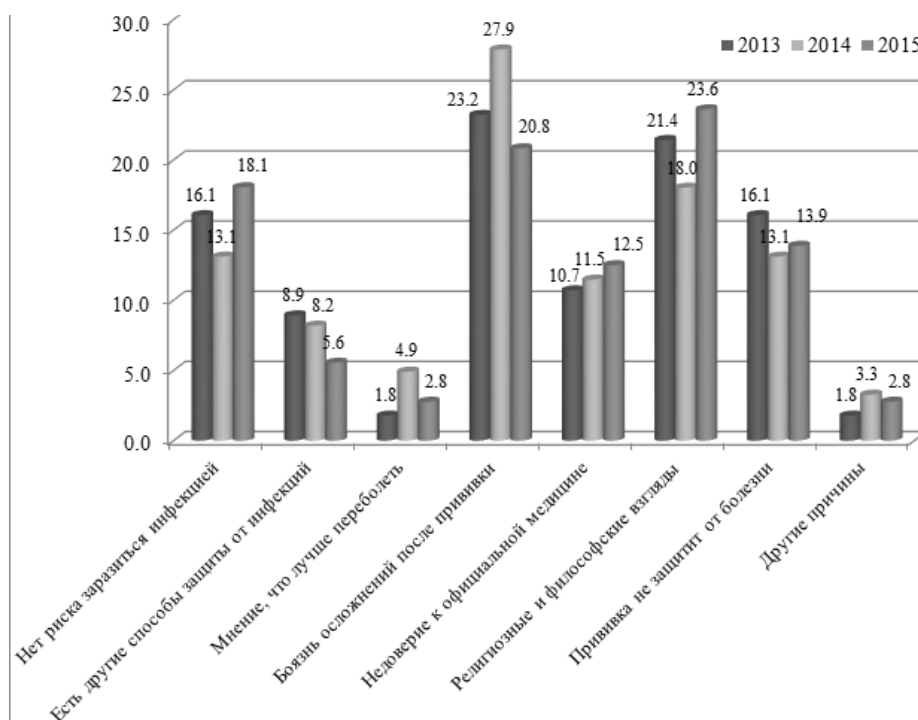


Рис. 3. Структура основных причин отказов от вакцинации за период 2013-2015 гг.

Таблица 3. Распределение респондентов по возрасту

Возраст	Абсолютное число	% к «всего», $X \pm \zeta X$
18-29	210	$56,5 \pm 2,57$
30-39	124	$33,3 \pm 2,44$
40-49	38	$10,2 \pm 1,57$
Всего	372	100

Таблица 4. Распределение респондентов по уровню образования

Образование	Абсолютное число	% к «всего», $X \pm \zeta X$
неоконченное среднее	42	$11,3 \pm 1,64$
среднее	48	$12,9 \pm 1,74$
среднее специальное	60	$16,1 \pm 1,91$
высшее	222	$59,7 \pm 2,54$
Всего	372	100

Таблица 5. Распределение респондентов по социальному статусу

Социальный статус	Абсолютное число	% к «всего», $\pm\sigma X$
рабочие	114	30,6 \pm 2,39
домохозяйки	162	43,5 \pm 2,57
госслужащие	36	9,7 \pm 1,53
предприниматели	36	9,7 \pm 1,53
другие	24	6,5 \pm 1,28
Всего	372	100

Таблица 6. Распределение мнения респондентов о необходимости вакцинации

Необходимость вакцинации	Абсолютное число	% от «всего», $X\pm\sigma X$	ДИ 95%
Да	253	68 \pm 2,42	63,16 \div 72,84
Нет	98	26,4 \pm 2,28	21,74 \div 30,86
затрудняюсь ответить	21	5,6 \pm 1,19	3,22 \div 7,98
Всего	372	100	100

Структура респондентов по социальному статусу (таблица 5) характеризуется следующими данными:

- удельный вес рабочих – 30,6 \pm 2,39%;
- домохозяйки - 43,5 \pm 2,57%;
- госслужащие и предприниматели – по 9,7 \pm 1,53%;
- другие - 6,5 \pm 1,28%.

Следовательно, анкетированием охвачены все основные социальные группы населения.

Чтобы определить источник информации о вакцинации в анкету включен вопрос: «Из какого источника информации Вы узнали о вакцинации» и предложены варианты ответов, такие как: от медработников, по телевидению, по радио, в газетах и журналах, в интернете и в других источниках. Каждый респондент выбирает один или несколько вариантов ответа. По результатам анкетирования выявлено, что для большинства опрошенных основным источником информации о вакцинации являются медработники (56,8%), второе место занимают интернет-ресурсы (19,3%), затем другие источники (7,8%), газеты и журналы (6,6%) и телевидение (5,8%), на последнем месте - радио (3,7%) (рис. 4).

Большая часть опрошенных - 68 \pm 2,42% утверждает, что вакцинация необходима, больше четверти опрошенных - 26,3 \pm 2,28% считают вакцинацию необязательной, 5,6 \pm 1,19% затрудняются ответить на данный вопрос (таблица 6).

Половина опрошенных респондентов считает проведение вакцинации безопасной - 50 \pm 2,59%, небезопасной считают - 29 \pm 2,35%, а 21 \pm 2,11% опрошенных затрудняются ответить на данный вопрос (таблица 7).

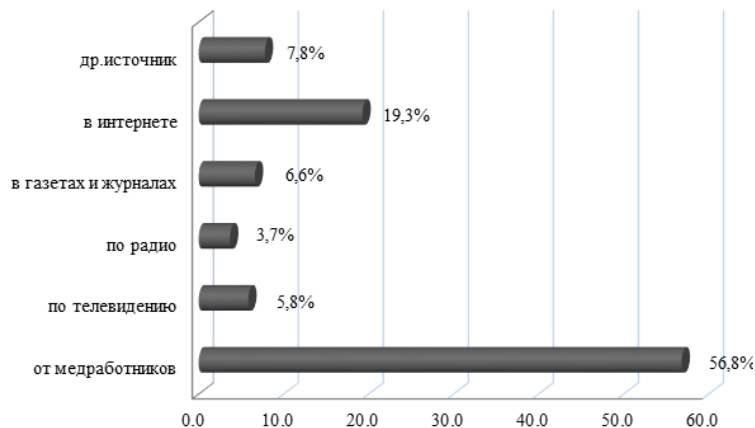


Рис. 4. Источники информации о вакцинации

Таблица 7. Безопасна ли вакцинация?

Безопасна ли вакцинация?	Абсолютное число	% от «всего», $X\pm\sigma X$	ДИ 95%
да	186	50 \pm 2,59	44,82 \div 55,18
нет	108	29 \pm 2,35	24,3 \div 33,7
затрудняюсь ответить	78	21 \pm 2,11	16,78 \div 25,22
Всего	372	100	100

Таблица 8. Соотношение возраста респондента с мнением о безопасности вакцинации

Возраст	Безопасна ли Вакцинация						Всего
	да		нет		затрудняюсь ответить		
	абс	%	абс.	%	абс.	%	
18-29	90	42,9	62	29,5	58	27,6	210
30-39	71	57,3	37	29,8	16	12,9	124
40-49	25	65,8	9	23,7	4	10,5	38
Всего	186	50,0	108	29,0	78	21,0	372

Таблица 9. Оценка доверия к медперсоналу по вопросу проведения вакцинации

Доверяете ли Вы медперсоналу	Абсолютное число	% от «всего», X±сХ	ДИ 95%
да	180	48,4±2,59	43,22÷53,58
нет	137	36,8±2,5	31,8÷41,8
затрудняюсь ответить	55	14,8±1,84	11,12÷18,48
Всего	372	100	100

Таблица 10. Уведомляет ли Вас медработник о побочных реакциях

Уведомляет ли Вас медработник о побочных реакциях	Абсолютное число	% от «всего», X±сХ	ДИ 95%
да	282	75,8±2,22	71,36÷80,24
нет	66	17,7±1,98	13,74÷21,66
затрудняюсь ответить	24	6,5±1,28	3,94÷9,06
Всего	372	100	100

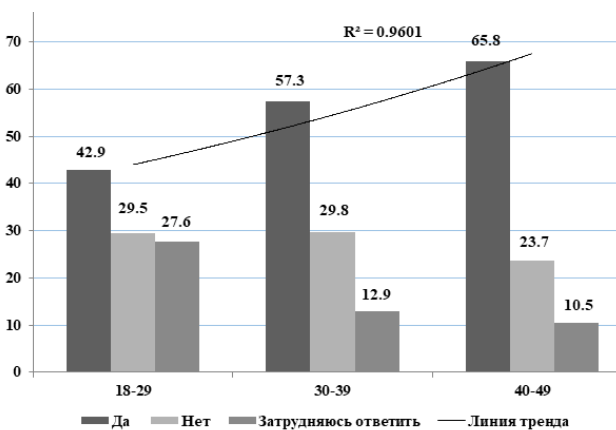


Рис. 5. Соотношение возраста респондента с мнением о безопасности вакцинации

Среди проанкетированного населения, медперсонал вызывает доверие при проведении вакцинации у 48,4±2,59%, 36,8±2,5% респондентов не доверяют медработникам, 14,8±1,84% затрудняются ответить (таблица 9).

Одним из основных источников информации о вакцинации являются медработники. В связи с этим респондентам был задан вопрос: уведомляют ли медработники родителей о побочных и отрицательных эффектах вакцинации. Значительная часть опрошенных (75,8±2,22%) утверждает, что медработники заранее

уведомляют их о побочных эффектах, 17,7±1,98% опрошенных не предупреждались заранее медработниками, 6,5±1,28% затрудняются ответить на этот вопрос (таблица 10).

Таким образом на основании проведенного исследования следует заключить:

1. С 2013 по 2015 гг. общее количество детей, родители которых отказались от вакцинации составило 189. Основными причинами отказа от вакцинации являются: боязнь осложнений после прививки - 23,8%, религиозные и философские взгляды – 21,2%, убеждение, что нет риска заразиться инфекцией против которой, проводится прививка – 15,9%. При сравнении данных за 2013-2015 гг. Отмечается тенденция увеличения отказов от иммунопрофилактики.

2. По результатам анкетирования выявлено, что у 48,4±2,59% опрошенных медперсонал вызывает доверие, 36,8±2,5% респондентов не скрывают свое недоверие по отношению медработникам. 68±2,42% опрошенных считают вакцинацию необходимой и половина респондентов - 50±2,59%, считают ее безопасной.

3. Необходимо усилить санитарную грамотность населения через средства массовой информации, создавая видеоролики и предоставляя материал в виде буклетов флаеров о пользе и значимости иммунопрофилактики и ее роли в предупреждении множества инфекционных заболеваний, особенно у детей в возрасте до 6 лет. Усилить подготовку медицинских работников по во-

просам развития коммуникативных навыков убеждения о необходимости и важности прививок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абагуров А.Е., Агафонова Е.А., Седунова О.В. Значение медико-социальных факторов в формировании отношения родителей к иммунопрофилактике // Здоровье ребенка. - 2013. - № 7. - С. 37-42.
2. Алексеев А.Н. Новые аспекты эпидемиологии клещевого энцефалита // Медицинская паразитология и паразитарные болезни 1990 - №5 - С. 3740.
3. Бородулина Е. А., Амосова Е.А., Бородулин Б.Е., Галилей М.В. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России // Вопросы современной педиатрии 2010 - том 9/ № 1 - С. 62-70.
4. Ботвиньева В.В., Галицкая М.Г., Родионова Т.В., Ткаченко Н.Е., Намазова-Баранова Л.С. Современные организацион-

- ные и методические принципы вакцинации детей против гепатита В // Педиатрическая фармакология 2015 - том 8 - С. 6-12.
5. Десятилетие вакцин - Глобальный план действий в отношении вакцин на 2011–2020 гг.
6. Постановление Правительства Республики Казахстан от 16 марта 2016 года № 143 Об утверждении Плана мероприятий по реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016 - 2019 гг.
7. Тьесова-Бердалина Р.А., Мырзагулова Ж.У. Оптимизация диспансеризации детского населения по вакцинации с использованием информационных технологии // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей 2016. - №2 - С.48-53.
8. Финансирование иммунизации // Базовое руководство для пропагандистов, политиков и руководителей программ. Институт «results for development»: 2017.
9. Центр СМИ Всемирная организация здравоохранения//Охват иммунизацией/ Информационный бюллетень март 2017 года

SUMMARY

PROBLEMS OF IMMUNIZATION AND SHARED RESPONSIBILITY AT THE LEVEL OF PRIMARY HEALTHCARE

Uteuliyev Y., Amenov A., Asen A., Saktapov A., Iskakova N., Amanzholova U.

Kazakhstan's Medical University "KSPH", Almaty, Kazakhstan

In this article, the authors consider ways to solve problematic issues related to the organization and conduct of immunization among the population in order to prevent vaccine-preventable infectious diseases.

An in-depth analysis of the progress of vaccine prevention has been conducted and the results achieved in the world in recent years are reflected. At the same time, the authors identified problematic issues related to the successful implementation of further work on the prevention of vaccine-preventable infectious diseases.

By analyzing the reporting data of the medical

organization in Almaty and questioning the parents, a poorly organized level for ensuring sanitary literacy was revealed, as well as beliefs by medical workers about the benefits of vaccination. During the analysis of the presented materials, the author managed to highlight the main problems at the present stage of the development of immunization.

Keywords: Immunization, shared responsibility, vaccine, sanitary literacy, infectious disease, vaccination, children, refusal.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И СОЛИДАРНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ НА УРОВНЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

Утеулиев Е.С., Аменов А.И., Асен А.А., Сактапов А.К., Искакова Н.Н., Аманжолова У.Ш.

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

В данной статье авторами рассмотрены пути решения проблемных вопросов связанных с организацией и проведением иммунопрофилактики среди населения в целях предупреждения вакциноуправляемых инфекционных заболеваний. Проведен глубокий анализ об успехах вакцинопрофилактики и отражены результаты достигнутые в мире за последние годы. Авторами определены проблемные вопросы связанные с успешной реализацией дальнейшей работы по предупреждению вакциноуправ-

ляемых инфекционных заболеваний. Путем анализа отчетных данных медицинской организации г.Алматы и анкетирования родителей выявлены недостаточно организованный уровень по обеспечению санитарной грамотности, а также убеждений медицинскими работниками о пользе прививок. В процессе анализа представленных материалов авторам удалось осветить основные проблемы на современном этапе развития иммунопрофилактики.

რეზიუმე

იმუნოპროფილაქტიკისა და სოლიდარული პასუხისმგებლობის პრობლემები
პირველადი სამედიცინო-სანიტარული დახმარების დონეზე

ე.უტეულიევი, ა. ამენოვი, ა. ასენი, ა. საკტაოვი, ნ. ისაკაოვი, უ. ამანულოვა

ყაზახეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი “საზოგადოებრივი ჯანდაცვის
უმაღლესი სკოლა”, ალმატი, ყაზახეთი

სტატიაში ავტორების მიერ განხილულია მოსახლეობაში ვაქცინადამოკიდებული ინფექციური დაავადებების პრევენციის მიზნით იმუნოპროფილაქტიკის ორგანიზებისა და ჩატარების პრობლემების გადაჭრის გზები.

ჩატარებულია ვაქცინოპროფილაქტიკის წარმატების ღრმა ანალიზი და ასახულია მსოფლიოში სადღეისოდ მიღწეული შედეგები. ამასთან, ავტორების მიერ გასახვრულია ვაქცინადამოკიდებული ინფექციური დაავადებების პრევენციისკენ მიმართული მომავალი სამუშაოების წარმატებული რეალიზების პრობლემური საკითხები.

ქ. ალმატის სამედიცინო ორგანიზაციის საანგარიშო მონაცემების ანალიზის და მშობლების ანკეტირების გზით გამოვლენილია სანიტარული განათლების ორგანიზების, ასევე, აცრების სარგებლიანობის შესახებ მედიცინის მუშაკების ცოდნის არასაკმარისი დონე. ავტორებმა, მათ მიერ ჩატარებული ანალიზის საფუძველზე, გააშუქეს იმუნოპროფილაქტიკის განვითარების ძირითადი პრობლემები თანამედროვე ეტაპზე.

CHARACTERISTICS OF WEST SYNDROME IN GEORGIA, PRELIMINARY RESULTS OF THE PROSPECTIVE STUDY

^{1,2}Kvernadze A., ^{1,2}Tatishvili N., ¹Kipiani T., ³Lomidze G.

¹M. Iashvili Children Central Hospital; ²David Tvildiani Medical University;
³Institute of Neurology and Neuropsychology, Tbilisi, Georgia

Infantile spasms is an age-specific devastating epileptic encephalopathy of early infancy, which is characterized by the combination of distinctive unique seizure type, which is accompanied by specific electroencephalographic pattern known as hypsarrhythmia and delay or arrest of psychomotor development [23,24]. When all 3 components are present this condition is called West syndrome. Any feature of this classical triad may be missing [9].

In most cases, they resolve by the age of three. West syndrome is age-dependent at onset, but doesn't reliably vanish [1]. The proportion of infants with West syndrome varies from 1,6 to 4,3 per 10 000 live births and tends to be higher in prevalence cohorts as well as studies that included children via tertiary referral centers [4,11,12,19]. West syndrome has become a paradigmatic model of an epileptic syndrome causing neurological deterioration (epileptic encephalopathy) and the object of a number of studies aimed at understanding the complex relationships between an epileptic disorder and neurodevelopment [9].

In 2001 in the frame of revised proposal ILAE considered spasms as a self-limited seizure type, and West syndrome as an epileptic encephalopathy, “a condition in which the epileptiform abnormalities themselves are believed to contribute to the progressive disturbance in

cerebral function” [4].

Despite of such a huge interest and plenty of researches around West syndrome there still are too many questions that need to be addressed: The phenomenon of spontaneous remission of infantile spasms is among them [12]. There were 28% seizure-free patients with infantile spasms at the end of 1 year after start of treatment. Another study has confirmed possibility of spontaneous remission and disappearance of hypsarrhythmia [11]. The mechanism of spontaneous remission is unknown; however investigating this interesting phenomenon could have significant influence over future infantile spasm treatment direction [15].

Evolution of infantile spasms and associated factors are matter of great interest. Another question is whether infantile spasms and hypsarrhythmia are a form of status epilepticus.

The optimum treatment for infantile spasms has yet to be proven with confidence. However, some useful conclusions can be drawn from current evidence [10]. The major options for treatment of IS include hormonal therapy, mainly corticotropin (ACTH), and antiepileptic medication. The exception are the cases of Tuberous Sclerosis, where the first choice drug is Vigabatrin. Pyridoxine is often used as first line therapy for IS in Japan, although there are no

randomized controlled trials of this agent as treatment for IS. First choice treatment of IS is hormonal therapy, though the mechanism of action isn't known [6].

Brief duration (usually 1 to 2 seconds), occurrence in clusters or batches, high frequency of spasms during the clusters and high frequency of clusters during the day are the features also contributing to the fact that this is an unusual epilepsy [10].

The subject hasn't been thoroughly investigated in Georgia. Here we present the preliminary data of our ongoing prospective cohort study, aimed to evaluate the predictors of clinical and neuropsychological outcomes of West syndrome in Georgia. Current manuscript describes the main clinical and developmental characteristics and the results at one year follow-up.

Material and methods.

Study setting and population

This is a hospital based multicentre study at M. Iashvili Children Central Hospital, Institute of Neurology and Neuropsychology and I. Tsitsishvili Children New Clinic. In overall 31 patients with West syndrome, admitted to above listed hospitals from 2014 up to 2017 year period and fulfilling the inclusion and exclusion criteria were investigated within the study project.

The inclusion criteria used for the study were as follows:

- Newly diagnosed patients
- Patients 2-18 months old
- Patients who meet definition of West syndrome (IS, abnormal EEG)
- Written informed consent from parents/caregivers

The exclusion criteria included the following:

- Previously treated patients
- Patients with Tuberous Sclerosis Complex

We performed a prospective, clinical, cohort, hospital-based study. 31 newly diagnosed patients with infantile spasms were enrolled during the first year of study. Developmental and psychological testing with Bayley Scales for Infant and toddler development, III edition and Ages & Stages Questionnaires®, Third Edition (ASQ-3™) was done at admission time in all cases. Spasm diary was given and filled by every parent/caregiver. The video-recording of seizures to study the detailed phenomenology was done in all cases as well. Treatment strategies were marked.

All 31 patients were tested with ASQ in the beginning of assessment. First year's development was divided in 3 subgroups according to ASQ-3 scores: normal development (scores: from 40 to 60), developmental delay (scores: from 25 to 40) and severe delay (scores: less than 25).

The various demographic data, also clinical, treatment, EEG and neuroimaging variables were evaluated during the study.

All 31 patients were examined neurologically, investigated with prolonged sleep and awake video EEG, with Micromed, system plus program. For the interictal EEG, a 21-channels system was used (standard 10-20 system of electrode placement (Jasper, 1958) with longitudinal bipolar montage). Recording time averaged 20 minutes.

Background activity was recorded 3 minutes before and after enhancing maneuvers (photo-stimulation at 3, 6, 10, 14, 20, 24 Hz).

Electroencephalographic pattern was divided in 3 subgroups: hypsarrhythmia, modified hypsarrhythmia and other changes.

Brain MR scanning was carried out on A Philips-MR-INTERA-ACHIEVA 1,5 T; CT-BRILLIANCE-64 and 1.5 T Siemens Magnetom Avanto scanner. Sequences using the following protocols were obtained: T2 (tse) - axial plane; FLAIR - axial and coronal planes; (PD+T9tse) - coronal plane; T1 (MPRAGE) - 1mm - coronal plane. T2flair, T2tse, T1ffe, T2fs, epw-b500.

Every patient was treated with either adrenocorticotrophic hormone (ACTH), antiepileptic drugs (AED) or both of them. 0.20 - 0.25 ml ACTH intramuscular injection was performed as a first choice treatment. In case of contraindications or side effects antiepileptic drug was performed.

Statistical analyses were performed with SPSS version 20. Armonk, NY: IBM Corp. Descriptive statistics were obtained for demographic and clinical variables. Descriptive statistics were used. Mean and standard deviation (SD) were calculated for characterization of central tendencies. Pearson's Chi squared test was used to determine association between categorical variables (Fisher's exact test was used where appropriate).

Results and their discussion. 31 patients (n=17 (55%) male, n=14 (45%) female) with infantile spasms, with the 6.3 months old mean age of seizure onset (SD 2.9; min - 3 months, max - 17 months), were evaluated in overall. 20 (65%) of them were born after full term pregnancy and in remaining 11 (35%) the premature delivery was observed. Only one child had family history of epilepsy. In majority of individuals, 81% (n=25) symmetric spasms were observed. Remaining 19% (n=6) patients suffered from asymmetric spasms.

In 29 (94%) cases clustered spasms was observed. Single spasms were detected in two individuals.

EEG investigation revealed the hypsarrhythmia in majority of cases (n=20; 65%). 19% (n=6) and 16% (n=5) patients had modified hypsarrhythmia and other types of EEG changes respectively. The Neurological examination was with no abnormality in 19 (61%) individuals.

12 (38.7%) patients had different types of abnormal neurological status, such as: spastic quadriplegia (n=7; 23%); spastic hemiparesis (n=3; 9.7%) and hypotonia/flaccid reflexes (n=2; 6.5%) was detected.

7 patients (22.6%) showed normal neuropsychological development. In 12 (38.7%) - 12 (38.7%) cases moderate and severe delay of development was revealed accordingly.

MRI investigation was performed in all cases. Cortical atrophy was detected in 8 (26%) cases. Lobar hypoplasia and hydrocephaly, alone or in combination with other lesions were revealed in 6 (19%) and 5 (16%) cases respectively. Leukoencephalopathy was detected in 4 (13%) cases. The frontal (n=4; 13%) and fronto-temporal (n=6; 19%) involvement was revealed most frequently. In 10

Table. MRI findings of 31 individuals with West syndrome

MRI finding	n (%)
Normal	5 (16)
Abnormal	26 (84)
Cortical atrophy	8(26) with gliosis-2 with leukoencephalopathy-1
Lobar hypoplasia	6 (19) with ventriculomegaly -1 with callosal dysgenesis -1
Hydrocephaly	5 (16) with porencephaly -1 with callosal dysgenesis -1
Callosal dysgenesis	4 (13) with leukoencephalopathy -2 with cortical atrophy -1
Encephalomalacia	1
Multicystic lesion	1
MCD* with callosal dysgenesis (laminar type cortical dysplasia, pachygyria, bilateral opercular dysgyria)	1

* - *Malformation of Cortical Development*

cases (32%) pathological process was detected bilaterally. No abnormality was found in 16% (n=5), Table.

16 (52%) individuals were treated with ACTH only. In 12 (39%) cases ACTH and AED were used simultaneously and 2 (6.5%) cases were treated with AED only.

One year follow-up assessments were provided in 22 (74%) cases. One patient died. No hypsarrhythmia or modified hypsarrhythmia was detected on follow up EEG investigations in remaining individuals. EEG have been normalized in five cases, in remaining 17 (77%) cases focal EEG changes were detected. However, in 15 individuals seizures were stopped. Neuropsychological development was not changed in 12 (55%) individuals, in three cases some improvement was detected and in remaining six cases deterioration of development was identified after seizure freedom. In all six cases of developmental deterioration seizures were started before age of seven months, this association was statistically significant (Pearson Chi-Square 6.3; df 1; p=0.019). In five individuals with developmental deterioration abnormal MRI were detected. There was no relationship between developmental changes and sex, birth from full term pregnancy, infantile spasm type, treatment, neurological deterioration, MRI abnormality or EEG pattern, however.

The most medical record reviews are hospital based and done in tertiary centers. Most of them are retrospective by its design, though the main inclusion criteria are newly diagnosed West syndrome. Gender of respondents doesn't show any significant difference in other studies as well. The age of onset of spasms is quiet the same: from 2-24 months, median 6-7 months.

Due to MRI data the main groups are divided into known and unknown etiology. And the group with known etiology has several subgroups as in our studies.

Existence of hypsarrhythmia or modified hypsarrhythmia is used as a main group due to EEG pattern.

Neurodevelopmental assessment is done by different testing and the follow-up duration is quite different in different studies, from several weeks to months.

It must be noted that the classification of encephalopathies was revised in 2017 by ILAE. It is suggested that the term "developmental and epileptic encephalopathy" be used where appropriate and can be applied to individuals of any age. This allows for the use of either or both descriptors: developmental encephalopathy where there is just developmental impairment without frequent epileptic activity associated with regression or further slowing of development; epileptic encephalopathy where there is no preexisting developmental delay and the genetic mutation is not thought to cause slowing in its own right; and developmental and epileptic encephalopathy where both factors play a role [19].

Despite that this study is still in the process there are some preliminary findings.

Our results about correlation between the age at onset of spasms and neurodevelopment are not in accordance with Turkish study, where the starting age did not seem to influence either the neurodevelopmental outcome or the prognosis of epilepsy later in life [8].

Raili Riikonen indicates age at onset as one of the main prognostic factors among the patients with infantile spasms. She marks that early onset of infantile spasms has

unfavorable prognosis. Preliminary findings of our study are consent to Riikonen's review [18]. Developmental delay was seen in all cases, with the seizure onset before the age of seven months.

In our study there was no causal relationship between treatment and development. These data are identical to Knupp and the Pediatric Epilepsy Research Consortium's prospective cohort study, 2016, where etiology of spasms and the presence of moderate-severe delays at onset were not so strongly associated with treatment response as the choice of treatment itself [13].

This study is still in the process. We are planning to do clinical, EEG and neuropsychological follow-up 12 and 24 months later from the first assessment.

It should be mentioned, that according to our preliminary findings neuropsychological outcome was not associated with seizure control or EEG improvement. Furthermore, in some cases deterioration of cognitive functioning was observed. Similar findings were revealed in the study of Legae and colleagues where they found developmental delay despite of control of seizures and improvement of EEG parameters [14].

Study is currently ongoing and more complete data will be available in future. Further analysis will give opportunity for more data to be analyzed.

Funding Acknowledgements. This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation (Grant PhDF2016_125).

REFERENCES

1. Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. Infantile aSpasms in Remission May Reemerge as Intractable Epileptic Spasms, *Epilepsia*. 2003;44(12):1592-5.
2. Chi Lin H, Young C, Wang P, J. Lee W, T. Shen Y, Z. ACTH therapy for Taiwanese children with West syndrome - efficacy and impact on long-term prognosis; *Brain & Development* 28; 2006: 196-201.
3. Cohen-Sadan S, U. Kramer, B. Ben-Zeev, E. Lahat, E. Sahar, Y. Nevo, T. Eidlitz, A. Zeharia, S. Kivity and H. Goldberg-Stern, Multicenter long-term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus Vigabatrin 2009.
4. Engel J. Jr. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology.
5. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience, *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:15.
6. Glaze D.G. Clinical features and diagnosis of infantile spasms, *Up To Date* 2015. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/752/basics/classification.html>
7. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, Snead OC 3rd; Child Neurology Society; American Academy of Neurology, Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology*® 2012; 78:1974-1980.
8. Guveli B, T. Cokar O, Dortcan N, Benbir G, Demirbilek V. Long-term outcomes in patients with West syndrome: An outpatient clinical study, *Seizure* 25 (2015) 68-71.
9. Guzzetta F, Bernardina B, D. Guerrini R. Progress in Epileptic Spasms and West syndrome, 2007, Vol. 4.
10. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW, Treatment of infantile spasms, *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD001770.
11. Hrachovy R, A. Glaze D, G. and Frost J, D. Jr. A Retrospective Study of Spontaneous Remission and Long-Term Outcome in Patients with Infantile Spasms, *Epilepsia*, 1991 Raven Press, Ltd., New York: 32(2):212-214.
12. Jeavons P, M. Bower B, D. Dimitrakoudi M. Long-term Prognosis of 150 Cases of "West Syndrome, *Epilepsia*. 1973; 14(2):153-64.
13. Knupp K, G. Coryell J, Katherine C, Nickels, Ryan N, Leister E, Loddenkemper T, Grinspa Z., Hartman A, L. Kossoff E, H. Gaillard W, D., Mytinger J, R., Joshi S., Shellhaas R, A. Dlugos D., Hamikawa L., Berg A, T. Millichap J, Nordli D, R. Jr, Wirrell E. and the Pediatric Epilepsy Research Consortium, Response to Treatment in a Prospective National Infantile Spasms Cohort, *ANN NEUROL* 2016;79:475-484.
14. Lagae L, Verhelst H, Ceulemans B, Meirleir L, D. Nassogne M, C. Borchgrave V, D'Hooghe M., Foulon M., Bogaert P. Treatment and long term outcome in West syndrome: The clinical reality. A multicenter follow up study. *Seizure*, 2010; 19(3): 159-64.
15. McCandles D, W., *Epilepsy: animal and human correlations*. Springer Science+Business Media, LLC: 2012; 219-228.
16. Moshe S. West syndrome: the future is now; The 16th annual meeting of the infantile seizure society (ISES 2014) 10.
17. Pardo C, A. Nabbout R, Galanopoulou A, S. Mechanisms of Epileptogenesis in Pediatric Epileptic Syndromes: Rasmussen Encephalitis, Infantile Spasms, and Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics* 2014; 11:297-310.
18. Riikonen R, S. Favourable prognostic factors with infantile spasms, Review article, *European journal of paediatric neurology* 14 (2010) 13-18.
19. Scheffer I, E. Berkovic S, Capovilla G, Connolly M, B. French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern G, W. Moshe S, L. Nordli D, R. Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y, Zuberi S, M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58 (4):512-521.
20. Snead O, C. 3rd, Benton J, W. Jr. Hosey L, C. Swann J, W. Spink D, Martin D, Rej R. Treatment of infantile spasms with high-dose ACTH: efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol. *Neurology* 1989; 39(8):1027-31.
21. Sun L, Thangamadhan B, Smith-Hicks C, L. Neuroimaging Abnormalities in a Child with infantile spasms on High-Dose Vigabatrin. *Pediatric Neurology* 2017; 67: 109-110.
22. Thodeson D, Yoshimi S. Practise Experience in the Treatment of Infantile Spasms at a Tertiary Care Center. *Pediatric Neurology* 2014; 51: 696-700.
23. Trevathan E, Murphy C, C. Yearhin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999; 40(6):748-51.
24. Wheless J, W., Gibson P, A. Rosbeck K, L., Hardin M., O'Dell C., Whittemore V., Pellock J, M. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. *BMC Pediatrics* 2012; 12:108.
25. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms *Pediatr Neurol*. 2001; 24(2):89-98.
26. Yeh H, R. Kim M, J. Ko T, S. Yum M, S. You S, J. Short-Term

Outcome of Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients with Infantile Spasms, *Pediatric Neurology* 2017; 71: 50-55.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF WEST SYNDROME IN GEORGIA, PRELIMINARY RESULTS OF THE PROSPECTIVE STUDY

^{1,2}Kvernadze A., ^{1,2}Tatishvili N., ¹Kipiani T., ³Lomidze G.

¹M. Iashvili Children Central Hospital; ²David Tvildiani Medical University; ³Institute of Neurology and Neuropsychology, Tbilisi, Georgia

West syndrome hasn't been thoroughly investigated in Georgia. The purposes of our study were a) to assess the clinical and etiological peculiarities of West syndrome, based on MRI data and its relation to the long-term outcome; b) to assess the evolution of West syndrome and its relation to patient characteristics; c) to compare the efficacies of treatments with ACTH and antiepileptic drugs (AEDs); d) to evaluate the neuropsychological outcome after 12 and 24 months and their early predictors.

We evaluated 31 patients (17 male, 14 female) with infantile spasms. Mean age of seizure onset was 6.3 months. Inclusion criteria were newly diagnosed patients with infantile spasms from 2 to 18 months, abnormal EEG and written informed consent of parents/ caregivers. We collected birth, family and seizure detailed history. All patients were examined neurologically, investigated with prolonged sleep and awake video - EEG, brain MRI, developmental screening tests (Ages & Stages Questionnaires®, Third Edition, ASQ-3™) at the time of admission. Spasm diary was given and filled by every parent/caregiver. The video-recording of seizures to study the detailed phenomenology of event was done in all cases as well.

In 94% of patients (n=29) spasm were observed in clusters. EEG investigation revealed hypsarrhythmia in majority of cases (n=20; 65%). 19% (n=6) and 16% (n=5) patients had modified hypsarrhythmia and other types of EEG changes respectively.

In 19 (61%) cases neurological examination was normal. 7 patients (22.6%) showed normal neuropsychological development. In remaining 12 (38.7%) and 12 (38.7%) cases moderate and severe delay of development was revealed accordingly.

MRI investigation revealed no abnormality in 16% (n=5). 16 (52%) individuals were treated with ACTH only. In 12 (39%) cases ACTH and AED were used simultaneously and 2 (6.5%) cases were treated with AED only.

One year follow-up assessments were provided in 22 (74%) cases. One patient died during the study. Neuropsychological development was with no changes in 12 (55%) individuals. In 3 (9.7%) cases some improvement was detected and the deterioration of development was identi-

fied in 6 (19%) individuals. In all cases with developmental deterioration, seizures were started before seven month of age, this association was statistically significant (Pearson Chi-Square 6.3; df 1; p=0.019). There was no relationship between developmental changes and sex, birth from full term pregnancy, infantile spasm type, treatment, or EEG pattern, however.

Despite the fact, that the number of included patients was small, preliminary findings are in accordance to the other published data. The current study is still in process. 12-24 months follow-up with clinical, EEG and neuropsychological monitoring is planned for all cases.

Keywords: West syndrome, Infantile spasms, hypsarrhythmia, neurodevelopment

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ВЕСТА, ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУЗИИ

^{1,2}Квернадзе А.Д., ^{1,2}Татишвили Н.А., ¹Кипиани Т.Б., ³Ломидзе Г.В.

¹Детская центральная больница им. М. Иашивили; ²Медицинский университет им. Д. Твилдиани; ³Институт неврологии и нейropsychологии, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение этиологических и клинических особенностей у пациентов с синдромом Веста, их связи с исходом лечения и сравнение эффективности гормонотерапии и лечения антиконвульсантами, определение ранних предикторов этих изменений.

Обследован 31 пациент (17 мальчиков, 14 девочек) с инфантильными спазмами. Средний возраст манифестации инфантильных спазмов составил 6.3 месяцев. Критерии включения: первичнодиагностированные пациенты с инфантильными спазмами в возрасте 2-18 месяцев с патологической ЭЭГ, письменное согласие родителей пациента. Пациенты обследованы неврологически и электроэнцефалографически; проведена МРТ головного мозга и нейropsychологическое обследование с помощью скрининга развития (ASQ).

У 29 пациентов отмечались спазмы кластерами. В большинстве случаев - у 20 (65%) пациентов на ЭЭГ выявлена гипсаритмия. У остальных 6 (19%) и 5 (16%) пациентов – модифицированная гипсаритмия и изменения различного типа, у 19 пациентов отклонений в неврологическом статусе не выявлено. В 7 случаях с помощью теста развития выявлено нормальное развитие, у 12 пациентов отмечалась задержка развития, у остальных 12 - тяжелая задержка.

У 5 (16%) пациентов МРТ была в норме. 16 пациентов лечились только адrenomонокортикотропным гормоном (АКТГ),

12 пациентов - комбинацией АКТГ и антиконвульсантом. Повторная оценка проводилась 22 (74%) пациентам, 1 пациент умер. Нейропсихологическое развитие не изменилось у 12 (55%) пациентах. В 6 случаях наблюдалось ухудшение нейропсихологического развития, в 3 - отмечалось улучшение. Во всех 6 случаях, в которых наблюдалось ухудшение нейропсихологического развития, манифестация инфантильных спазмов наблюдалась в возрасте до 7 месяцев. Полученные данные статистически достоверны ($p=0.019$).

Достоверной связи между задержкой в развитии и полом, доношенностью, типом инфантильных спазмов, ЭЭГ параметрами и видом лечения не выявлено.

Несмотря на то, что число пациентов, принимавших участие в исследовании было не многочисленно ($n=31$), предварительные данные исследования совпадают с таковыми других авторов.

რეზიუმე

ვესტის სინდრომის მახასიათებლები, პროსპექტული კვლევის წინასწარი მონაცემები საქართველოში

¹ა. კვერნაძე, ²ბ. ტატიშვილი, თ.¹ყიფიანი
³გ. ლომიძე

¹მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო; ²დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ვესტის სინდრომის კლინიკური და ეტიოლოგიური თავისებურებებისა და მათი კავშირის განსაზღვრა შორეულ გამოსავალთან, ნეიროფსიქოლოგიური გამოსავლისა და მისი ადრეული პრედიქტორების, ჰორმონო- და ანტიეპილეფსიური თერაპიის ეფექტურობის შეფასება. კვლევაში ჩართული იყო ინფანტილური სპაზმების მქონე 31 პაციენტი (17 ვაჟი, 14 ქალი). შეტევების დაწყების საშუალო ასაკმა შეადგინა 6,3 თვე. კვლევა-

ში ჩართვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა: ასაკი - 2-დან 18 თვემდე, პაციენტები ინფანტილური სპაზმებით, პათოლოგიური ეგგ ჩანაწერით, მშობლის/მეურვის ინფორმირებული თანხმობა. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ნატიფი ნევროლოგიური გასინჯვა, ელექტროენცეფალოგრაფიული და თავის ტვინის ბირთვულ-მაგნიტურ რეზონანსული (მრტ) კვლევები, განვითარებითი სკრინინგი ასაკისა და ეტაპების განვითარების შესაფასებელი კითხვარის ASQ ქართულენოვანი ვერსიის გამოყენებით.

29 პაციენტს აღენიშნა სპაზმები კლასტერული მიმდინარეობით. პაციენტების უმრავლესობას - 20 (65%), ეგგ-ულად გამოუვლინდა ჰიფსარიტმია, ხოლო დარჩენილ 6 (19%) და 5 (16%) შემთხვევაში გამოვლინდა მოდიფიცირებული ჰიფსარიტმია და სხვა ტიპის ცვლილებები. 19 პაციენტის ნევროლოგიური სტატუსი იყო პათოლოგიის გარეშე. 7 პაციენტის განვითარება ნეიროგანვითარების ტესტირებით შეესაბამებოდა ასაკს. 12 პაციენტს აღენიშნა განვითარების შეფერხება, ხოლო დარჩენილ 12 პაციენტს - მიძიმე გლობალური შეფერხება. თავის ტვინის მრტ- კვლევა ჩაუტარდა ყველა პაციენტს. 5 (16%) შემთხვევაში პათოლოგია არ გამოვლინდა. 16 პაციენტი მკურნალობდა მხოლოდ ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით (აკტჰ), 12 იმყოფებოდა კომბინირებულ თერაპიაზე (აკტჰ +ანტიკონვულსანტი).

ერთი წლის შემდგომ ჩატარდა 22 (74%) პაციენტის განმეორებითი შეფასება. ერთი პაციენტი გარდაიცვალა. ნეიროგანვითარება არ შეცვლილა 12 (55%) პაციენტში, 6 პაციენტში აღინიშნა განვითარების გაუარესება, ხოლო 3 პაციენტში განვითარება გაუმჯობესდა. პაციენტებში, რომლებსაც დინამიკაში აღენიშნა განვითარების შეფერხება, სპაზმების მანიფესტაციის ასაკი შეადგენდა 7 თვეზე ნაკლებს. მიღებული შედეგები სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p=0.019$). განვითარების შეფერხებას და სქესს, გესტაციურ ასაკს, ინფანტილური სპაზმის ტიპს, ეგგ- მონაცემებსა და მკურნალობის სახეს შორის კავშირი არ გამოვლინდა. კვლევის პირველადი შედეგები თანხვედრაშია სხვა ავტორების შედეგებთან.

REYE (RAY'S) SYNDROME: A PROBLEM EVERYONE SHOULD REMEMBER

Chornomydz I., Boyarchuk O., Chornomydz A.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Reye (Ray's) syndrome is a rare and a very dangerous emergency state that children and teenagers suffer during the treatment of fever in the clinical course of viral diseases - more often influenza A or B and other respiratory viral infections, rarely measles and chickenpox with medicine containing acetylsalicylic acid (ASA) and other salicylates, and is characterized by rapidly progressive toxic encephalopathy and development of fatty liver infiltration [11,40].

Reye syndrome is a childhood disease. The peak of Reye syndrome is in the age group of 5-14 years (average age - 7 years); newborns and people over 18 years of age rarely suffer it. People of both sexes suffer this disease with the same frequency [34, 37]. Some family cases are described (2.9% have brothers or sisters with a history of Reye-like illness), 0.4% of patients have a recurring course [4,34,37].

For the first time a full description of the clinical course of the syndrome was given in 1963 by the Australian pathologist Ralph Douglas Kenneth Reye, and after that the disease became an independent nosology [20]. In honor of the authors who first described it, the disease was called «Reye-Morgan-Baral syndrome». However, subsequently the short version of the name of this syndrome, namely, «Reye syndrome» [35], has been established. Despite the fact that similar observations had been in the literature until 1963 (acute toxic encephalopathies, chickenpox encephalitis), R. Reye et al. for the first time connected these central nervous system lesions with liver pathology, having clearly defined their clinical and morphological features [24]. The clinical picture in the described 21 cases was consistent with acute noninflammatory encephalopathy with signs of fatty degeneration of the internal organs. In this case, there were no phenomena of inflammatory process of the brain, in the presence of its edema and fatty changes in the liver. They also experienced changes in the mental state and various degrees of decreased consciousness, vomiting, tachypnea, hypoglycemia, and increased activity of the liver ferments. Out of 21 children, whose symptoms were described by R. Reye, 17 died within the first 3 days of the disease. In this report, R. Reye notes that etiology is unknown, but it can not be the same in each particular case [8,20].

In the mid 1960s, after the publication of the report by R. Reye, doctors and researchers all over the world worked to determine the cause of this syndrome. Already in 1965, it was suggested that the syndrome may have been caused by hypersensitivity to salicylates [6,8]. The number of publications devoted to this toxic syndrome has started to grow rapidly, and up to 1976 more than 900 cases had been described in literature. In 1977, there were 454 cases of Reye syndrome in the United States. In this case, 42% of these patients died and 11% survived with residual

neurological symptoms. The incidence increased with the emergence of epidemics of viral diseases, especially influenza of B type and chickenpox [5,8,30].

The analysis of reports about Reye syndrome cases reported to the National Center showed that in the period from 1980 to 1997, 1207 children under the age of 18 suffered from this terrible complication [30, 34]. The peak of the onset of the syndrome occurred in 1980 (555 cases) [2]. The incidence of children's Reye syndrome had fallen sharply after in 1980 some warnings were made in the instructions for the drug usage and after a widespread warning that the drug should have not be used by children during the period of viral infections such as chickenpox, measles and other influenza-like infections. To this conclusion came the staff of the Center for disease control and prevention (USA, Atlanta) [4,30,34].

In 1985 and 1986 there were documented an average of 100 cases per year; from 1987 to 1993 - 36, and from 1994 to 1997 about 2 cases per year [2]. In 1986, the FDA decided to print on all instructions for drugs containing the acetylsalicylic acid a warning that has remained until nowadays. It says: «Children and adolescents, who have or recover from chickenpox or acute respiratory viral infections should not use this product. While using this product if you notice changes in your behaviour with nausea and vomiting, contact your doctor immediately, because these symptoms may be an early sign of Reye syndrome, a rare but a serious illness» [8].

Initially, specialists in the field of neurology and pediatrics associated Reye syndrome only with cases of acute encephalopathy, which occurs after receiving aspirin against a background of a viral infection. Later, so-called Reye-like illnesses have been described. In this regard, currently we classify an aspirin-associated, or a classic Reye syndrome and an atypical Reye syndrome, which includes Reye-like syndromes (metabolic and congenital metabolic disorders that may be manifested by symptoms similar to Reye syndrome) [4,34].

The frequency of Reye syndrome in the United States among children under 18 is 1: 100,000; in the United Kingdom - 1: 300,000. In recent years, pediatric magazines from different countries publish 1-2 works devoted to this pathology every month [19,39].

Total lethality in cases of Reye syndrome among children is up to 70% [40]. Mortality at the initial stage of the syndrome is 5%, at the stage of the intermittent coma - 50-60%, at the last stage - 95%. The cause of the fatal outcome is usually a brain edema, less often - a respiratory failure or a stomach bleeding due to a coagulopathy, a heart failure, a sepsis or an acute renal failure. The average mortality rate is higher among boys than among girls [8,16].

Etiology and pathogenesis. The etiopathogenesis of the syndrome has not been studied to the end. The classic Reye syndrome is developed as a result of the intake of salicylic acid products in the capacity of antipyretics by children with acute respiratory viral infections and other viral infections (mostly influenza, chickenpox, herpes, enterovirus infection, parainfluenza). It should be emphasized that it is not about overdose of salicylates, but about their reception within the limits of recommended age doses. There are many published case-control investigations that confirm the strong link between aspirin and Reye syndrome. The authors came to the conclusion that any amount of aspirin is dangerous for a child with a viral infection, regardless of its dose [22,24,37].

Other drugs such as hypoglycine, valproates, tetracycline, zidovudine and didanosine, aflatoxin, endotoxins of bacteria, insect poisons, insecticides and other substances acting as mitochondrial poisons can serve as etiofactors of Reye-like syndromes [37].

According to the data of investigations conducted in the United Kingdom in 10% of cases Reye syndrome was accompanied by congenital metabolic disorders (dysmetabolism of fatty acids, carnittransferase deficiency, urea cycle disorder, glycerine kinase deficiency, etc.) [4,19].

The similarity of the Reye syndrome with the Reye-like syndromes is so great that they practically do not differ from each other. Hence the question arises: does Reye syndrome exist at all in its original meaning [19,34]?

The main pathogenetic substrate of the Reye syndrome is a disorder of mitochondria functioning, leading to cellular apoptosis. Triggers of mitochondrial violations may be various exogenous and endogenous (dysmetabolic disorders) factors [19, 37]. It is suggested that children with congenital subclinical failure of mitochondrial ferments suffer Reye syndrome [30]. It is known that after absorption of salicylates and other substances, their metabolites enter the liver, which have toxic effect on mitochondria, in particular, they reduce the level of Acetyl-CoA. The result is apoptosis of hepatocytes, fatty liver infiltration and disturbance of its detoxification function. This is accompanied by a sharp increase of the concentration of liver transaminases and ammonia in the blood, several times higher than normal. These metabolites have a toxic effect on cerebral tissues, resulting in development of rapidly progressing toxic encephalopathy and cerebral edema [38].

Based on clinical observations and investigations of various models, the participation of various mitochon-

drial enzymes was demonstrated on animals. Along with the violation of the β -oxidation of fatty acids there is a violation of pyruvate carboxylase along with decrease in the production of glycogen and finally the development of hypoglycemia. In the citrate cycle, a decrease of malate- and succinate dehydrogenase is often observed, in the area of the respiratory chain – a decrease in the activity of cytochrome oxidase and in the mitochondrial part of the urea cycle – a decrease of ornithine transcarbamylase and carbamyl phosphate synthase [19].

The leading mechanism of the Reye syndrome development is a disorder of lipids β -oxidation [29,30,40]. The established mechanisms of a disorder of lipids β -oxidation in cases of Reye syndrome are the following [30]:

1. Viruses are exogenous pyrogens, which entering the body stimulate the production of endogenous pyrogens by the cells of the immune system, the most significant of which are interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor (TNF) α . It was found that TNF is directly capable of suppressing oxidative phosphorylation, and against the background of ASA taking, the increase of the level of TNF in serum of patients with viral infections is possible [13,30].

2. After absorption of ASA, the metabolism of salicylates is carried out in mitochondria and endoplasmic reticulum of hepatocytes to the formation of active metabolites (hydroxyhippurate, gentisate). In an experiment in the culture of fibroblasts, the ability of these ASA degradation products to directly inhibit the process of oxidation of palmitic acid, both in the cells of patients who had had Reye syndrome and in the control culture was shown. The suppression of β -oxidation in cells of patients' culture with Reye syndrome was occurred at lower concentrations of salicylates than in control [6,12,13,30].

Also, in the experiment it was shown that salicylates in a concentration of 0.3-5 mM can induce the process of cells' death (via the MPT process - mitochondrial permeability transition) in the culture of rat hepatocytes by opening the cyclosporin-sensitive channels in the internal membrane of mitochondria, which leads to its swelling, depolarization and disruption of oxidative phosphorylation, and then - death of cells due to apoptosis. The inhibition of oxidative phosphorylation and β -oxidation of long-chain fatty acids (LCFA) leads to their accumulation in the liver tissues and the formation of microvesicular steatosis. Accumulation in the mitochondria of esters of acetyl-CoA promotes the destruction of free CoA and increases the disturbance of oxidative processes in mitochondria [30].

Table. Metabolism disorder as a cause of Reye-like syndromes [19,34]

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Metabolic disorders of the urea cycle.2. Disorders of metabolism of fatty acids with medium and long chains3. Propionic acidemia, methylmalonidemia4. Izovaleriic acidemia, glutaric acidemia of type III5. Defect of α-1-antitrypsin, deficiency of glycerinekinase6. Defect of carnittransferase7. Defect of biotinidase8. 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria, deficiency of the fructose-1,6-diphosphatase ferment |
|--|

Thus, clinical manifestations of Reye syndrome are due to the generalized mitochondrial dysfunction in individuals with congenital defects of mitochondrial ferments (which did not have clinical manifestations before the development of this condition) [12, 30].

Morphologically, the Reye syndrome is characterized by the development of small-drop fatty hepatosis, which has a widespread character and is especially present on the periphery of the liver lobules. The liver on autopsy is enlarged and yellow. During both autopsy and biopsy it is possible to detect fat microscopically. During electronic and microscopic examination the mitochondria are increased, in severe forms of disease - destroyed. The peroxisomes are compensatory enlarged, the glycogen accumulation is reduced. The fat dystrophy in a milder case is observed in other somatic organs: pancreas, cardiac muscle, epithelium of the renal tubules. The degenerative changes in neurons and edema of astrocytes are observed in cerebral tissues [38]. Pathoanatomical examination of the brain reveals swelling, smoothing of the gyrus, vernication into the tenorium or into the large opening. There should be no signs of inflammation or demyelination in histological examination [25, 35].

Disease pattern. The classic Reye syndrome manifests itself on average 3 days after the suffered viral infection, although this period can range from 12 hours to 21 days [38]. In the course of the disease there are 3 periods: prodromal, the peak of toxicosis and the period of reverse development. The disease begins with a prodromal period that lasts 3-5 days in the form of URTI or dysfunction of the gastrointestinal tract. As a precursor of the disease this period is characterized by anxiety or drowsiness, vomiting, moderate fever. Vomiting, which does not depend on food intake, is a pathognomonic and often a cardinal clinical symptom [39]. As a rule, it has a repeated character. In 24-48 hours after the beginning of vomiting, changes in the behaviour of the child are observed, which range from irritability and unusual excitement to inhibition and drowsiness. The child stops talking, does not want to eat and drink, contact with him/her is difficult. Quite quickly the patient ceases orient in the environment and in time, the delirium occurs. Then the child falls into a coma that initially has an intermittent type and lasts no more than 3 hours, and then can last from 1-4 days to several weeks [17,38,40].

The initial symptoms for children younger than 2 years include:

- Diarrhea.
- Accelerated breathing.

The initial symptoms for older children and teenagers:

- Continuous vomiting.
- Drowsiness and lethargy.

As the disease progresses, the following symptoms may appear:

- Irritability, aggression.
- Inappropriate behaviour.
- Reduced level of consciousness.
- Disorientation and hallucinations.
- Weakness and paralysis of hands and feet.

- Fever attacks.

The breakdown of toxicosis by degree of severity is classified on the basis of neurological disorders and clinical and laboratory signs of liver failure. The severity of neurological manifestations is estimated at the depth of the coma.

The incidence of the disease is a sudden coma. Prognostically more favorable is the rapid development of deep coma and the exit from it in 3 days. A gradual deepening and a long coma are often the forerunners of death. Recovery in these cases is accompanied by residual neurological disorders. A feature of coma during Reye syndrome is an early increase of muscle tone with signs of decerebratic rigidity, which is suffered by some patients. The reaction of the pupil to the light is sluggish, the breathing is deep and frequent. Next the neurological disorders develop as a result of defeat of the brain stem and are manifested by muscular hypotonia and areflexia. The pupils are dilated with a sluggish reaction to light. As the condition deteriorates, all patients develop a generalized tonic seizure attack that is difficult to treat. The symptoms of Kernig and Brudzinski are usually negative, but the smoothness or swelling of a large feather and rigidity of the occipital muscles are noted [37,39].

The decompensation of blood circulation and respiration, as a rule, has a secondary character and corresponds to the degree of suppression of central regulation mechanisms. During the deterioration of the state the respiration of a patient becomes superficial and frequent. There are no physical signs of lung injury. During all toxicosis tachycardia remains. The blood pressure is normal, and only with an increase in neurological disorders it is reduced. If the condition of a patient stabilizes, then on the 5-7th day there are signs of heart disease: weakening of tones and expansion of the limits of the heart [39].

Liver damage is divided into 3 degrees. For the 1st degree, the increase in the activity of transaminases and the level of ammonia in blood is characteristic, for the 2nd degree signs of insufficiency of synthesizing function of the liver (hypoalbuminemia, decrease in the factors of the prothrombin complex and fibrinogen) are characteristic, and for the 3rd degree - to these manifestations the increased hemophilia is added. The patients with the Reye syndrome do not have jaundice [39].

All patients with Reye toxicosis have the enlarged in size liver. It is dense and slightly painful when touching. The hepatomegaly reaches the maximum value until the 5-7th day of the period of the disease. An early and pathognomonic clinical sign for this period of toxicosis should be considered a hemorrhagic syndrome, the first symptoms of which appear since 2 days of neurological disorders: initially in the form of "coffee gush" vomiting, further - hematuria and bleeding from places of injections [37].

Signs of renal failure (oliguria, moderate azotemia) are observed only during the first 2 days of the period of the disease. Then they disappear quickly [4].

The severity of Reye syndrome can be classified according to the advanced clinical system. Stages from the 1st to

the 3rd are associated with a mild to moderate severity of the disease, while the 4th and 5th stages are associated with a severe course of Reye syndrome [8, 15].

The 1st stage is characterized by an increased body temperature, a re-vomiting, a child becomes sleepy, sometimes loses consciousness. Then there is anxiety, aggressiveness, although a child is disoriented. Tendon reflexes are increased, the Babinski reflex is determined (stage 2).

In stage 3, the consciousness is violated, but the reactions to pain stimuli are preserved, and a non-permanent pose of decortication is noted - rigidity of the muscles of the body. Then a deep coma comes; there are also clonic-tonic seizures, the tonus rises - up to a stable decerebratic rigidity (stage 4).

In the terminal 5th stage there is a complete absence of reflexes, rigidity of muscles, generalized tonic seizures, lack of reaction of the pupils to light, decerebral rigidity.

There are also many cases in which Reye syndrome remains intact in mild form [17].

Reye atypical syndrome has a similar clinic, but usually comes out in the first 5 years of life [1,14,38].

Diagnostics. Reye syndrome is a diagnosis of exclusion. Differential diagnostics is performed with viral infections, encephalitis, meningitis, various intoxication syndromes, subarachnoid hemorrhage, etc. The differential diagnosis of Reye syndrome is complicated. Thus, the absence of jaundice complicates the differentiation of this disease from other diseases accompanied by an encephalitis syndrome. On the other hand, the acute liver failure syndrome can occur in severe forms of viral hepatitis, chronic liver diseases during acute exacerbation, poisoning with hepatotoxic substances, poisons and mushrooms [37].

The main clinical diagnostic criteria of Reye syndrome are:

- sudden development of coma and convulsions against the background of the previous multiple vomiting, which is not related to eating and does not bring relief to the patient,
- predominance of decerebral rigidity and tonic component in clinical manifestations of coma and convulsive syndrome,
- absence of a clear stage of disorder of peripheral hemodynamics,
- appearance of hemorrhagic syndrome in early stages of coma development and regardless of the degree of peripheral vascular insufficiency.

The main criterion of the differential diagnosis of Reye syndrome from diseases that are accompanied by encephalopathy is the presence of laboratory signs of liver damage and liver failure [39].

A pediatrician or a neurologist can suspect the Reye syndrome with the help of the reveal in a history a connection with a viral infection, use of aspirin and other mitochondrial toxins, typical clinic of a disease, liver increase. To verify the Reye syndrome we can use a biochemical analysis of blood with the determination of the level of liver ferments, ultrasound abdominal cavity, liver biopsy, liquor investigation [38].

Blood biochemistry states an increase in AST and ALT in 3 or more times (in some cases in 20 times) with normal bilirubin content. Hyperfermentemia retains for 3-4 days, then gradually goes down [37, 40]. Pathognomonic symptom is a sharp increase of ammonia level [35]. 40% of patients have hypoglycemia, usually they are children under 5 years of age. The concentration of blood electrolytes may vary according to the degree of dehydration that develops due to vomiting and refusal of drinking [38, 40]. In accordance with the degree of hepatic insufficiency hypoalbuminemia and hypoprotrombinemia appear. The decrease in the synthesis of factors of the prothrombin complex, fibrinogen and antithrombin III is characteristic. Hypofibrinogenemia is not accompanied by an increase of fibrin degradation products and fibrinogen. Disorders of the acid-base equilibrium at the early stages of the disease manifest in the form of respiratory alkalosis with metabolic acidosis, then, as the coma deepens, the mixed acidosis develops [38,39].

B. Faraj et al. provide data indicating the presence of severe disorders of tyrosine exchange along with the Reye syndrome. The basis of hyperthyrosinemia may be an increased degradation of tyrosine or its enhanced synthesis. The accumulation of tyrosine and its metabolites, according to the authors, may be one of the mechanisms of the encephalopathy development [10,39].

Clinical blood tests remain within the normal limits, and sometimes there is some increase of leukocytes [40].

In order to exclude the infectious pathology of the central nervous system, the lumbar puncture is performed. The investigations of cerebrospinal fluid do not reveal significant deviations in its composition that allows excluding the infectious and inflammatory character of encephalopathy. Ultrasonography of the abdominal cavity determines the increase of the liver - hepatomegaly, its diffusely elevated echogenicity; similar changes in the pancreas are possible [37, 38]. If the Reye syndrome can not be established according to the above mentioned diagnostic methods, a liver biopsy is performed. The morphological study of biopsy materials detects a pattern typical for the syndrome: absence of inflammatory changes and presence of signs of severe fatty degeneration, depletion of glycogen stores and absence of hepatic cells necrosis. The electronic microscopy indicates changes in mitochondria and lysosomal apparatus [24, 35, 37, 40].

After recovery children, who have suffered a syndrome, are sent to a genetic for a consultation to exclude the congenital metabolic diseases. Some medical institutions, especially in western countries, are already screening newborn babies for oxidation of fatty acids. Children, who have such disorder, should in no case take aspirin and other drugs with similar composition.

Basic principles of treatment. Suspicion of Reye syndrome is an indication of urgent hospitalization in the intensive care unit. Treatment is rather symptomatic and is aimed at the end of pathological processes occurring in the body and the maintenance of vital organs. Intensive therapy

is carried out with permanent monitoring of blood pressure, blood gas composition, and intracranial pressure [26].

Well-equipped clinics can use the "Glasgow algorithm" to treat Reye syndrome, which has proven itself well in modern medical institutions [9, 17]:

- Set-up of a constant control of intracranial pressure through the intracranial catheter;
- Infusion therapy;
- Introduction of a nasogastric broach for feeding and intake of antacids through it to prevent the development of the gastrointestinal tract ulcers;
- Catheterization of the bladder for permanent monitoring of diuresis;
- Any movement of a child can lead to an increase of intracranial pressure, so the patient is fixed and immobilized in the bed;
- Hyperventilation of lungs;
- Introduction of osmotically active solutions and osmotic diuretics.

When the patient is admitted to the intensive care unit, he/she is fixed and immobilized in bed. The position of the child is on the back with a raised head of the bed at 10-45 degrees. All manipulations are carried out with extreme caution in order not to cause an increase of the intracranial pressure [37]. It is also important to provide the head a position along the midline. The inclination of the head to the side may indicate difficulty of the venous outflow by jugular veins [26].

The treatment of Reye syndrome, as any toxicosis, is carried out in 3 stages [39]. The maintenance of medical measures of the first stage of resuscitation depends on the degree of severity of neurological disorders. If severe neurological disorders are accompanied by decompensation of breath and circulation, the primary measures should be aimed at their elimination (primary reanimation). Restoration of breath is carried out according to the generally accepted principles of treatment of severe hypoventilation respiratory insufficiency [39]. The oxygen therapy with a supply of 100% oxygen in the amount of 10-12 l/min is carried out. If there are severe respiratory disturbances or the cerebral coma of 2nd-3rd degrees - after preliminary premedication of 0,1% Atropine sulfate 0,1 ml/year of life (not more than 0,5 ml) intravenously, the tracheal intubation is carried out and the patient is transferred to mechanical ventilation of lungs with hyperventilation [26, 31]. In addition to the correction of respiratory disorders, the hyperventilation in the complex treatment helps to eliminate manifestations of intracranial hypertension [17].

The feature of decompensation of central hemodynamics with Reye syndrome treatment is the early appointment of sympathomimetics, in particular Mezatone, Noradrenaline or Dopamine via infusomat. One-time use of glucocorticoids, in particular Prednisolone, at a dose of 3-5 mg/kg is shown [39].

During the stabilization of central hemodynamics and less profound degrees of coma, the treatment measures of the first stage are reduced to the therapy of brain edema,

elimination of hypoglycemia and use of anticonvulsants.

The increase of intracranial pressure is one of the main factors that augments the risk of death of patients with Reye syndrome, therefore its control is an important point in conducting adequate reanimation measures. Unfortunately, not all hospitals have an opportunity to conduct an investigation of intracranial pressure. This study should be conducted only in well-equipped hospitals in order to minimize the mortality associated with the procedure. The registration of intracranial pressure is carried out in the epidural, subarachnoid and ventricular spaces [17].

Most researchers believe that the main direction of the Reye syndrome treatment should be the reduction of cerebral edema. For this purpose, 20% Glucose solution, 10-15% solution of Albumin, 1% solution of Glutamic acid, solutions of Calcium chloride, Magnesium sulfate, hyperoncotic plasma solution in combination with osmotic diuretics are injected intravenously into the patient [26, 37, 39]. The starting dose of Mannitol is 0.25 g per kilogram of body weight. If necessary, the dose is increased in 2-3 times [26]. However, it should be kept in mind that high doses of Mannitol, together with hyperventilation, can lead to too much reduction of intracranial pressure and death of the patient [33]. In the presence of oliguria and cardiac insufficiency, osmotic diuretics are replaced by Furosemide. Although some researchers recommend starting treatment with saluretics immediately. The injection of Cytochrome C intravenously by drop infusion at a dose of 2-4 ml (0.9% solution of Sodium chloride) is recommended [27]. To eliminate brain edema, you can use slow intravenous injection of 20% Glycerol solution at a dose of 1 gram per kilogram of body weight. At the same time, the reduction of children's intracranial pressure is achieved in 10-20 minutes of infusion [33].

The reduction of intracranial hypertension can also be achieved by intubation of trachea and artificial ventilation of lungs with spontaneous or controlled hyperventilation. High doses of barbiturates and corticosteroids, as has been shown by the investigations, do not bring much benefit. The benefit of invasive methods, such as decompression craniotomy, is also questionable, although these methods remain the last chance of salvation when other means are ineffective [17].

The pathogenetic anticonvulsant therapy for the Reye syndrome treatment is considered to be the use of thiobarbiturates. For this purpose, 1% solution of Sodium thiopental is used intravenously. The dose of the drug can not be calculated in advance, it is injected slowly against the background of constant oxygenation to obtain the clinical effect. In the absence of peripheral blood flow, the drug can be injected intravesically [33, 39]. Another positive feature of the barbiturates use is their ability to improve the liver function by inducing microsomal ferments involved in utilization of drugs and other xenobiotics. Previously, phenobarbital has been used for this purpose, although, as the investigations show, the effectiveness of its use remains questionable [17,23,33].

In addition, in case of a convulsive syndrome, benzodiazepines («Seduxen», «Relanium», «Diazepam») can be used at a dose of 0.3-0.5 mg/kg followed by Furosemide («Lasix») at a dose of 1-3 mg/kg intravenously or intramuscularly [29]. The therapy of the first stage ends with obtaining a reliable access for long intravenous infusions: catheterization of the subclavian or femoral vein.

The basis of the second stage of intensive therapy is active detoxification, continuation of the fight against cerebral edema, prevention and treatment of hemorrhagic syndrome and liver failure [39]. In recent years, for the purpose of detoxification in the treatment of Reye syndrome, substitution blood transfusions, hemosorption and peritoneal dialysis are used. The earlier they are applied, the faster the toxic encephalopathy is eliminated and the there is less mortality. The peritoneal dialysis is carried out from the beginning of the second period and is continued for 2-3 days. The specific choice of the method of active detoxification therapy depends primarily on conditions in which the treatment is performed [39]. However, as some researchers point out, the use of active detoxification methods is often not effective or may even exacerbate the severity of the disease [17].

In the therapy of cerebral edema, in addition to active methods of detoxification, an important role belongs to dehydration against the background of infusion therapy (forced diuresis). The amount of fluid the patient receives must meet age needs. The intravenous fluid introduction on the one hand is necessary for the rapid removal of ammonia and other toxic substances out of the body, and on the other hand is limited due to the danger of the cerebral edema progression. The water regime should be chosen in such a way that the volume of the prescribed fluid does not exceed the amount of the allocated urine. The basis of infusion therapy is hypertonic glucose solution without insulin, but with potassium and calcium medications, 1 time per day «Hemodez» or hyperoncotic solutions of plasma or albumin. Regularly (every 8-12 hours) diuretics are prescribed. It is important to maintain the sodium content in blood plasma at the level of 140-150 mmol/l. In cases where dehydration is not carried out, the daily intake of fluid should be reduced to 80-60% of the amount, needed to maintain the basic exchange [26].

A compulsory part of the treatment is prevention and treatment of disorders in the system of coagulation and hemorrhagic syndrome. The patient is prescribed a three-day course of vicasol, is transfused anti-hemophilic and fresh-frozen plasma, cryoprecipitate or other concentrated hemostatic drugs. In the development of DIC syndrome, the therapy is conducted taking into account its stage [27, 39].

The hepatic insufficiency treatment includes a 1% solution of Lipoic acid, Arginine, Choline chloride, Ciancobolamine and Pangamic acid. In order to stabilize cell membranes, vitamin E and «Essentiale» are used. The use of proteolytic inhibitors is justified. In order to reduce the ammonia content in blood, Glutamic acid is used [33, 39].

To suppress the secondary bacterial flora in the intestine

it is necessary to prescribe aminoglycosides orally that are badly absorbed in the intestine. In order to remove toxic decay products and prevent their absorption, regular siphon cramps, the appointment of saline laxatives, sorbents through the mouth or gastric probe are necessary.

Due to intra-mitochondrial disorders the carnitine therapy is indicated. Because of the fact that endotoxins lead to monokines increase including tumor necrosis factor A (TNF-A) and interleukins 1, 6 and 8, it is now proposed to inject monoclonal TNF-A-antibodies and also to prescribe monoclonal IgM antibodies («Centoxin») with a special ability to combine with endotoxin [19].

The third restorative stage coincides with the patient's come out of a coma. During this stage, the therapy is continued to support liver function and antibacterial treatment. Gradually the infusion therapy is stopped - as the amount of digestible food increases. The diet limits the protein and animal fats while increases the amount of carbohydrate intake [39].

During the mild course of Reye syndrome, the treatment often consists of correction of hypoglycemia and electrolyte metabolism. At the same time, it is obligatory to introduce vitamin K medicines for the correction of blood coagulation disorders that arise due to liver dysfunction [26]. However, treatment in the intensive care unit, oxygen support and constant monitoring of vital organs and systems is an obligatory condition for the Reye syndrome treatment, even in its mild forms.

Progression of the Reye syndrome can spontaneously stop at any stage of development with subsequent recovery in 5-10 days, although without treatment in 30-70% of cases this pathology ends lethally [37].

Prognosis. The result depends on the severity of disorders of the brain functions, the speed of their progression and the degree of failure of the liver function [39]. Prognostically unfavorable factors are the lack of positive dynamics during 2nd-3rd sessions of replacement blood transfusion and hemosorption, rapid progress of the first 3 stages, rapid development of spasmus [24, 37, 39]. The worse is prognosis, the higher is the primary concentration of ammonia. At its level of more than 300 µg/l, according to L. Corey, R. Rubin, there is almost always a fatal result [7, 39].

In recent years, thanks to using methods of active detoxification during Reye syndrome, the mortality decreases from 80 to 15%. Despite this, R. Brunner and et al. found that 30 of 40 children who had had a severe form of Reye syndrome also had expressed neuropsychiatric disorders. Only 10 patients did not have them, but these children also experienced difficulties in studying and had sustained disorders of cognitive function [3]. If a child has spasmus during the course of the disease, after recovery mental retardation, convulsive disorder, muscle twitching or peripheral nerves damage are often noted [39]. Rarely one child can have Reye syndrome twice. With a mild course of disease, the full recovery of a child is possible [37].

Conclusions. Reye syndrome is a serious disease of children and teenagers that can be rarely seen today. Aspirin

is considered to be the most significant etiological factor, although this link is often called into question. Despite the controversies over the relationship between aspirin and Reye syndrome, it is a condition with significant morbidity and mortality, and it is therefore advisable to continue to limit the use of aspirin by children, as the benefit of its usage is likely not to outweigh the risk.

Both doctors and pharmacists can play a leading role in ensuring the proper use of aspirin in pediatric population. First of all, physicians are required to realize the need of rational use of antipyretic drugs, informing patients and their relatives about the side effects of drugs, monitoring the child's condition when prescribing antipyretics, more often using in their practice non-medicated methods for lowering body temperature, which are especially important in pediatric practice. A pharmacist can play an important role in recommending an alternative drug, such as ibuprofen or acetaminophen, instead of acetylsalicylic acid. This is a very urgent issue in countries with non-prescription antipyretics realization and a high percentage of self-treatment among patients, particularly in post-Soviet countries. So in Russia, despite the fact that since 1999 in instructions for acetylsalicylic acid usage it has been introduced as a contraindication acute viral infections suffered by children under 15 years of age, salicylates continue to be unreasonably widely used by children because of parents (up to 20%) and pediatricians (up to 60%) [36].

The risk of occurrence of this dangerous complication is the basis for taking restrictive measures on the use of acetylsalicylic acid and salicylates in most countries of the world. In instructions for use of these drugs it was recommended to make a warning about the possibility of developing Reye syndrome with a description of its clinical manifestations.

Therefore, it's always worth remembering the possibility of such a severe complication as Reye syndrome, the rational use of antipyretics and always informing patients and their relatives about the complications that can occur while using acetylsalicylic acid during respiratory diseases and other children's febrile conditions.

REFERENCES

1. Arslan S, Kılıçaslan C, Bilgin H, Odabaş D. Clinical Presentation, Treatment and Prognosis in Children with Reye-like Syndrome. *J Clin Anal Med* 2014;5(3): 191-194
2. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan Ali S., Shahriari A., Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999;340:1377-1382.
3. Brunner RL, O'Grady DJ, Partin JC, Partin JS, Schubert WK. Neuropsychologic consequences of Reye syndrome. *J Pediatr* 1979; 95(5-1):706-11.
4. Bzduch V, Behulova D, Lehnert W, Fabriciova K, Kozak L, Salingova A, Hrabincova E, Benedekova M. Metabolic cause of Reye – like syndrome. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(9):427-429.
5. Chow EL, Cherry JD. Reassessing Reye syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*.2003;157:1241-1242.
6. Clark I, Whitten R, Molyneux M, et al. Salicylates, nitric oxide, malaria, and Reye's syndrome. *Lancet*. 2001;357:625-627.
7. Corey LC, Rubin RJ. Reye's syndrome 1974: an epidemiologic assessment. In Pollack JD (ed): *Reye's syndrome*. New York: Grune & Stratton; 1975. p. 175-187
8. Degnan LA Reye's Syndrome: A Rare But Serious Pediatric Condition *US Pharm*. 2012;37(3):HS6-HS8.
9. Ede RJ, Williams R. Occurrence and management of cerebral oedema in liver failure. In: Williams R (ed). *Liver failure*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986. p. 27-43.
10. Faraj BA, Newman SL, Caplan DB, Ali FM, Camp VM, Ahmann PA. Evidence for hypertyraminemia in Reye's syndrome. *Pediatrics* 1979; 64(1):76-80.
11. Ferri F.F. Reye's syndrome. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2010. — Section 1.
12. Glasgow JF, Middleton B, Moore R, Gray A, Hill J. The mechanism of inhibition of beta-oxidation by aspirin metabolites in skin fibroblasts from Reye s syndrome patients and control. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1454(1):115-25
13. Glasow JFT, Middleton B. Reye syndrome – insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 351-353
14. Gosalakkal JA, Kamoji V. Reye syndrome and Reyelike syndrome. *Pediatr Neurol* 2008;39:198-200.
15. Lovejoy FH, Smith AL, Bresnan MJ, Wood JN, Victor DI, Adams PC. Clinical staging in Reye syndrome. *Am J Dis Child*. 1974;128:36-41.
16. Luscombe FA, Monto AS, Baublis JV. Mortality due to Reye's syndrome in Michigan: distribution and longitudinal trends. *J Infect Dis*. 1980;142:363-371.
17. Mehendale S. M., Banerjee K. Reye's Syndrome The national medical journal of India. 1991; 4(3):118-123
18. Pinsky F., Hurwitz E.S., Schonberger L.B. Gunn WJ. Reyes syndrome and aspirin. Evidence for a dose-response effect. *JAMA*. 1988; 260(5):657-661
19. Plochl E. Das reye-syndrom bzw. Reye-anliche syndrome. *Pediatr.prax*. 2002;48:421-428
20. Reye RK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet*. 1963;2(7311):749-752.
21. Schrör K. Acetylsalicylsäure. Dr. Schrör Verlag, Frechen; 2011. 410p
22. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs*. 2007;9(3):195-204.
23. Trauner DA: Treatment of Reye syndrome. *Ann Neurol*. 1980;7:2-4
24. Weiner DL. Reye Syndrome Apr. 02, 2015 Available from: http://emedicine.medscape.com/article/803683-overview#a3zabolevanija_neurology/Reye-syndrome
25. Бадалян ЛО, Берестов АИ, Блохин БМ, Лиджиева РЦ, Ильчук ИТ. Синдром Рейе у детей (Обзор). *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1990; 90(8):109-112.
26. Басманов СМ, Белебеев ГИ, Беляев АВ та ін. Інтенсивна терапія в педіатрії. Київ: Медицина, 2008.
27. Вельтищев Ю.В. Неотложные состояния у детей : справочник. Москва: Бином, 2011.
28. Венгеровский А.И., Батунина Н.О., Саратиков А.С., Синдром Рейе - тяжелое осложнение терапии салицилатами. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2000; 63(2):76-80.
29. Давыдова ВМ, Мансурова ГШ. Лекарственные поражения печени у детей // *Практическая медицина*. 2012;03(12). Available from: <http://pmarchive.ru/lekarstvennye-porazheniya-pecheni-u-detej/>
30. Дидковский НА, Малашенкова ИК, Танасова АН. Ацетилсалициловая кислота и синдром Рея. *РМЖ*. 2004;4:222

31. Додаток до наказу МОЗ №437 від 31-08-2004 «Протоколи надання медичної допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному і дошпитальному етапах». Available from: <http://medguru.ua/medstandartu/1215>
32. Крамарев С.О., Литвиненко Н.Г. Синдром Рея у дітей. ПАГ. 1999; 3: 5-9.
33. Майданник В.Г. Педиатрия. Харьков: Фолио, 2002.
34. Оскирко А.Н., Кишкурно Е.П., Комир В.В., Млявая Т.В. Синдром Рея в педиатрической практике. Медицинский журнал. 2012; 1:139-148.
35. Прокопів О.В., Мостюк А.І. Гепатомегалія як інформативний клінічний критерій ранньої діагностики синдрому реє у дітей(на підставі власних спостережень). Гепатологія. 2011;1:26-33
36. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей Пособие для врачей. Москва, 2003 Available from: <https://medi.ru/info/600>
37. Руина ЕА, Густов АВ, Смирнов АА, Логанова АГ. Рецидивирующий синдром Рейе у взрослого мужчины – трудности диагностики (клинический случай). Медицинский альманах. 2016;5(45):141-145.
38. Справочник болезней. Available from: <http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/>
39. Токсическая энцефалопатия с жировой дегенерацией органов, синдром Рея. Available from: <http://www.blackpantera.ru/pediatrics/31036>
40. Цимбаліста ОЛ, Волосянко АБ, Семкович МЯ, Семкович ЯВ, Мельник ТМ, Стефанишин ПА. Клінічний випадок успішного лікування синдрому Рея у дитини. Перинатологія і педиатрія. 2016;1(65):122-124;doi 10.15574/PP.2016.65.122

SUMMARY

REYE (RAY'S) SYNDROME: A PROBLEM EVERYONE SHOULD REMEMBER

Chornomydz I., Boyarchuk O., Chornomydz A.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Reye syndrome is a rare but a very dangerous emergency that children and teenagers suffer. This threatening condition occurs during the treatment of fever in the clinical course of viral diseases with drugs containing acetylsalicylic acid and other salicylates. The high mortality rate from this disease is associated with the development of a rapidly progressing toxic encephalopathy and hepatic insufficiency. The etiology and pathogenesis of the Reye syndrome, despite the large number of investigations, is not clear enough. Today, special attention is paid to the development of so-called Reye-like syndromes in the context of congenital metabolic defects, although cases of the true Reye syndrome occur quite often. In spite of the long discussion among scientists, the effect of acetylsalicylic acid is an important factor of development of this pathological syndrome. Taking this fact into consideration, the use of acetylsalicylic acid by children, especially in case of colds, should be strictly controlled by a doctor and parents should be informed about possible complications, especially the

development of the Reye syndrome. This issue is very urgent in countries with non-prescription antipyretics realization and a high percentage of self-treatment among patients.

Keywords: Reye syndrome, Reye-like syndromes, acetylsalicylic acid, toxic encephalopathy, children

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ РЕЙЕ (РЕЯ): ПРОБЛЕМА, О КОТОРОЙ НЕОБХОДИМО ПОМНИТЬ ВСЕМ

Чорномидз И.Б., Боярчук О.Р., Чорномидз А.В.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина

Синдром Рейе является редким и весьма опасным заболеванием детского и подросткового возраста, развивается в результате лечения лихорадки и вирусных заболеваний препаратами, содержащими ацетилсалициловую кислоту и другие салицилаты. Высокий процент смертности от заболевания связан с развитием быстро прогрессирующей токсической энцефалопатии и печеночной недостаточности. Этиология и патогенез синдрома Рейе, несмотря на большое количество исследований, по сей день остаются не до конца изученными. Особое внимание уделяется развитию т.н. Рейе-подобных синдромов на фоне врожденных дефектов метаболизма, хотя и случаи истинного синдрома Рейе встречаются довольно часто. Несмотря на противоречивые данные различных исследователей, ацетилсалициловая кислота является риск-фактором синдрома Рея, что диктует необходимость строгого контроля за назначением ацетилсалициловой кислоты в детском возрасте и информирования родителей о возможных осложнениях, особенно о развитии синдрома Рейе. На сегодняшний день это чрезвычайно актуально, так как во многих странах производится безрецептурная продажа антипиретиков и среди пациентов доминирует самолечение.

რეზიუმე

REYE-ს სინდრომი: პრობლემა, რომელიც სულ უნდა გვახსოვდეს

ი. ჩორნომიძე, ა. ბოიარჩუკი, ა. ჩორნომიძე

ი. გორბაჩოვსკის სახ. ტერნოპის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

Reye-ს სინდრომი არის იშვიათი, მაგრამ საკმაოდ საშიში დაავადება ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში, იგი ხშირად ვლინდება ვირუსული დაავადებების აცეტილსალიცილის მუავით და სხვა სალიცილატების შემცველი პრეპარატებით მკურნალობის შედეგად. ამ დაავადების დროს

სიკვდილიანობის მაღალი მაჩვენებელი უკავშირდება სწრაფად განვითარებად ტოქსიკურ ენცეფალოპათიასა და ღვიძლის უკმარისობა. Reye-ს სინდრომის ეტიოლოგია და პათოგენეზი, მიუხედავად ჩატარებული მრავალი კვლევებისა, სათანადოდ არ არის შესწავლილი. სადღეისოდ განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა ე.წ. Reye-ს სინდრომის მსგავს შემთხვევებს, რომლებიც ვითარდება თანდაყოლილი მეტაბოლიზმის დეფექტების ფონზე. მეცნიერთა შორის ხანგრძლივი დისკუსიის მიუხედავად, აცეტისალიცილის მუავის ეფექტი ამ პათოლოგიური სინდრომის განვითარებაში

წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს. ქედან გამომდინარე, აცეტისალიცილის მუავას გამოყენება ბავშვებში მკაცრად უნდა შემოწმდეს ექიმის მიერ და ჩატარდეს მშობლების ინფორმირება შესაძლო გართულებებზე, განსაკუთრებით Reye-ს სინდრომის განვითარებაზე. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე კონტროლის დამყარება სალიცილატების მოხმარებაზე ბავშვებში განსაკუთრებით აქტუალურია, ვინაიდან რიგ ქვეყნებში ხორციელდება ანტიპირეტიკების და სხვა პრეპარატების ურეცეპტურო გაყიდვა და დომინირებს თვითმკურნალობის შემთხვევები.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ КАЗАХСТАНА

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х.

*Государственный медицинский университет города Семей,
кафедра последипломного и дополнительного образования, Казахстан*

Врожденные пороки сердца (ВПС) – самая распространенная форма врожденной патологии. На их долю приходится около 30% от общего числа всех врожденных пороков развития. Распространенность их в популяции различна. В Республике Казахстан в 2015 году распространенность ВПС составила 9,6 на 1 000 детей первого года жизни. Прослеживается тенденция к росту распространенности данной патологии [13]. Среди врожденных пороков развития, ВПС обуславливают основную часть неонатальной, младенческой, детской смертности и инвалидности [10,12].

Природа развития большинства ВПС по сей день окончательно не изучена. По общему мнению ученых ВПС являются мультифакторными заболеваниями с преобладанием генетических факторов риска [11]. Имеются данные, что в исследованных популяциях врожденные пороки различных органов и систем часто сочетаются с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [3]. Вполне вероятно, что дисплазия отягощает клиническое течение ВПС. Вопрос о хирургическом лечении ВПС у детей, его эффективности и безопасности напрямую связан с состоянием соединительной ткани [10]. Соединительнотканная дисплазия сердца в настоящее время наиболее актуальны ввиду высокой частоты их распространения в популяции [3]. ДСТ привлекает пристальное внимание исследователей, так как является риском развития осложнений, таких как инфекционный

эндокардит, аритмии, тромбоэмболии, внезапная смерть. У многих детей с ВПС отмечается сочетание различных пороков сердца. Примерно у 1/3 детей ВПС сочетаются с экстракардиальными врожденными аномалиями опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и многочисленными стигмами дизэмбриогенеза [1,2].

В Республике Казахстан аспекты эпидемиологии ДСТ, ее сочетаний с ВПС, а также клинических особенностей течения пороков сердца на фоне дисплазии являются неизученными. Уровень распространенности ВПС и ДСТ в детской популяции города Семей является достаточно высоким и диктует необходимость проведения исследования их сочетаний.

Целью исследования явилось проведение клинико-лабораторного анализа сочетаний врожденных пороков сердца и дисплазии соединительной ткани у детей, проживающих в г. Семей и определение факторов риска формирования врожденных пороков сердца.

Материал и методы. В работе использовались определения из разделов по МКБ-10 как Q(20-28) - врожденные аномалии (пороки развития) сердца и системы кровообращения у детей в возрасте от 0 до 14 лет [14].

Клиническую группу исследования составили 84 детей с врожденными пороками сердца в возрасте от 1 до 14 лет (средний возраст – 7,5±0,6 года), в том

числе, 46 (54,8 %) мальчиков и 38 (45,2 %) девочек. Критерии включения в основную группу: возраст; наличие ВПС; наличие информированного согласия родителей (опекунов) и самих детей старше 12 лет на участие в исследовании, рождение и постоянное проживание в г. Семей. Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, доминирующих в клинической картине и не позволяющих осуществить некоторые компоненты исследования; отказ от участия в исследовании.

Наиболее частыми среди ВПС у детей, включенных в исследование, были дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). В значительном числе случаев наблюдались дети с таким тяжелым пороком, как тетрада Фалло. Несколько реже наблюдались открытый аортальный проток и транспозиция магистральных сосудов. Некоторые авторы [15] открытое овальное окно причисляют к числу аномалий, входящих в состав синдрома дисплазии соединительной ткани сердца. По опубликованным данным частота этой аномалии в популяции может достигать 30%. Данное нарушение относили к порокам сердца только у детей в возрасте старше 7 лет при наличии значимого межпредсердного шунта с нарушениями гемодинамики. Менее распространенные формы ВПС у обследованных включали стеноз легочной артерии, бicuspidальный аортальный клапан, коарктацию аорты, сочетанный аортальный порок.

В качестве группы сравнения обследованы 84 детей с признаками дисплазии соединительной ткани, однако без ВПС и других врожденных пороков развития, включенных в базисную классификацию (МКБ-10). Из них 48 (57,1%) мальчиков и 36 (42,9%) девочек. Средний возраст по группе составил $7,2 \pm 0,5$ лет, включенные в данную группу дети не имели существенных различий с основной группой ни по возрасту, ни по половому распределению. Критерии включения: возраст; отсутствие врожденных пороков развития; наличие информированного согласия родителей (опекунов) и самих детей старше 12 лет на участие в исследовании, рождение и постоянное проживание в г. Семей. Критерии исключения: наличие тяжелых соматических заболеваний или острых инфекционных и инфекционно-воспалительных процессов на момент обследования; неполнота обследования, в том числе отсутствие данных опроса родителей; отказ от участия в исследовании.

В контрольную группу были включены 80 детей без признаков врожденных пороков любых органов и систем, без признаков, позволяющих установить диагноз ДСТ, в возрасте от 1 до 14 лет (средний возраст – $7,3 \pm 0,5$ года), в том числе 40 мальчиков (50,0%) и 40 девочек (50,0%).

Включение детей в исследовательские группы осуществлялось путем их комплексного медицинского осмотра и беседы с матерями. На всех детей заполнялись анкеты – опросники. В анкете отражены

социально-бытовые условия семьи, анамнез беременности матери ребенка, питание матери во время беременности и питание ребенка на момент опроса, данные о заболеваниях матери. Анкеты проверены на валидность у 20 пациентов детского отделения Медицинского центра Государственного медицинского университета города Семей, в результате чего выявлены непонятные и некорректные вопросы, которые в дальнейшем были исключены из анкет или изменены.

На каждого ребенка заполнялась индивидуальная карта, которая включала данные анамнеза жизни, заболевания, фенотипические признаки, антропометрические показатели, данные лабораторного и инструментального исследований.

Клиническое обследование детей выполнялось путем тщательного объективного осмотра. Проводили выкипировку данных из медицинской документации – историй болезни, медицинских карт стационарного больного «Форма № 003/У».

Диагностика ДСТ основывалась на выявлении внешних фенотипических (при клиническом осмотре) и висцеральных (по данным инструментальных методов исследования) признаков. Выявленные фенотипические признаки интерпретировали в соответствии с критериями, разработанными экспертами российской педиатрической группы «ДСТ» [4]. Осуществлялась балльная оценка внешних фенотипических признаков ДСТ (I этап диагностики) и висцеральных признаков системного (II этап диагностики).

Лабораторные методы исследования включали биохимический анализ крови (кальций, магний, фосфор, фибриноген).

Для изучения минеральной плотности костной ткани применялась ультразвуковая денситометрия на аппарате Sunlight omni (США) с анализом согласно детским программам в области пяточной кости.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20 для Windows (ГМУ г. Семей).

Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации (исключение результатов, не относящихся к ряду данных согласно критерию Романовского), группировку данных по задаваемым критериям. Анализ непрерывных переменных осуществлялся с использованием непараметрических методов. Для анализа таблиц сопряженности использовали односторонний критерий Фишера и критерий χ^2 . При проведении статистического анализа критический уровень значимости p , был равен 0,05; 0,01.

Результаты и их обсуждение. В структуре ВПС у детей, проживающих в г. Семей в перинатальном периоде регистрировалась достаточно высокая частота септальных дефектов: ДМЖП – 19,0 % случаев (95 % CI: 11,6-29,4) и ДМПП – 21,4 % (95 % CI: 13,5-32,0), тетрада Фалло – 10,7 % случаев (95 % CI: 5,3-19,8).

Фенотипические признаки ДСТ могут отсутствовать при рождении или иметь очень незначительную выраженность. С годами количество признаков ДСТ и их выраженность нарастает прогрессивно. Для установления факта ДСТ необходимо выявить у детей ≥ 6 малых внешних и/или висцеральных проявлений с вовлечением ≥ 3 различных органов из разных систем [4].

В связи с этим, определены фенотипические (внешние) и висцеральные (внутренние) признаки (фены) дисплазии в трех исследуемых группах: дети с ВПС, дети с ДСТ и контрольная группа. Частота фенотипических признаков представлена в таблице 1.

Наиболее низкое число фенов оказалось у детей, которым не устанавливался диагноз ВПС и ДСТ (контрольная группа). Однако по некоторым признакам частота была довольно высокой даже в данной группе. Так, в 20% случаев отмечалась гипермобильность су-

ставов, в 21,3% - астеническое телосложение, в 17,5% - нарушение прикуса.

У детей с ВПС и ДСТ частота фенов была сопоставимой: астеническое телосложение определялось в группе с ВПС даже чаще, чем в группе с ДСТ (в 1,53 раза). Ещё большие различия в сторону превышения при ВПС были зарегистрированы по частоте деформации грудной клетки – в 2,07 раза. Аналогичные различия оказались по частоте арахнодактилии (1,46 раза). По частоте остальных фенотипических признаков наблюдалось превышение у детей с ДСТ. Наиболее значительные различия отмечались по малораспространенным фенам (повышенная растяжимость кожи, видимая венозная сеть). Менее значимыми, но заметными, они оказались в отношении геморрагического синдрома (1,72 раза), плоскостопия (1,47 раза), мышечной гипотонии (1,53 раза). Степени статистической значимости достигало превышение

Таблица 1. Фенотипические признаки ДСТ в сравниваемых группах

Признак	Дети с ВПС, n=84		Дети с ДСТ, n=84		Контрольная группа, n=80		$\chi^2/$ P1-2	$\chi^2/$ P1-3	$\chi^2/$ P2-3
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Астеническое телосложение	72	85,7	47	56,0	17	21,3	18,00 <0,001	68,61 <0,001	20,73 <0,001
Деформации грудной клетки	31	36,9	15	17,9	0	0,0	7,66 <0,01	36,41 <0,001	15,72 <0,01
Арахнодактилия	19	22,6	13	15,5	1	1,3	1,39 >0,05	17,47 <0,001	10,62 <0,01
Долихостеномелия	12	14,3	14	16,7	5	6,3	0,18 >0,05	2,84 >0,05	4,31 <0,05
Сколиоз/сколиотическая осанка	25	29,8	31	36,9	6	7,5	0,96 >0,05	13,24 <0,01	20,28 <0,001
Гипермобильность суставов	58	69,0	73	86,9	16	20,0	7,80 <0,01	39,81 <0,001	73,91 <0,001
Плоскостопие	19	22,6	28	33,3	9	11,3	2,39 >0,05	3,74 >0,05	11,44 <0,01
Аномалии ушных раковин	29	34,5	39	46,4	5	6,3	2,47 >0,05	19,93 <0,001	33,70 <0,001
Повышенная растяжимость кожи	3	3,6	9	10,7	2	2,5	3,23 >0,05	0,16 >0,05	4,42 <0,05
Экхимозы, петехии, носовые кровотечения	11	13,1	19	22,6	7	8,8	2,60 >0,05	0,79 >0,05	5,91 <0,05
Видимая венозная сеть	3	3,6	8	9,5	3	3,8	2,43 >0,05	0,0 >0,05	2,18 >0,05
Изменения прикуса	22	26,2	20	23,8	14	17,5	0,13 >0,05	1,81 >0,05	0,99 >0,05
Готическое небо	6	7,1	7	8,3	0	0,0	0,08 >0,05	5,93 <0,05	6,96 <0,01
Грыжа пупочная /паховая /мошоночная	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0,96 >0,05	-	0,96 >0,05
Мышечная гипотония	15	17,9	23	27,4	0	0,0	2,18 >0,05	15,72 <0,01	25,48 <0,001

частоты почти по всем параметрам в обеих группах детей с патологией над контролем. По общему числу выявленных симптомов значимых различий между группами ВПС и ДСТ не наблюдалось.

В настоящее время имеется сводная таблица из 30-40 диагностических признаков с количественной их оценкой, описанная в учебниках по педиатрии. В ее основу положено наличие и выраженность фенотипических признаков ДСТ, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от степени выраженности [6]. Оценка каждого признака и суммирование баллов выражалась в определении степени ДСТ.

Проанализирована степень выраженности ДСТ у детей с различными формами ВПС, выражая это в балльной оценке. Наиболее тяжелые поражения соединительной ткани (3 степень) чаще выявлены при тетраде Фалло (77,8%), стенозе легочной артерии (80%), бicuspidальном аортальном клапане (75%), коарктации аорты (75%), транспозиции магистральных сосудов (75%), при наличии ДМЖП (75%). Менее выраженные нарушения были характерны для ДМПП (38%), открытого овального окна с гемодинамическими нарушениями (33%), сочетанного аортального порока (25%). Имеющиеся в единичных случаях аномалии также характеризовались наиболее выраженными признаками ДСТ.

Показатели минерального обмена играют существенную роль в патогенезе нарушения метаболизма костной и соединительной ткани, что позволяет считать обоснованным определение уровня кальция, магния, фосфора в сыворотке крови детей. В педиатрической практике выделяют латентную и манифестную формы дефицита кальция. К дошкольному возрасту степень выраженности клинических симптомов нарастает и коррелирует со снижением ионизированного кальция. Определяя уровень ионизированного кальция в сыворотке крови мы своевременно диагностируем нарушения минерального обмена у детей раннего и дошкольного возраста [7,9].

В норме в плазме крови содержание общего кальция - 2,15-2,58 ммоль/л, ионизированного - 1,15-1,27 ммоль/л. В отличие от кальция, концентрация неор-

ганического фосфора колеблется в сыворотке крови в более широких пределах от 1,29-2,25 ммоль/л. Концентрация магния в сыворотке крови в норме составляет 0,7-0,98 ммоль/л. Имеются данные, что концентрации кальция и магния находятся в обратно пропорциональной зависимости: дефицит магния вызывает у экспериментальных животных гиперкальциемию и даже нефрокальциноз [8]. Результаты биохимического анализа в исследуемых и контрольной группах детей представлены в таблице 2.

По отношению к показателям контроля в обеих группах обследованных детей с патологией (ВПС и ДСТ) выявлены статистически значимые различия: у детей с ВПС отмечалось относительное снижение среднего содержания кальция в крови на 15,2% ($p < 0,05$). Среднее содержание ионизированного магния в обеих группах детей с патологией было ниже нижней границы нормы, тогда как в контрольной группе этот показатель находился в пределах нормы. Различия с контролем составили 15,6% в группе с ВПС и 18,2% - с ДСТ ($p < 0,05$ в обоих случаях). Сниженные данные были характерны для содержания неорганического фосфора. В обеих группах детей с патологией этот показатель находился на нижней границе нормы и был ниже на 35,3% и 37,7% соответственно, чем в контроле ($p < 0,01$ в обоих случаях). Средняя величина содержания фибриногена также была значимо снижена (на 29,7%, $p < 0,01$ - в группе ВПС и на 23,8%, $p < 0,05$ - в группе ДСТ). При этом следует отметить, что у детей с легкой и особенно средней степенью ДСТ отмечалась гипофибриногенемия, а при тяжелой степени - наблюдались случаи с умеренной гиперфибриногенемией.

На современном этапе считается, что в патогенезе костных проявлений ДСТ, лежит неполноценность коллагена I типа, что приводит к нарушению включения солей кальция и фосфора в костный матрикс и, в свою очередь сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с дальнейшим формированием соответствующих осложнений [5]. Для оценки структурно-функционального состояния костной ткани изучен показатель МПКТ у детей с ВПС и ДСТ и в контрольной группе (таблица 3).

Таблица 2. Содержание показателей минерального обмена и фибриногена у детей

Признак	Дети с ВПС, n=84	Дети с ДСТ, n=84	Контрольная группа, n=80	P1-2	P1-3	P2-3
Ca (n=2,15-2,58 ммоль/л)	2,06± 0,09	2,11± 0,12	2,43±0,10	>0,05	=0,05	=0,05
Mg (n=0,7-0,98 ммоль/л)	0,65± 0,03	0,63± 0,02	0,77±0,03	>0,05	=0,05	=0,05
Неорганический P (n =1,29-2,25 ммоль/л)	1,32± 0,07	1,27± 0,06	2,04±0,09	>0,05	=0,01	=0,01
Фибриноген (n=2,0-4,0 г/л)	1,89± 0,05	2,05± 0,07	2,69±0,04	>0,05	=0,01	=0,05

Таблица 3. Результаты денситометрического обследования детей

Уровень МПКТ	Дети с ВПС, n=84		Дети с ДСТ, n=84		Контрольная группа, n=80		$\chi^2/$ P1-2	$\chi^2/$ P1-3	$\chi^2/$ P2-3
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Остеопения	62	73,8	59	70,2	6	7,5	1,47 >0,05	22,81 <0,01	20,70 <0,01
Остеопороз	2	2,4	3	3,6	0	0	1,90 >0,05	2,27 >0,05	3,05 >0,05
Норма	20	23,8	22	26,2	74	92,5	1,44 >0,05	23,76 <0,01	21,18 <0,01

Таблица 4. Балльная оценка внешних и висцеральных признаков ДСТ у детей

Степень	Дети с ВПС, n=84		Дети с ДСТ, n=84		Контрольная группа, n=80		$\chi^2/$ P1-2	$\chi^2/$ P1-3	$\chi^2/$ P2-3
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1 (12-20 баллов)	10	11,9	0	0,0	7	8,8	- <0,05	0,44 >0,05	- >0,05
2 (21-30 баллов)	23	27,4	36	42,9	0	0	4,41 <0,05	- <0,01	- <0,01
3 (более 30 баллов)	51	60,7	48	57,1	0	0	0,22 >0,05	- <0,001	- <0,001

примечание: при отсутствии критерия χ^2 использован точный критерий Фишера

Таблица 5. Анамнестические факторы риска у матерей до развития беременности

Показатель	Группа ВПС, n=84		Группа ДСТ, n=84		Контрольная группа, n=80		$\chi^2/$ P1-2	$\chi^2/$ P1-3	$\chi^2/$ P2-3
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Врожденный порок развития (ВПР) у матери	3	3,6	4	4,8	1	1,3	- >0,05	- >0,05	- >0,05
Артериальная гипертензия	7	8,3	3	3,6	2	2,5	- >0,05	- >0,05	- >0,05
Заболевания почек	8	9,5	5	6,0	5	6,3	- >0,05	- >0,05	- >0,05
Миопия	27	32,1	34	40,5	15	18,8	1,26 >0,05	3,86 >0,05	9,23 <0,05
Употребление алкоголя	10	11,9	9	10,7	6	7,5	0,06 >0,05	0,90 >0,05	0,51 >0,05
Употребление табака	14	16,7	11	13,1	8	10,0	0,42 >0,05	1,57 >0,05	0,38 >0,05
Наличие производственных вредностей	9	10,7	7	8,3	7	8,8	0,28 >0,05	0,18 >0,05	0,001 >0,05
Выкидыши в анамнезе	18	21,4	6	7,1	3	3,8	7,00 <0,05	- <0,05	- >0,05
Осложнения течения предшествующих беременностей	37 (n=50)	74,0	21 (n=43)	48,8	15 (n=47)	31,9	6,24 <0,05	17,25 <0,01	2,68 >0,05

примечание: при отсутствии критерия χ^2 использован точный критерий Фишера

У детей обеих групп с наличием патологии преобладало состояние остеопении, характеризующееся уме-

ренным снижением показателей МПКТ в пределах 10 перцентилей ниже возрастной нормы. В контрольной

группе данное состояние было зарегистрировано только у 6 (7,5%) детей. Различия по частоте остеопении и, соответственно, нормального уровня МПКТ были статистически значимыми между обеими группами детей с патологией и здоровыми и не значимыми между группами ВПС и ДСТ.

Для определения степени дисплазии в группах обследованных детей был сделан расчет фенотипических и висцеральных признаков, представленный в таблице 4.

Дети с ДСТ имели только 2-3 степень данной патологии по сумме баллов, т.к. при отсутствии других заболеваний определение 1 степени может считаться вариантом нормы.

Среди обследованных детей с ВПС не было ни одного без признаков дисплазии. Только у 10 детей (11,9%) была определена 1 степень ДСТ. Выраженность внешних и висцеральных признаков дисплазии в группе детей с ВПС соответствовала 3 степени в большем чис-

ле случаев, чем в группе ДСТ, однако различия статистически недостоверны. Зарегистрирована значимость различий только по числу детей с 2 степенью, которая наблюдалась чаще в группе ДСТ ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлено, что ДСТ является практически неизбежным сопутствующим синдромом у детей с ВПС, наблюдаясь в 88,1% случаев. Число и выраженность симптомов ДСТ при ВПС оказались высокими, что требует учета данной патологии при оценке тяжести состояния детей с ВПС и определении тактики лечения.

В качестве факторов риска рождения детей с ВПС и ДСТ проанализированы анамнестические показатели их матерей до развития беременности, течение беременности и родов (таблица 5).

Врожденные пороки развития у матерей имели место в единичных случаях и, несмотря на резкое превышение частоты в группах ВПС и ДСТ, не имели статистически значимых различий с контролем. У

Таблица 6. Течение беременности в сравниваемых группах

Показатель	Группа ВПС, n=84		Группа ДСТ, n=84		Контрольная группа, n=80		$\chi^2/$ P1-2	$\chi^2/$ P1-3	$\chi^2/$ P2-3
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Осложнения первой половины беременности	9	10,7	12	14,3	7	8,8	0,49 >0,05	0,18 >0,05	1,22 >0,05
Моносимптомный гестоз	3	3,6	2	2,4	3	3,8	- >0,05	- >0,05	- >0,05
Преэклампсия	18	21,4	11	13,1	6	7,5	2,04 >0,05	- <0,05	- >0,05
Сочетанный гестоз	4	4,8	2	2,4	0	0,0	- >0,05	- >0,05	- >0,05
Эклампсия	2	2,4	2	2,4	0	0,0	- >0,05	- >0,05	- >0,05
Гестозы всего	27	32,1	17	20,2	9	11,3	3,08 >0,05	10,44 <0,05	2,48 >0,05
Угроза преждевременных родов	5	6,0	3	3,6	2	2,5	- >0,05	- >0,05	- >0,05
Анемия: 1 степени	25	29,8	35	41,7	22	27,5	2,59 >0,05	0,10 >0,05	3,62 >0,05
2 степени	5	6,0	3	3,6	2	2,5	- >0,05	- >0,05	- >0,05
3 степени	2	2,4	1	1,2	0	0,0	- >0,05	- >0,05	- >0,05
Вирусные инфекции	28	33,3	25	29,8	17	21,3	0,25 >0,05	3,00 >0,05	1,56 >0,05
Антибактериальная терапия	8	9,5	14	16,7	9	11,3	1,88 >0,05	0,13 >0,05	0,99 >0,05
Прием поливитаминовых препаратов	41	48,8	35	41,7	33	41,3	0,86 >0,05	0,94 >0,05	0,002 >0,05
Операция кесарево сечение	7	8,3	14	16,7	4	5,0	2,67 >0,05	0,73 >0,05	5,71 <0,05

примечание: при отсутствии указания критерия χ^2 использован точный критерий Фишера

матерей группы ВПС чаще отмечалась артериальная гипертензия на момент развития беременности. Минимальные различия прослеживались по частоте заболеваний почек, за исключением гестационного пиелонефрита. Частым сопутствующим состоянием была миопия. Наиболее высокий показатель (40,5%) имелся в группе ДСТ, и только он имел статистически значимые различия с контролем. Вредные привычки в форме употребления алкоголя и различных видов табака также чаще были зарегистрированы у матерей группы ВПС, хотя статистически значимых различий даже с контролем не выявлено. В небольшом числе случаев матери подвергались негативным производственным воздействиям. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Спонтанные аборт в анамнезе чаще наблюдались у женщин группы ВПС. Различия с группой ДСТ и контролем по данному параметру были статистически значимыми. Осложнения течения предшествующих беременностей, завершившихся рождением ребенка, также оказались более частыми в группе матерей детей с ВПС. Различия с группой ДСТ составили 43,2% ($p < 0,05$), а с контрольной группой – 59,5% ($p < 0,01$).

Таким образом, «традиционные» факторы риска, такие как вредные привычки, негативные производственные воздействия в анамнезе и соматические патологии оказались в большинстве своем незначимыми при распределении по группам, вероятно, в силу относительно небольшой распространенности, наиболее значимым оказался осложненный акушерский анамнез.

При анализе течения беременности, завершившейся рождением ребенка, включенного в исследование, не выявлено существенных различий частот осложнений первой половины беременности. Этот показатель был наиболее высоким в группе ДСТ, но без значимости и различий (таблица 6).

Иная картина наблюдалась при оценке частоты гестозов. Моносимптомные формы последних отмечались редко и без существенных различий между группами. Преэклампсия наиболее часто (21,4%) развилась у женщин группы ВПР, статистически значимым было превышение этого показателя над контрольной группой. Сочетанные гестозы у женщин с предшествующей соматической патологией чаще отмечались в группе ВПР. По 2 случая эклампсии наблюдалось в группах ВПР и ДСТ. По суммарному количеству гестозов группа ВПР в 1,6 раза превышала группу ДСТ ($p > 0,05$) и в 2,9 раза – контрольную группу ($p < 0,05$). Между группами ДСТ и контрольной значимых различий не выявлено. Угроза преждевременных родов, хотя и наблюдалась чаще в группе ВПР, также не имела статистически значимых различий по частоте между всеми группами.

Достаточно часто у матерей всех трех групп наблюдалась анемия. Наибольшая частота ее характеризовала группу ДСТ, наименьшая – контрольную. В группе ВПС чаще развивалась анемия II-III степени, хотя различия статистически незначимы.

Одним из «традиционных» факторов риска рождения детей с пороками развития считаются вирусные инфекции, перенесенные в ходе беременности. В проведенном исследовании они имелись примерно у 30% обследованных. Наибольшая их частота отмечалась в группе ВПС, наименьшая – в контрольной. Однако различия (в 1,5 раза) оказались статистически незначимыми.

Антибактериальная терапия чаще проводилась в ходе беременности у женщин, родивших детей с ДСТ, а реже – с ВПС. Статистической значимости различий не выявлено. Прием поливитаминных препаратов чаще осуществлялся женщинами, родившими детей с ВПР. Возможно, это было связано со стремлением компенсировать имевшиеся факторы риска. Статистически значимых различий между группами по этому показателю не выявлено.

Завершение беременности оперативным родоразрешением чаще имело место у женщин группы ДСТ, причем показатель в 2 раза превышал таковой в группе ВПС и в 3,3 раза – в контрольной группе ($p < 0,05$). Последнее наблюдение, на наш взгляд, следует считать в большей мере флуктуацией, чем реальной необходимостью в различных видах родоразрешения.

Таким образом, в совокупности факторов риска, имевшихся во время беременности, прослеживается определенное превышение у женщин, родивших детей с ВПС. Однако, по нашему мнению, ни факторы риска, ни анамнестические данные до развития беременности не сыграли решающей роли в возникновении ВПС в большинстве проанализированных случаев. Поэтому проведено дополнительное исследование частоты и выраженности признаков ДСТ у матерей в ассоциации с клинической группой. Анализ частоты фенотипических признаков ДСТ у матерей изучаемых групп представлен в таблице 7.

Наиболее частым феном оказалось астеническое телосложение. В большом числе случаев оно наблюдалось у матерей группы ДСТ, реже – в контрольной группе. Астеническое телосложение в 1,9 раза чаще выявлено у детей с ДСТ, чем в контрольной ($p < 0,05$), а в сравнении с группой ВПС – в 1,6 раза ($p > 0,05$). В 10,7% случаев группы ДСТ и у 6,0% – группы ВПС выявлен сколиоз (в 3,8 раза больше в группе ВПС и почти в 5 раз – в группе ДСТ, $p < 0,05$). Распространенным признаком в группах ВПС и ДСТ была гипермобильность суставов – в 4,5 раза и 3,7 раза чаще, чем в контроле ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно). Аналогично отмечалась значимость различий по частоте плоскостопия (в 4 раза в группе ВПС и 4,7 раза в группе ДСТ, $p < 0,05$). Значимо более частыми в группе ВПС были аномалии ушных раковин и признаки геморрагического синдрома. Превышение над контролем составило 4,8 раза ($p < 0,05$), а в группе матерей с ДСТ не было статистически значимых различий. Нарушения прикуса, гипотония мышц одинаково часто встречались у матерей детей обеих групп с патологией.

Таблица 7. Внешние признаки ДСТ у матерей детей изучаемых групп

Признак	Группа ВПС, n=84		Группа ДСТ, n=84		Контрольная группа, n=80		$\chi^2/P1-2$	$\chi^2/P1-3$	$\chi^2/P2-3$
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Астеническое телосложение	27	32,1	32	38,1	16	20,0	0,65 >0,05	3,12 >0,05	6,48 <0,05
Арахнодактилия	5	6,0	9	10,7	0	0,0	1,25 >0,05	- >0,05	- <0,05
Сколиоз/ сколиотическая осанка	16	19,0	20	23,8	4	5,0	0,57 >0,05	- <0,05	- <0,05
Гипермобильность суставов	22	26,2	19	22,6	5	6,3	0,29 >0,05	11,87 <0,01	8,79 <0,05
Плоскостопие	13	15,5	15	17,9	3	3,8	0,17 >0,05	- <0,05	- <0,05
Аномалии ушных раковин	17	20,2	11	13,1	2	2,5	1,54 >0,05	- <0,05	- <0,05
Экхимозы, петехии, носовые кровотечения	10	11,9	8	9,5	2	2,5	0,25 >0,05	- <0,05	- >0,05
Изменения прикуса	16	19,0	14	16,7	3	3,8	0,16 >0,05	- <0,05	- <0,05
Мышечная гипотония	8	9,5	7	8,3	1	1,3	0,07 >0,05	- >0,05	- >0,05

примечание: при отсутствии указания критерия χ^2 использован критерий Фишера

Результаты проведенного исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Выявленные различия показателей микроэлементного состава сыворотки крови и коагуляционного звена гемостаза у детей с ВПС выражались гипофибриногемией, гипокальциемией, гипомагниемией.

2. У детей с наличием патологии преобладало состояние остеопении, характеризующееся умеренным снижением показателей МПКТ в пределах 10 перцентилей ниже возрастной нормы.

3. Частота внешних и висцеральных признаков ДСТ у детей с ВПС была высокой, сравнимой с показателями у детей с ДСТ 2-3 степени и по большинству признаков значительно превышала уровень контрольной группы. В 88,1% случаев у детей с ВПС была диагностирована ДСТ 2-3 степени.

4. Превышение частоты признаков дисплазии у матерей детей с ВПС и ДСТ над контролем позволяет считать ДСТ фактором, который влияет на клиническую картину ВПС и характер его течения.

Работа выполнена в рамках научного проекта №0237/ГФ4, финансируемого Министерством образования и науки Республики Казахстан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьев В.Г. Поражения пищеварительного тракта при диффузных заболеваниях соединительной ткани // Детская гастроэнтерология: руководство для врачей/ под ред. Н.П. Шабалова. - М.: Медпресс-Информ, 2011. - С.598-604.

2. Бубнова Н.И., Жакота Д.А., Каск Л.Н. и соавт. Кардиопатии у детей // Арх.патологии. - 2010.- Т.72, №6.- С.11-16.

3. Гнусаев С. Ф. Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей //Мед. Вестник Северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 39-40.

4. Кадурин Т.И., Гнусаев С.Ф. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения: проект российских рекомендаций // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 5.- С.40.

5. Лыскина Г.А., Голованова Н.В. Коррекция минеральной плотности костной ткани при системных заболеваниях соединительной ткани у детей // Врач.-2007. - №1. - С. 28-32.

6. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. - 2008. - № 2. - С.22–28.

7. Стенникова О.В. Клинико-лабораторная характеристика и профилактика нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего и дошкольного возраста. – Екатеринбург, 2005. – 130 с.

8. Шальнова С. Н. Клинические сопоставления синдрома дисплазии соединительной ткани и формирования патологии почек у детей // Вестник Ивановской государственной медицинской академии. - 2004. - №2. - С. 91-92.

9. Щеплягина Л.А., Храмова С.Н. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани //Педиатрия. – 2007. – №1. – С.28-29.

10. Bahaaldin, Alsoufi, William, T. Mahle, Cedric, Manlhiot, et al. Outcomes of heart transplantation in children with hypoplastic left heart syndrome previously palliated with the Norwood procedure. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2016. Vol.151:1: P. 167-175.

11. Chaix, MA., Andelfinger, G., Khairy, P. Genetic testing in congenital heart disease: A clinical approach. World. J. Cardiol., 2016. Vol. 8(2): P.180-191.

12. Dolk, H., Loane, M., Garne, E. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group, Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. Vol. 123(8): P 841-849.

13. Iginov N., Duysenbaeva B., Rahimzhanova R., Dautov T., Bilyalova Z., Yelshibayev E. Regional features of the prevalence of congenital abnormalities of the blood circulatory system in the

Republic of Kazakhstan. *Medicine*, 2016. Vol.7: P. 34-36.

14. Health of the Republic of Kazakhstan population and activities of the healthcare organizations in 2009-2014., 2010-2015. Statistical summary. <http://pda.mzsr.gov.kz/en/node/>.

15. Singh, J., Evans, J., Levy, D. et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation. *Amer. J. Cardiology*, 2001. Vol. 83(6): P. 897-900.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS OF CONGENITAL HEART DISEASES ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AT CHILDREN LIVING IN EAST REGION OF KAZAKHSTAN

Madiyeva M., Rymbayeva T.

Republic of Kazakhstan, Semey State Medical University, Department of aftergraduated and additional education

The frequency of the combination of congenital heart defects (CHD) and connective tissue dysplasia remains poorly understood. And connective tissue dysplasia enhance severity the clinical of CHD.

The aim of the study was to conduct a clinical and laboratory analysis of combinations of congenital heart defects and connective tissue dysplasia in children of Semey and to determine the risk for the development of these pathologies.

The object of the study is the children of Semey (East Kazakhstan) aged 1-14 with congenital heart defects (CHD), with connective tissue dysplasia, healthy children and their mothers.

Definition complex clinical and laboratory studies in children with CHD and connective tissue dysplasia,

and their mothers. In children with CHD, the frequency of external and visceral signs of dysplasia was high. In 88.1% of cases in children with CHD was diagnosed 2-3 degrees of dysplasia. Was found difference in the microelement composition of blood serum and of hemostasis in children with CHD were expressed by hypofibrinogenemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. Excess of the frequency of signs of dysplasia in mothers over the control group to consider dysplasia as a factor that influences the clinical of CHD.

Keywords: congenital heart disease, connective tissue dysplasia, bone mineral density, phenotypic signs, visceral signs.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ КАЗАХСТАНА

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х.

Государственный медицинский университет города Семей, кафедра последипломного и дополнительного образования, Казахстан

Частота сочетания врожденных пороков сердца (ВПС) и дисплазии соединительной ткани (ДСТ) по сей день остается малоизученной. При этом дисплазии отягощают клиническое течение ВПС.

Целью исследования явилось проведение клинико-лабораторного анализа сочетаний врожденных пороков сердца и дисплазии соединительной ткани у детей, проживающих в г. Семей и определение факторов риска развития данных патологий.

Объект исследования – детское население города Семей (Восточный Казахстан) в возрасте 1-14 лет с ВПС и ДСТ, здоровые дети и их матери.

Проведены комплексные клинико-лабораторные исследования у детей с врожденными пороками сердца и дисплазией соединительной ткани, и их матерей. У детей с ВПС частота внешних и висцеральных признаков ДСТ была высокой. В 88,1% случаев у детей с ВПС диагностирована ДСТ 2-3 степени. Выявленные различия показателей микроэлементного состава сыворотки крови и коагуляционного звена гемостаза у детей с ВПС выражались гипофибриногенемией, гипокальциемией, гипомагнемией. Превышение частоты признаков дисплазии у матерей детей с ВПС и ДСТ над контролем позволяет считать ДСТ фактором, который влияет на клиническую картину ВПС и характер его течения.

რეზიუმე

შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიასთან ასოცირებული გულის თანდაყოლილი მანკების კლინიკური დახასიათება ყაზახეთის აღმოსავლეთ რეგიონში მცხოვრებ ბავშვებში

მ. მაღიევა, თ. რიმბაევა

ქ სემეის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დიპლომის შემდგომი და დამატებითი განათლების კათედრა, ყაზახეთი

გულის თანდაყოლილი მანკების (გთმ) და შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიის შერწყმის სისშირე დღემდე ნაკლებად შესწავლილ საკითხად რჩება. ამასთან, დისპლაზია ართულებს გთმ-ის კლინიკურ მიმდინარეობას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის თანდაყოლილი მანკების და შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიის შერწყმის შემთხვევების კლინიკურ-ლაბორატორიული ანალიზი ქალაქ სე-

მეში მცხოვრებ ბავშვებში და ამ პათოლოგიების განვითარების რისკ-ფაქტორების განსაზღვრა.

კვლევის ობიექტები – ქალაქ სემეის (აღმოსავლეთ ყაზახეთი) 1-14 წლის ასაკის ბავშვები გთმ-ით, შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიით, ჯანმრთელი ბავშვები და მათი დედები. ჩატარდა კომპლექსური კლინიკურ-ლაბორატორიული კვლევა.

გთმ-ის მქონე ბავშვებში შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიის გარეგანი და ვისცერული ნიშნების სისშირე იყო მაღალი. გთმ-ის მქონე ბავშვების 88.1%-ში დიაგნოსტირებული იყო შემაერთებელი ქსოვილის მე-2-3 ხარისხის დისპლაზია. გთმ-ის მქონე ბავშვებში გამოვლინდა ჰიპოფობრინოგენემია, ჰიპოკალციემია, ჰიპომაგნიემია.

დისპლაზიის ნიშნების სისშირის მომატება გთმ-ის და შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიის მქონე ბავშვების დედებში, საკონტროლოსთან შედარებით, იძლევა საფუძველს, რომ შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზია ჩაითვალოს გთმ-ის კლინიკურ სურათსა და მიმდინარეობაზე ზემოქმედ ფაქტორად.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С СИМБИОНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ В ЭПИТЕЛИИ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ ГНОТОБИОНТОВ

¹Кочламазашвили Б.К., ²Тогиашвили Л.Е., ²Джандиери К.Н.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент патологической анатомии и цитопатологии; ²Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н.Натишвили, Грузия

Вопрос взаимодействия иммунной системы с симбионтными микроорганизмами представляет собой новый раздел в иммунологии. Несмотря на это, подавляющее большинство исследователей до настоящего времени иммунитету слизистых приписывает лишь функцию противомикробной защиты, обобщая взаимодействие организма с нормальной и патогенной микрофлорой и рассматривая их с одной точки зрения [14]. В 2002 году В.Б. Климовичем [2] был предложен термин «акцептивный иммунитет» для обозначения взаимодействия иммунной системы с нормальным микроокружением организма. Автором было высказано предположение, что «акцептивный» иммунитет представляет собой отдельную функцию иммунитета, отличную от «протективного». Известно, что иммунитет, рассматриваемый как мощный фактор, обуславливающий эволюцию эукариотных организмов, их изменчивость и отбор [2], предоставил позвоночным важнейшие преимущества в выживании (способность

более эффективного пищеварения, борьбы с патогенами). Однако иммунологическая память и толерантность в большей степени необходимы для взаимодействия с нормальной микрофлорой, чем для борьбы с патогенами. Термин «акцептивный иммунитет» и высказанная автором точка зрения до сегодняшнего дня не является общепринятой и дискуссия по этому вопросу все еще продолжается [5,11,12,14]. Sansonetti P.J., Medritov R. [14] рассматривают взаимоотношение организма с нормальной микробиотой с той же точки зрения, что и взаимоотношение с патогенами. Хотя все же многие ученые приходят к выводу, что движущей силой формирования адаптивного иммунитета в эволюции была не борьба с патогенами, а установление благоприятных взаимоотношений с симбионтными микроорганизмами [12].

Everett M.L. с соавт. [6] впервые обобщил факты, на основе которых секреторный иммуноглобулин А (sIgA) и слизь рассматриваются с точки зрения их

промикробной активности, а не как традиционная защита организма от микробов, которая обеспечивает рост и жизнедеятельность симбионтных бактерий в кишечнике.

Поскольку симбионтные бактерии являются полезными для организма, основные задачи «акцептивного» иммунитета заключаются не в их элиминации, а в обеспечении условий для создания и поддержания микробного биоценоза с одной стороны, а с другой – в обеспечении безопасности организма хозяина. Как считают многочисленные исследователи, ключевым этапом этого взаимодействия является распознавание микробных продуктов с помощью паттерн-распознающих рецепторов на клетках хозяина [1,4].

Несмотря на повышенный интерес, проявляемый в последние два десятилетия к вышеотмеченному вопросу, механизмы формирования микробиоценоза и его взаимоотношения с иммунной системой человека и других млекопитающих по сей день недостаточно изучены, так как исследования должны касаться не одного, а сотен видов микроорганизмов, что довольно трудно [2]. В качестве известной модели многими исследователями используются безмикробные животные – гнотобионты. Эти животные, развивающиеся в стерильных условиях, имеют незрелую лимфоидную систему кишечника, а также недоразвитую лимфоидную ткань [3,11].

Доказано, что продукты нормальной микробиоты влияют на формирование компонентов иммунной системы человека и животных – на размер Пейеровых бляшек и мезентериальных лимфоузлов, развитие в них зародышевых центров, на формирование мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника (MALT), участвуют в развитии и поверхностной дифференцировке эпителия, микробные продукты способствуют нормальному формированию сосудистой системы кишечных ворсинок [7,8].

Нами высказано предположение, что у гнотобионтов имеются довольно хорошо развитые морфологические структуры, обеспечивающие «акцептивный» иммунитет, как и у конвенциональных животных, однако отсутствуют структуры, ответственные за «протективный» иммунитет, представленный у конвенциональных животных.

Широко используемые медико-биологические экспериментальные модели создаются с учетом современных технологий и основных параметров объекта моделирования на различных уровнях исследования (генетических, микробиологических, экологических); они легко контролируемы, а результаты, полученные с их помощью, достоверны и вполне адекватны.

В настоящей работе в качестве экспериментальной модели использованы лабораторные животные с контролируемой микрофлорой – гнотобионты, которые по своему микробиологическому статусу полностью соответствуют требованиям экологической медицины. Гнотобионты содержатся в специальных пластиковых

изоляторах, дышат воздухом, поступающим через непроницаемые для микробов мембраны, пьют пропущенную через миллиметровый фильтр дистиллированную воду, питаются термически и химически обработанной пищей, а также подвергаются специальному микробиологическому надзору, полностью исключающему возможность их случайной контаминации. Гнотобионты не подвержены воздействию патогенной микрофлоры, вследствие чего их реакции на воздействие окружающей среды более выражены.

В литературе имеется достаточно данных, касающихся влияния микробного окружения на организм [1,6,7], а также вопросов взаимоотношения организма (иммунный статус, старение, возможные патологические процессы) и его, так называемого, «микроокружения» (микрофлора, «пищевые» эндоантигены), однако, по нашему мнению, представленные в них факты не полностью освещают суть вопроса. Кроме того, неясны морфологические аспекты межсистемных взаимодействий. С этой точки зрения гнотобиология дает толчок новым идеям и перспективам, которые, однако, необходимо подкрепить фундаментальными, научно обоснованными фактами.

Все вышеизложенное усиливает интерес к многофакторному морфологическому исследованию взаимоотношений иммунной системы («акцептивного» и «протективного» отделов) с симбионтными микроорганизмами в подвздошном отделе тонкого кишечника гнотобионтов («наивных» организмов, не имеющих контакта с антигенами) и конвенциональных животных того же возраста, полученных тем же путем, т.е. в результате кесарева сечения, однако, в отличие от гнотобионтов проживающих в стандартных условиях микробного окружения вивария.

В организации симбионтных отношений основную роль играет кишечный эпителий, являющийся разделительным барьером, ограничивающим симбионтные бактерии от внутренней среды организма. С помощью тестов, проведенных на лабораторных мышах, показана непатогенность ограниченной микрофлоры гнотобионтов [1,4]. У безмикробных животных нарушена деградация слизи из-за отсутствия бактерий, которые это осуществляют и образуют некоторые антибактериальные пептиды [7]. Наглядным примером огромного значения, которое имеет физиологическая микрофлора, служат результаты исследования на этих животных.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось сравнительное морфологическое исследование слизистой подвздошной кишки гнотобионтов и конвенциональных животных с прицельной детализацией цитологического профиля.

Материал и методы. В эксперименте использованы три группы (по 15 животных в каждой) лабораторных крыс, возраста 8-10 месяцев и массой тела 200-220гр:

1. Гнотобионты - получены из лаборатории экспериментально-биологических моделей “Iffa-Credo”

(Лион, Франция). Животные содержались в изоляторах типа “Трехлер”. Питание, уход и микробиологический контроль гнотобионтов осуществлялся по специально подобранной методике, в полном соответствии со всеми технологическими требованиями гнотобиологии [3,9].

2. Гнотобионты, развивающиеся в соответствующих условиях, однако получавшие обычную пищу конвенциональных животных.

3. Обычные, конвенциональные животные, которые содержались в стандартных условиях микробного окружения вивария той же экспериментально-биологической клиники (контрольная группа).

Все исследуемые группы животных сравнивались между собой.

Все болезненные процедуры, а также методы эвтаназии животных проводились в соответствии с рекомендациями комиссии по этике ТГМУ и ТГУ, а также международных конвенций [13].

Гистологические, в том числе электронномикроскопическое исследования проводились по рутинным методикам.

Результаты и их обсуждение. Лимфоидная ткань подвздошного отдела тонкой кишки представлена в виде лимфоидных узелков и диффузных скоплений (Пейеровых бляшек). Проведенные исследования показали, что в целом цитоархитектоника подвздошной кишки у гнотобионтов и конвенциональных крыс мало отличаются друг от друга, что нельзя сказать о находящихся здесь клетках.

Подвздошный отдел тонкой кишки животных III группы имеет обычную цитоархитектонику. Эпителиальный слой слизистой оболочки – однослойный призматический каемчатый, в нем хорошо различимы несколько популяций клеток: столбчатые эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты, клетки Панета (экзокриноциты с ацидофильными гранулами), эндокриноциты, М – клетки (microfold cells). Все они характеризуются выраженной полярностью. Как известно, все эти клетки развиваются из недифференцированных (стволовых) клеток, находящихся на дне кишечных крипт и ворсинок. Из них образуются клетки-предшественники, в процессе дифференцировки перемещающиеся к вершине ворсинок. Естественно, у III группы животных мы наблюдали типичную для подвздошного отдела тонкой кишки картину – клетки на различных стадиях дифференцировки. Часто наблюдаются митозы, обеспечивающие физиологическую регенерацию клеток-предшественников.

Каемчатые, наиболее многочисленные клетки кишечного эпителия, находящиеся в кишечных ворсинках и криптах, характеризуются большим количеством микроворсинок, секреторных гранул, лизосом, пиноцитозных пузырьков; в них хорошо развиты секреторный, транспортный и энергетический аппарат; сложные межклеточные контакты и складчатость базальной мембраны.

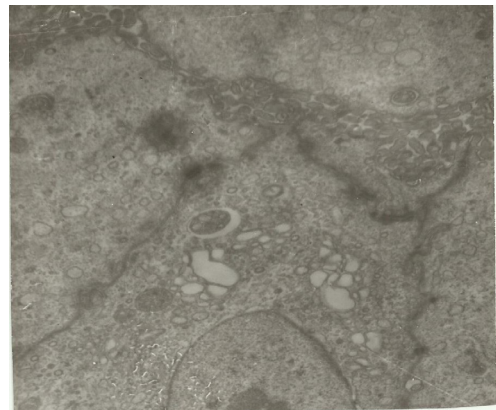


Рис. 1. Подвздошный отдел кишечника животных III группы (конвенциональные). Бокаловидная клетка из глубокого отдела крипты. Много секреторных гранул, лизосом, элементов Гольджи. ЭМ. X 6000

Бокаловидные клетки расположены по одиночке среди столбчатых, их количество заметно увеличивается по направлению к толстой кишке. Цитоплазма заполнена гранулами со слизью, оттесняющими ядро с органеллами к базальной мембране. Встречаются клетки с ядром, прижатым к основанию, вблизи ядра аппарат Гольджи и митохондрии, над ядром капли слизи (рис. 1).

В других клетках крупные митохондрии с короткими кристами, много слизи, выделяющейся на поверхность клетки. Различие в строении клетки зависит от их нахождения на разных стадиях развития.

Клетки Панета, или экзокриноциты, расположены поодиночке или группами на дне крипт. В них хорошо выявляются секреторные белоксинтезирующие структуры. В апикальной части клеток много гранул, сильно преломляющих свет и резко ацидофильных при окрашке; выделяемый ими секрет имеет антибактериальные свойства, из-за присутствия лизоцина.

Недифференцированные клетки, в том числе стволовые, наблюдаются в нижней половине кишечных крипт. В процессе развития в пределах эпителиальной пластинки они перемещаются по направлению к толстой кишке. В них слабо развиты органеллы, характерна высокая митотическая активность, выражающаяся в большом количестве разных фаз митоза.

Собственная пластинка слизистой оболочки подвздошного отдела тонкой кишки состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой определяются макрофаги, плазматические клетки и лимфоциты, также имеются как одиночные лимфатические узелки, так и их скопления – Пейеровы бляшки. В составе эпителия, покрывающего Пейеровы бляшки, находятся эпителиоциты с микроскладками на апикальной поверхности (М-клетки). Известно, что они формируют эндоцитозные везикулы с антигеном и экзоцитозом, транспортируя последние в межклеточное пространство, где располагаются лимфоциты.

М – клетки, специализированные эпителиоциты с микроворсинками на апикальной поверхности, формирующие так называемую исчерченную каемку, которая значительно увеличивает всасывающую поверхность. М-клетки расположены в скоплениях мезентериальных лимфоидных узелков (на поверхности Пейеровых бляшек – зоны индукции иммунного ответа) и одиночных мембранах фолликулов в нижней половине крипт в контакте с лимфоидными фолликулами собственной пластинки, характеризуются мембранными инвагинациями с лимфоцитами, эндоцитозными и транспортными везикулами, макрофагами. В микроворсинках имеются многочисленные тонкие филаменты. Терминальная сеть в апикальной части клетки содержит актиновые и миозиновые филаменты. Здесь же расположены соединительнотканые комплексы из плотных изолирующих контактов и адгезивных поясков, которые соединяют апикальные части клеток и закрывают сообщение между просветом кишки и межклеточным пространством. Под терминальной сетью расположены трубочки и цистерны гранулярного эндоплазматического ретикула, митохондрии. В базальной части эпителиоцита – ядро, рибосомы, гранулярный эндоплазматический ретикулум. Лизосомы и секреторные везикулы образуются в области аппарата Гольджи, перемещаются в апикальную часть и располагаются под терминальной сетью. На поверхности гликокаликс, тесно связанный с клеточной мембраной.

У I группы животных, которые, предположительно, должны обладать лишь «акцептивным» звеном иммунитета, в изученном нами подвздошном отделе тонкого кишечника, отсутствует воспаление слизистой оболочки, и весь сложный комплекс иммунологических реакций протекает в пределах физиологической нормы. Однако в отсутствие микробов у млекопитающих отмечено малое количество Пейеровых бляшек и резкое снижение количества В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. Снижено количество гранулоцитов, а имеющиеся не способны к фагоцитозу, лимфоидные структуры остаются рудиментарными.

Каемчатые эпителиоциты имеют менее развитый секреторный, транспортный и энергетический аппарат по сравнению с III группой животных. Также уменьшено количество микроворсинок, образующих щеточную каемку на апикальной поверхности кишечной ворсинки. Межклеточные контакты уплотнены, складчатость базальной мембраны увеличена.

Бокаловидные клетки гнотобионтов (I группа) резко отличаются от подобных клеток как II, так и III группы животных. В отличие от III группы животных, у которых цитоплазма бокаловидных клеток заполнена гранулами со слизью, в бокаловидных клетках I группы такие слизистые гранулы почти не выявляются, а имеющиеся одиночные также находятся в апикальной части клетки, в результате ядро, цитоплазматические

органеллы (аппарат Гольджи, гранулярный эндоплазматический ретикулум, рибосомы, митохондрии, лизосомы) не отеснены к базальной мембране. Различия между отдельными бокаловидными клетками менее выражены (рис. 2).

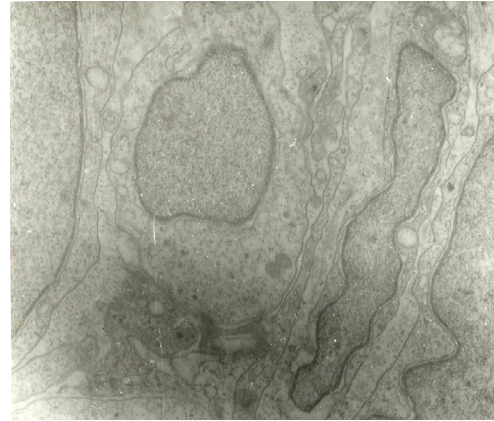


Рис. 2. Бокаловидная клетки гнотобионтов (I группа) из подвздошного отдела тонкой кишки. В цитоплазме крупные ядра, единичные гранулы; аппарат Гольджи не визуализируется. ЭМ. X 6000

Клетки Панета в криптах подвздошного отдела тонкой кишки расположены группами по 8-10 клеток, в них хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть, ацидофильных секреторных гранул намного меньше, что соответствует предположению об антибактериальном свойстве этого секрета, в котором гнотобионты не нуждаются в такой же степени, как обычные конвенциональные животные.

Недифференцированные клетки, наблюдаемые в нижней половине кишечных крипт и характеризующиеся высокой митотической активностью у III группы животных, в случае гнотобионтов подобной активностью не обладают, фазы митоза менее выражены.

В подвздошном отделе тонкой кишки животных I группы зоны индукции иммунного ответа (Пейеровы бляшки), встречающиеся в большом количестве у III группы животных, почти не выявляются. На апикальной поверхности Пейеровых бляшек наблюдается лишь незначительное количество специализированных эпителиоцитов, так называемых М-клеток, которые отличаются незначительным количеством микроскладок, исчерченная каемка истончена. Характерные для М-клеток инвагинации цитоплазмы имеют незначительную глубину, в них меньше лимфоцитов, эндоцитозных и транспортных везикул, а также макрофагов. Ядро находится в базальной части, органеллы в основном представлены рибосомами и гранулярным эндоплазматическим ретикулумом. В области аппарата Гольджи лизосомы и секреторные гранулы. Небольшое количество митохондрий (рис.3).

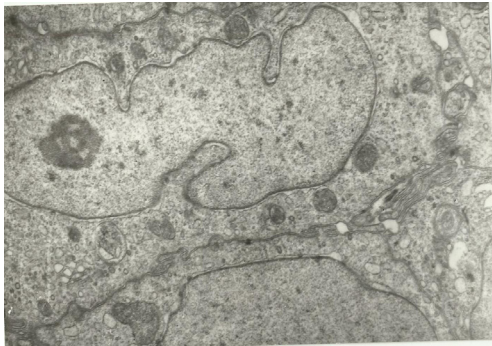


Рис. 3. М-клетки из подвздошного отдела кишечника гнотобионтов (I группа). Видны инвагинации ядер, митохондрии, лизосомы и везикулярные структуры в перикарионе. ЭМ. X 6000

В подвздошном отделе тонкой кишки животных II группы (гнотобионты, получающие не стерилизованный корм и питье обычных конвенциональных животных) после имплантации нормальной микрофлоры кишечника происходит развитие структур автономной иммунной системы GALT (Gut associated lymphoid tissue), наблюдаются значительные изменения в количестве и структуре клеточного состава по сравнению как с I, так и с III группами животных. Можно сказать, что картина структурных элементов иммунной системы лимфоидной ткани II группы животных представляет собой нечто промежуточное между структурными элементами иммунной системы III и I групп. Если в подвздошной кишке конвенциональных животных (III группа) были выявлены все характерные клетки иммунной системы, то в лимфоидной ткани кишечника животных I группы выявляются лишь бластные формы.

Обогащение диеты гнотобионтов обычным рационом конвенциональных крыс, в котором содержатся микроорганизмы, приводило к развитию клеток, характерных для GALT, хотя и отстающих в своем развитии по сравнению с конвенциональными животными и имеющими бластную природу. Появляются лимфоциты с четкой структурой ядрышка, много везикулярных и вакуолярных образований (рис. 4).

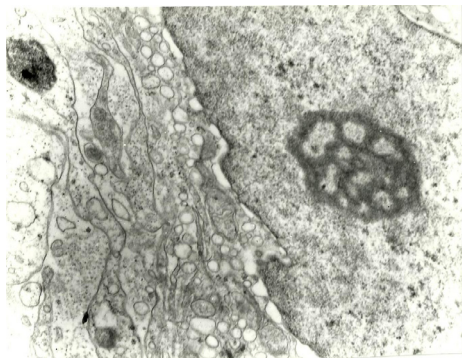


Рис. 4. Лимфоциты из подвздошного отдела тонкого кишечника (II группа). Крупное ядрышко и эухроматизация нуклеоплазмы указывают на бластную природу клетки. ЭМ. X 8000

Как показали наши исследования, отмеченное особенно характерно для М-клеток, ответственных за выработку ответной иммунной реакции на присутствие чужеродных, в том числе патогенных микроорганизмов.

Стимулирующее влияние микробного фактора проявлялось также в активации поведенческих и локомоторных реакций животных.

Таким образом, нами изучен гомеостатический механизм, обеспечивающий симбионтные взаимоотношения на уровне эпителия, а также на уровне реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Выявилось, что иммунная система кишечника созревает после взаимодействия с кишечной микрофлорой. Данная экспериментальная модель отражает также нормальный процесс параллельного становления биоценоза иммунной системы у новорожденных.

Проведенные исследования выявили существенные морфологические различия «акцептивного» звена иммунитета от «протективного»: весь сложный комплекс иммунных реакций протекает в пределах нормального физиологического процесса, важно подчеркнуть, что отсутствуют признаки воспаления. Данный феномен объясняется тем, что взаимодействие с комменсалами представляет собой физиологическую норму. В слизистой кишечника симбионтные взаимоотношения обеспечиваются гомеостатическим механизмом, происходящем, как показали и наши эксперименты, на уровне клеток эпителиального покрова.

Изменения, наблюдаемые у II группы животных (гнотобионты, получающие не стерилизованный корм и питье обычных конвенциональных животных), согласуются с данными других авторов [1,4,7,8], которые указывают на важную роль внутри эпителиальных лимфоцитов в реакциях местного и системного иммунитета. При исследовании слизистой оболочки кишечника одновременно наблюдается усиление местного клеточного ответа на ассоциацию с микроорганизмами пробиотиками, что выражается в увеличении числа лейкоцитов, расположенных внутри эпителия, особенно заметно при моноконтаминации гнотобиотических животных с кишечной палочкой. Даже у нормальных животных морфологическая роль микробиоты проявляется в постнатальном развитии кишечника, включая капилляры кровеносной и лимфатической сети мезенхимной части микроворсинок [6].

Следовательно, в задачи «акцептивного» звена иммунитета входит изоляция бактерий и создание условий для их проживания; ограничение трансэпителиального проникновения бактерий во внутреннюю среду организма; учет и контроль проживающих микроорганизмов; создание и постоянное поддержание иммунологической толерантности к антигенам нормальной микробиоты; сохранение и передача полезных бактерий своему потомству. В частности, имеется в виду активная роль симбионтов в формировании иммунологической резистентности организма, обмена веществ,

синтеза витаминов и необходимых аминокислот, а также целого ряда биологически активных соединений.

Нормальная микрофлора, которая оказывает антагонистическое воздействие на патогенные и гнилостные микроорганизмы, представляется важным фактором, препятствующим развитию инфекции. В современных условиях широкого, а порой и бесконтрольного применения антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, а также экологического и социального неблагополучия, повышенный радиационный фон и возрастные инволюционные процессы ведут к нарушению симбиоза микроорганизмов нормальной микрофлоры организма и его «микроруконения».

ЛИТЕРАТУРА

1. Кисилева Е.П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений. Инфекция и иммунитет, 2015, т.5, №2, с.113-130.
2. Климович В.Б. Актуальные проблемы эволюционной иммунологии – Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 2002, т.38, №5, с.442-451.
3. Кочламазашвили Б.К., Гогиашвили Л.Е., Джандиери К.Н. – Структурная реакция периферических органов иммунитета крыс при различных уровнях антигенной нагрузки с учетом возраст. Georgian Medical News 2006; N3:109-112.
4. Подопригра Г.И. Медицинская гнотобиология. М.: 2003; 271.
5. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. – Mucosal Immunol. 2010; vol.3, N5, pp.450-460.
6. Everett M.L., Palestrant D., Miller S.E., Bollinger R.R., Parker W. Immune exclusion and immune inclusion: a new model of host-bacterial interactions in the gut – Clin. Appl. Immunol. Rev. 2004, vol.4, pp.321-332.
7. Hill D.A., Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis – Annu. Rev. Immunol. 2010; 28: 623-667.
8. Hooper J.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interaction between the microbiota and the immune system. Science, 2012, vol.336, pp.1268-1273.
9. Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? Science 2010; 330 (602): 1768-73
10. Macpherson A.J., Harris N.L. Interactions between commensally intestinal bacteria and the immune system. Nat Rev Immunol, 2004, 4, p.478-85
11. Maynard C.L., Elson C.O., Hatton R.d., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature, 2012, v.489, N7415, pp.231-241
12. McFall-Ngai M. Care for the community. Nature, 2007; 445: 153.
13. Samuel B.S., Gordon J.I. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archael-bacterial mutualism. Proc Nat Acad Sci USA, 2006, 103, 10011-16
14. Sansonetti N.H., Medzhitov R. Learning tolerance while fighting ignorance. Cell, 2009, vol.138, pp.416-420.

SUMMARY

IMMUNE SYSTEM INTERNSHIP WITH SYMBIOTIC MICROORGANISMS IN GNOTOBIOTIC ANIMAL'S INTESTINUM ILEUM

Kochlamasashvili B., Gogiashvili L., Jandieri K.

*Tbilisi State Medical University, Department of Pathological Anatomy and Cytopathology;
Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, A. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia*

Structures, responsible for acceptive (comensaling relation) and protective (pathogenic defense) immunity, were studied and compared in small intestine – to ileum mucosa. Data shown, that main application of the both domains of immune system is to support the correlation between body and foreign microbes, but they response is different. Most significant differences are as follows: in acceptive reactions presented only in aseptical animals – gnotobionts, inflammatory changes absent, so immune reaction complex

develops into physiological condition. Symbiotic reactions release in mucosa epithelial cells, also in cells, responsible for adaptive and congenital immune reactivity.

Thus, acceptive immune reactions contribute symbiotic biocenosis versus elimination; which is function of protective immunity.

Keywords: gnotobiotic animal's, immunity ileum cells, electron microscopy

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С СИМБИОНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ В ЭПИТЕЛИИ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ ГНОТОБИОНТОВ

¹Кочламазашвили Б.К., ²Гогиашвили Л.Е., ²Джандиери К.Н.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент патологической анатомии и цитопатологии; ²Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н.Натишвили, Грузия

В подвздошном отделе тонкой кишки изучены и сравнены между собой структуры, ответственные за

реализацию акцептивного (взаимодействие с комменсалами) и протективного (защита от патогенов)

звеньев иммунитета. Основной задачей обеих звеньев иммунитета является обеспечение взаимоотношений организма с чужеродными микроорганизмами, однако, их ответная реакция различна. Наиболее существенные отличия следующие: при осуществлении акцептивного звена иммунитета (наблюдать который возможно лишь у стерильных животных - гнотобионтов) отсутствует воспаление, и осуществление всего комплекса иммунологических реакций происходит лишь в пределах фи-

зиологической нормы. Симбионтные взаимодействия происходят в слизистой оболочке кишечника на уровне эпителия, а также на уровне клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Акцептивное звено иммунитета обеспечивает условия биоценоза для совместного проживания макроорганизма с симбионтными бактериями (комменсалами), а не их элиминация, которая является функцией протективного звена иммунитета по отношению к патогенам.

რეზიუმე

იმუნური სისტემის ურთიერთკავშირი სიმბიონტურ მიკროორგანიზმებთან გნოტობიონტების თემოს ნაწლავის ეპითელიუმში

ბ. კოჭლამაზაშვილი, ლ. გოგიაშვილი, ქ. ჯანდიერი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის და ციტოპათოლოგიის დეპარტამენტი; ივანე ჯავახიშვილის სახ. უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

თემოს ნაწლავის ეპითელიუმში შესწავლილი და შედარებულია იმუნიტეტის აქცეპტური (ურთიერთკავშირი კომენსალებთან) და პროტექტული (დაცვა პათოგენებისგან) რგოლი. იმუნიტეტის ორივე რგოლის ძირითად ამოცანას წარმოადგენს უცხო მიკროორგანიზმებთან ურთიერთქმედების უზრუნველყოფა, ამავედროულად, მათი საპასუხო რეაქცია გასხვავებულია: არსებითი სხვაობაა იმუნიტეტის აქცეპტური რგოლის რეაქციებში, რაზეც დაკვირვება შესაძლებელია მხოლოდ სტერილურ ცხოველებზე – გნოტობიონტებზე;

სახელდობრ, ანთებითი რეაქციის არარსებობის გამო იმუნური კომპლექსი რეაღიზდება მხოლოდ ფიზიოლოგიური რეაქციების ფარგლებში. სიმბიოზური ურთიერთქმედება ხორციელდება ნაწლავის ღორწოვანი გარსის ეპითელიუმის დონეზე. იმუნიტეტის აქცეპტური რგოლი უზრუნველყოფს პირობებს ბიოცენოზისათვის მიკროორგანიზმებს და სიმბიოზურ ბაქტერიებს (კომენსალებს) შორის, და არა მათ ელიმინაციას, რაც წარმოადგენს იმუნიტეტის პროტექტული რგოლის ფუნქციას პათოგენებთან მიმართებაში.

ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ СЕМЯН НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ

Кикалишвили Б.Ю., Горгаслидзе Н.С., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А.,
Урушадзе Н.М., Турабелидзе Д.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет,
Институт фармакохимии им.И. Кутателадзе, Грузия

Многолетние фитохимические исследования флоры Грузии на содержание биологически активных липидов, проводимые в департаменте фитохимии (направление липиды и антрахиноны) института Фармакохимии им. Кутателадзе, позволили выявить сотни видов растений. Особый интерес представляют люцерна обыкновенная (*Medicago sativa*), рута душистая (*Ruta graveolens* L.) и лён обыкновенный (*Linum usitatissimum* L.).

До 27 видов *Medicago sativa* (семейство *fabaceae*)

произрастают на территории Грузии [12]. Согласно литературным данным, надземная часть растения содержит ряд биологически активных компонентов: витамины, углеводы, каротиноиды, которые обладают антидиабетическим, диуретическим, бактерицидным, гепатопротекторным действиями, улучшающими липидный обмен. Они используются как регулирующее средство для поддержания жизненных функций организма. Вышеизложенное позволяет использовать

данное растение в народной и традиционной медицине. Что касается современной медицины, нативный препарат „Alfaalfa”, полученный из *Medicago sativa*, имеет тонизирующее действие, а препарат, разработанный в Институте рака (США), способствует нейтрализации канцерогенов и подавляет неконтролируемый рост опухолевых клеток. Указанные препараты прошли клинические испытания и рекомендованы в качестве БАД-ов [9,12]. *Medicago sativa* используется также как кормовое растение в скотоводстве.

Ruta graveolens L. семейства *Rutaceae*.Juss. содержит биологически активные вещества: алкалоиды, кумарины, флавоноиды, жирные кислоты, стероиды, каротиноиды, эфирное масло, обладает антиэпилептическим, седативным, противовоспалительным действием. Семена используют для улучшения работы и регулирования желудочно-кишечного тракта. В народной медицине используют отвары, настойки, экстракты этого растения как общеукрепляющее, тонизирующее, детоксикационное средство, а масло - при атеросклерозе, головокружениях, неврозах, гастритах, бронхитах [1,4,8].

12 видов *Linum usitatissimum* L., семейства *Linaceae*, произрастают в Грузии. Лечебные свойства этого растения и употребление его отвара известны еще со времен Гипократа. В составе *Linum usitatissimum* выявлены биологически активные соединения высокой фармакологической активности: алкалоиды, каротины, эфирное масло, жирные кислоты, жирное масло, витамины С, Р, Е, углеводы, кумарины, сапонины. Отвар этого растения применяется при атеросклерозе, онкологических заболеваниях, нарушении обмена веществ, нормализует функцию щитовидной железы, кишечника, печени, понижает уровень холестерина в крови, проявляет противовоспалительное, обволакивающее, смягчающее, отхаркивающее действие [5-7].

Целью исследования явилось изучение липидного состава *Medicago sativa*, *Ruta graveolens* L. и *Linum usitatissimum* L., культивируемых и произрастающих на опытном поле Института фармакохимии им. И. Кутателадзе.

Материал и методы. Объектом исследования явились семена *Medicago sativa*, *Linum usitatissimum* L. и *Ruta graveolens* L. Воздушно-сухие семена (температура сушки 40°C) четырежды экстрагировали Н-гексаном при комнатной температуре (соотношение 1:5). Извлечения объединяли, вакуум-ротационным испарителем отгоняли органический растворитель. С выходом по отношению к воздушно-сырому сырью получали нейтральные липиды (НЛ) в виде маслянистой массы 2%, 20%, и 10%, соответственно.

НЛ наносили на пластинки покрытые силикагелем LS 5/40 с 13% гипсом в следующих системах: 1) петролейный эфир-диэтиловый эфир-уксусная кислота (85:14:1); 2) Гексан – диэтиловый эфир (1:1). Пластинки

проявляли 30% раствором серной кислоты с последующим нагревом и воздействием парами йода.

В сумме НЛ обнаружены соединения следующих классов: углеводороды, эфиры свободных жирных кислот, триацилглицериды, свободные жирные кислоты, диацилглицериды, стерины.

С помощью стандартных методов определяли физико-химические константы масел: кислотное, йодное, эфирное числа, удельный вес, число преломления.

Жирные кислоты качественно и количественно анализировали методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) на приборе "Хром-5" с пламенно-ионизационным детектором, колонкой из нержавеющей стали 1,2мх3мм "SE-30 Инертон супер". Температура термостата - 200°C, детектора - 220°C, инжектора - 220°C, газо-носитель гелий 40 мл/мин, и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе РТГ-1. Детектор рефрактометрический R-401, Waters. Разделение проводили на металлической колонке (300,0 x 3,0 мм), заполненной обращенной фазой m-Вондопак C₁₈ Элюенты; 1) Метанол – вода (2:1)+0,1% раствор уксусной кислоты; 2) Тетрагидрофуран – ацетонитрил – вода (4:7:9) + 0,1 % раствор уксусной кислоты. Расход – 2,0 мл/мин (2,4,5). Результаты обработаны с использованием программы OASIS-740 V.4 [2,3,10].

Из остатков шротов НЛ были выделены полярные липиды. Экстракцию проводили последовательно четыре раза смесью хлороформ-метанол (2:1). Экстракты сливались и сгущались при температуре 60°C в вакуум-ротационном испарителе. Двухмерную тонкослойную хроматографию проводили на пластинках, покрытых силикагелем LS 5/40 с 13% гипсом. Подвижные фазы: 1) хлороформ-метанол-25% аммиак (65:30:5); 2) Хлороформ-метанол-ледяная уксусная кислота-вода (170:25:25:6).

Пластинки детектировали посредством реактива Васьяковского или парами йода. На белом фоне проявлялись пятна синего цвета.

Результаты и их обсуждение. На основании ГЖХ анализа установлен сложный жирнокислотный состав масла семян *Medicago sativa*, который содержит насыщенные, ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, в них идентифицированы 5 жирных кислот: тетрадекановая, гексадекановая, октадецен-9, октадекадиен-9,12, октадекатриен-9,12,15 (таблица 1).

Полиненасыщенные жирные кислоты влияют положительно на функциональное состояние печени, миокарда, принимают участие в фибринолитической активности крови, проявляют определенное цитостатическое и особенно гипохолестеринемическое действие. Октадекадиен -9,12 кислота является исключительно активным природным соединением, снижающим уровень холестерина в крови, способствует растворению холестериновых бляшек, нормализации кровяного давления.

Таблица 1. Жирные кислоты масла семян *Medicago Sativa* (мг%)

Кислота	Время удерживания (мин)	Содержание (мг%)
Тетрадекановая	7,0	23
Гексадекановая	9,0	34
Октадецен-9	18,0	12
Октадекадиен -9,12	20,0	26
Октадекатриен -9,12,15	24,0	5

Таблица 2. Жирные кислоты масла семян *Ruta graveolens L.* (мг%)

Кислота	Время удерживания (мин)	Содержание (мг %)	Кислоты	Время удерживания (мин)	Содержание (мг %)
Додекановая	4,06	2,08±0,1	октадекандиен -9,12	8,80	10,14±0,4
Тетрадекановая	5,68	2,18±0,1	октадекатриен -9,12,15	9,04	6,50±0,3
Гексадекановая	6,82	3,98±0,1	Эйкозановая	11,02	2,00±0,1
Октадекановая	7,62	30,90±1,2	Докозановая	13,04	1,10±0,1
Не идентифицированная	7,96	1,89±0,1	Не идентифицированная	14,08	2,01±0,1
Октадецен-9	8,29	41,92±1,8			

В полярных липидах семян *Medicago Sativa* идентифицированы следующие фосфолипиды: лизофосфатидилхолин Rf-0,21 в количестве 25,5%; фосфатидилинозит Rf-0,32 в количестве 24,4%; фосфатидилхолин Rf-0,51 в количестве 27,5%; N-ацил-лизофосфатидилэтанолламин Rf-0,78 в количестве 9,1%; N-ацил-лизофосфатидилэтанолламин Rf-0,91 в количестве 5,2% и неидентифицированный фосфолипид в количестве 8,2%.

Масло семян *Ruta graveolens L.* содержит в большом количестве жирные кислоты, способные положительно влиять на состояние липидного обмена, оптимизировать не только содержание общих липидов и их фракции в крови, но и действовать на соотношение высших жирных кислот в фосфолипидах и триглицеридах, биологических тканях. Ведущая роль принадлежит идентифицированным в масле семян октадекадиен-9,12, октадекатриен -9,12,15 жирным кислотам. Обе кислоты характеризуются наличием ненасыщенных связей, определяющих физиологические возможности. Согласно проведенному хроматографическому анализу идентифицированы 9 жирных кислот: додекановая, тетрадекановая, гексадекановая, октадекановая, октадецен -9, октадекадиен -9,12, октадекатриен -9,12,15, эйкозановая и докозановая (таблица 2). Как следует из таб. 2, экстрагированное из семян руты масло характеризуется весьма сложным составом и содержит насыщенные, ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты. Суммарное количество насыщенных жирных кислот значительно уступает количеству ненасыщенных жирных кислот. Необходимо отметить,

что присутствующие в большом количестве в масле руты полиненасыщенные октадекандиен -9,12 и октадекатриен -9,12,15 кислоты являются физиологически незаменимыми. Они не синтезируются в организме и должны обязательно содержаться в продуктах питания.

В полярных липидах семян Руты качественно и количественно идентифицированы следующие фосфолипиды: лизофосфатидилхолин Rf-0,17 в количестве 9,1%; фосфатидилхолин Rf-0,56 в количестве 48,78%; фосфатидилэтанолламин Rf-0,73 в количестве 14,61%; N-ацилфосфатидэтанолламин Rf-0,91 в количестве 10,55% и неидентифицированный фосфолипид.

На основании качественного анализа определен состав масла семян *Linum usitatissimum L.*, который включает в себя насыщенные, ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты. Идентифицированы 5 жирных кислот: гексадекановая, октадекановая, октадецен-9, октадекадиен -9,12, октадекатриен-9,12,15 (таблица 3). Количество ненасыщенных жирных кислот, среди которых доминантой является октадекатриен-9,12,15 значительно преобладают над общим количеством насыщенных жирных кислот.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы: масло семян льна обыкновенного содержит в большом количестве (свыше 70%) октадекадиен -9,12, и октадекатриен -9,12,15 кислоты, которые необходимы для живого организма и представляют особую ценность для практической медицины, для создания конкретно направленных биоактивных препаратов и пищевых добавок.

Таблица 3. Жирные кислоты масла семян льна обыкновенного (мг%)

Кислота	Время удерживания (мин)	Содержание (мг%)
Гексадекановая	6,84	6,5±0,9
Октадекановая	7,68	4,6±0,7
Октадецен-9	8,34	16,6±1,2
Октадекадиен -9,12	8,76	31,3±2,1
Октадекатриен -9,12,15	8,84	40,2±2,9

В полярных липидах качественно и количественно идентифицированы 4 фосфолипиды: лизофосфатидил-холин Rf-0,19 в количестве 8,6%; фосфатидилинозит

Rf-0,31 в количестве 17,2%; фосфатидилхолин Rf-0,51 в количестве 48,27%; фосфатидэтаноламин Rf-0,69 в количестве 25,86%.

В сумме полярных липидов семян люцерны обыкновенной (*Medicago sativa*), руты душистой (*Ruta graveolens* L.) и льна обыкновенного (*Linum usitatissimum* L.) фосфолипиды определяли по содержанию неорганического фосфора спектрофотометрическим методом (при длине волны 820 нм.).

Так как масла семян этих растений содержат ряд биологически активных веществ это дает возможность использовать их в медицине и в косметологии [13,14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Адекенов С.М. Новые оригинальные фитопрепараты, перспективы применения в медицине и организация их производства. Фармация Казакстана, Интеграция науки, образования и производства 2009; том 1, раздел 3; 201-205.
2. Зурабашвили З.А., Сунозова Е.В. Хроматографический анализ жиров и масел, М.: 2010; 74.
3. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Сулаквелидзе Ц.П. Вачнадзе Н.С., Маланя М.А., Жирнокислотный состав в масле травы *Vinca minor* и *V. herbaceae* произрастающих в Грузии. ХПС. 2013; 6; 961-962.
4. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Шанидзе Л.А., Николаишвили М.Н. Высшие жирные кислоты масла семян руты душистой (*Ruta graveolens*) их биологическая активность. GMN. 11 (224) 2013; 82-84.
5. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Шанидзе Л.А., Парулава Г.К. Жирнокислотный состав масла семян льна обыкновенного культивированного в Грузии и его биологическая активность. GMN 2 (227); 2014; 86-88.
6. Льняное масло, бальзамы, травы. Панто-фито-мед. М.: Москвнешнеторг; 6; 2006.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: 2005; 472.
8. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фармакотерапии. М.: Медицина; 2005; 107.
9. Статистический обзор "Российский рынок продуктов питания" М. Москвнешнеторг; 2009; 28.
10. Султанова Ю.А., Нечаева А.П. Хроматографический анализ жиров и масел. Московский институт пищевой промышленности. Сб. раб. М.: 2008; 68-76.
11. Шипов А.Н., Макаров В. Г. Рыженков В.Е. Растительные масла и масляные экстракты. М.: Русский врач 2004; 119.
12. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia, a nomenclatural checklight. Tbilisi: 2005; 96-97.

13. Dhellot G. Matoube E. Extraction chemical composition and nutritional characterization of vegetable oils African Biotechnol. 2006; 5 (11); 1095-1101.

14. Spongord R.Y. Sun. M. Enhancement of an analytical method for the determination oils in viccine adsorbed formulations. J.Parm./ biomed.Anal.2008; 52; 554-564.

SUMMARY

STUDY OF SOME PLANT SEED LIPIDS GROWING IN GEORGIA

Kikalishvili B., Gorgaslidze N., Sulakvelidze Ts., Malania M., Urushadze N., Turabelidze D.

Tbilisi State Medical University, I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Georgia

The purpose of the research was to study seed lipids of cultivated plants: *Medicago sativa*, *Ruta graveolens* L., *Linum usitatissimum* L., which are growing on experimental field of I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry.

From the above-mentioned plant seeds was obtained the sum of neutral and polar lipids, the classes were determined qualitatively. Using standard methods were determined some physico-chemical constant of oils. Fatty acids was established qualitatively and was determined quantitatively using Gas chromatography and High performance liquid chromatography methods.

As a result of research in the seed oil of *Medicago Sativa* was revealed high percentage content of Oktadekadien - 9,12 fatty acid.

Oktadekadien -9 dominates in the oil obtained from the seeds of *Ruta graveolens* L. and Oktadekantrien – 9,12,15 dominates in the oil obtained from the seeds of *Linum usitatissimum* L.

Phospholipids were established qualitatively and using spectrophotometric method were determined In the sum of polar lipids: (λ 820 nm).

The oils which are obtained from above-mentioned plant seeds contains biologically active compounds, which gives the opportunity to use these oils as in medical practice, also in cosmetology.

Keywords: seed lipids, *Medicago sativa*, *Ruta graveolens* L., *Linum usitatissimum* L.

РЕЗЮМЕ

ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ СЕМЯН НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ

Кикалишвили Б.Ю., Горгаслидзе Н.С.,
Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А.,
Урушадзе Н.М., Турабелидзе Д.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет институт фармакохимии им.И. Кутателадзе, Грузия

Целью исследования явилось изучение липидного состава семян *Medicago sativa* (люцерна обыкновенная); *Ruta graveolens* L. (рута душистая); *Linum usitatissimum* L. (лен обыкновенный). произрастающих в Грузии, культивированных на опытном участке Института Фармакохимии им. И. Кутателадзе.

Из семян растений получали нейтральные и полярные липиды. Качественно были обнаружены входящие в них классы липидов. Стандартными методами определены некоторые физико-химические константы.

Методами газо-жидкостной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии в сумме нейтральных липидов семян этих растений качественно обнаружены и количественно определены свободные жирные кислоты.

Согласно полученным данным, в масле семян *Medicago Sativa* доминирует жирная кислота октадекадиен-9,12. В масле семян *Ruta graveolens* L. - октадецен-9, а в масле семян *Linum usitatissimum* L. - октадекатриен-9,12,15 жирные кислоты.

В сумме полярных липидов спектрофотометрическим методом (λ_{max} 820 нм) качественно обнаружены и количественно определены фосфолипиды.

Масла семян этих растений содержат ряд биологически активных веществ, что позволяет использовать их в медицине и косметологии.

რეზიუმე

საქართველოში მოზარდი ზოგიერთი მცენარის თესვებში ლიპიდების შემცვეობის შესწავლა

ბ. კიკალიშვილი, ნ. გორგასლიძე, ც. სულაქველიძე, მ. მაღანია, ნ. ურუშაძე, დ. ტურაბელიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში მოზარდი და ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის საცდელ ნაკვეთზე კულტივირებული მცენარეების - *Medicago sativa* (ჩვეულებრივი იონჯა), *Ruta graveolens* L., *Linum usitatissimum* L. (ჩვეულებრივი სელი) - თესვების ლიპიდების შესწავლა.

აღნიშნული მცენარეების თესვებიდან მიღებული იქნა ნეიტრალური და პოლარული ლიპიდების ჯამი, თვისობრივად დადგინდა მათში შემავალი კლასები. სტანდარტული მეთოდების გამოყენებით განსაზღვრულ იქნა მიღებული ზეთების ზოგიერთი ფიზიკურ-ქიმიური კონსტანტა. გაზური და მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფული მეთოდებით თვისობრივად დადგინდა და რაოდენობრივად განისაზღვრა მათში შემავალი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები. კვლევის შედეგად *Medicago sativa*-ს თესვების ზეთში გამოვლინდა 9,12-ოქტადეკადიენის მჟავას მაღალი პროცენტული შემცველობა. *Ruta graveolens* L. თესვებიდან მიღებულ ზეთში დომინირებს 9-ოქტადეცენის, ხოლო *Linum usitatissimum* L. თესვებიდან მიღებულ ზეთში 9,12,15-ოქტადეკატრიენის ცხიმოვანი მჟავა. პოლარული ლიპიდების ჯამში თვისობრივად დადგინდა და რაოდენობრივად სპექტროფოტომეტრული მეთოდით განისაზღვრა ფოსფოლიპიდები. აღნიშნული მცენარეების თესვებიდან მიღებული ზეთები შეიცავს ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთებს, რაც იძლევა მათი გამოყენების საშუალებას როგორც სამედიცინო პრაქტიკაში, ასევე, კოსმეტოლოგიაში.

ОТРАВЛЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ 8-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Эфендиев И.Н., Азизов В.А.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Острые отравления химической этиологии являются одной из значимых глобальных проблем общественного здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, только непреднамеренные отравления привели за год к утрате более чем 7,4 млн. лет здоровой жизни в результате инвалидности (показатель DALY). Еще около миллиона лиц ежегодно умирают в результате самоубийств, значительное число которых обусловлено приемом химическими веществ [1].

Изучая токсико-эпидемиологический профиль в Азербайджане [2] нами отмечено, что в структуре отравлений медикаментозными веществами преобладают интоксикации седативными, противосудорожными, снотворными и прочими психотропными препаратами.

Целью данного исследования явился анализ токсико-эпидемиологической и социо-демографической структуры острых отравлений психофармакологическими средствами в Азербайджане.

Материал и методы. В ходе проспективных наблюдений собраны данные о всех больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами (коды диагнозов рубрик Т42/Т43 МКБ-10), проходивших стационарное лечение на клинической базе Азербайджанского Медицинского Университета – столичном Республиканском токсикологическом центре МЗ. Сбор массива данных в период с 1 января 2009 по 31 декабря 2016 года проводился на основе компьютерной медицинской базы «AKSAĞLIK» (Турция) и записей медицинской документации. Персональная информация (диагноз, дата и время поступления, возраст, пол, место жительства, причина отравления и его исход) заносилась в стандартные компьютерные таблицы и подвергалась дальнейшему статистическому анализу.

Результаты и их обсуждение. Общее число пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами было 3413, что составило 20,7% от числа всех случаев острых отравлений химической этиологии (Т36-Т65) или 48,3% от отравлений средствами преимущественно медицинского назначения (Т36-Т50).

Число мужчин в когорте больных с отравлениями психофармакологическими препаратами было 1047 человек, а женщин - 2366 ($p > 0,05$). Средний возраст пациентов составил $26,1 \pm 14,3$ года (мужчин – $25,3 \pm 15,9$, а женщин – $26,5 \pm 13,5$ лет). Более подробно распределение больных по возрастным и гендерным группам представлено на рис. 1.

Как видно из графика на рис. 1, преобладание жен-

щин в когорте больных с отравлениями психофармакологическими препаратами зарегистрировано во всех возрастных подгруппах, наибольшее число пациентов (1114 человек или 32,6% от всех больных) приходится на возраст 15-24 года; $p > 0,05$.

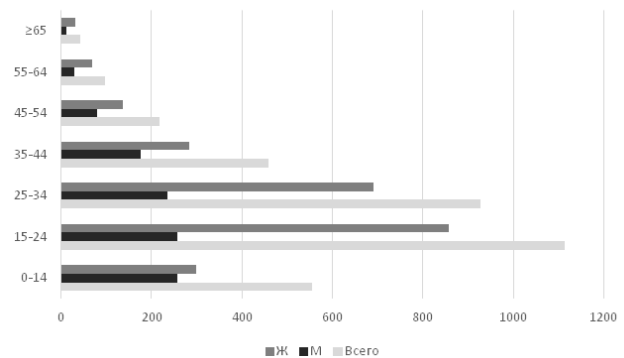


Рис. 1. Распределение больных с отравлениями психофармакологическими средствами по возрастным и гендерным подгруппам

Подробная сравнительная нозологическая структура отравлений психофармакологическими препаратами в различных возрастных группах представлена в таблице.

Как следует из таблицы, наибольшей долей среди отравлений, классифицированных в рубрике Т42 МКБ-10 были представлены препараты бензодиазепинового ряда (35,8%), а в рубрике Т43 – антипсихотические и нейролептические препараты (19,2%).

Развернутая структура отравлений по данным двум нозологическим подгруппам представлена на рис. 2 и 3.

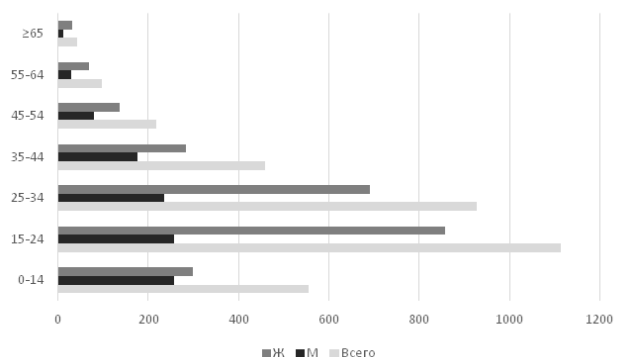


Рис. 2. Структура отравлений бензодиазепинами пациентов различных возрастных групп (%)

Из рис. 2 следует, что в структуре отравлений бензодиазепинами первое и второе ранговые места при-

надлежат препаратам феназепам (71,0%) и клоназепам (ривотрил, лепонекс) - 16,6%. Интоксикации прочими представителями бензодиазепинового ряда, представлены только единичными случаями отравлений и в сумме на их долю приходится всего 12,4% от всех случаев интоксикаций в данной когорте.



Рис. 3. Структура отравлений антипсихотическими и нейролептическими препаратами подрубрики T43.3

Отравления другими бензодиазепинами, такими как эстазолам (нукталон), лопразолам (дормонект), лорметазепам (ноктамид), темазепам (нормизон), используемыми в странах Западной Европы и США преимущественно для лечения инсомнии за исследуемый период не зарегистрировано, что связано с отсутствием данных препаратов в аптечной сети Азербайджана.

Кроме этого, еще 120 (5,5%) случаев отравлений в когорте T42 обусловлены препаратами т.н. группы "Z", которые по терапевтическому действию схожи с бензодиазепинами и также применяются для лечения нарушений сна (золпидем и зопиклон).

Среди отравлений антипсихотическим и нейролептическим препаратами подрубрики T43.3, представленных на рис. 2 на долю препаратов тириодазин (сонапакс), трифлуоперазин (трифтазин), левомепромазин (тизерцин), хлорпромазин (аминазин) и перициазин (сонапакс) в сумме приходится 91% от всех случаев интоксикаций данной когорты.

Проведенный структурно-нозологический анализ случаев отравлений психофармакологическими средствами показал, что среди интоксикаций препаратами различных групп, классифицированных в рубриках T42/T43 МКБ-10 за 8 лет проспективных наблюдений не зафиксировано ни одного случая отравления антиконвульсантами - производными гидантоина (T42.0), сукцинимидами и оксазолидиндионами (T42.2), а также антидепрессантами-ингибиторами моноаминоксидазы (T43.1), что следует объяснить редким назначением препаратов данных фармако-

логических групп в качестве антиконвульсантов и антидепрессантов.

Барбитураты, ввиду своей токсичности и узкого спектра терапевтических дозировок, в настоящее время также потеряли свое значение как противоэпилептические и снотворные средства. Только 4,9% от всех случаев отравлений, классифицированных в рубрике T42 было обусловлено приемом барбитуратов (преимущественно фенобарбитала).

Отравления иминостильбенами, которые также относятся к группе противоэпилептических препаратов (T42.1), составили 18,9% всех случаев острых интоксикаций в рубрике T42. Все эти случаи представлены отравлениями препаратом карбамазепин (финлепсин, тигретол). Большинство пациентов данной когорты получали этот противосудорожный препарат по назначению врача.

Среди отравлений прочими уточненными противоэпилептическими, седативными и снотворными средствами выявлено 50 случаев отравлений вальпроевой кислотой (депакин) и 24 случая острых интоксикаций препаратом прегабалин (лирика), что соответственно составляет 2,3% и 1,1% случаев всех отравлений рубрики T42.

Отравления противопаркинсоническими препаратами и другими мышечными депрессантами центрального действия (T42.8), составившими 13,0% от числа интоксикаций в рубрике T42 в большинстве своем (92,1%) были представлены случаями отравлений препаратами баклофен и тригексифенидид (циклодол).

Острые интоксикации трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами (T43.0) представлены преимущественно (91,5%) случаями отравлений препаратом amitриптилин. Остальные случаи интоксикаций в данной классификационной подрубрике обусловлены приемом таких препаратов данного ряда как кломипрамин, тримипрамин, имипрамин и нортриптилин.

Группа отравлений антидепрессантами, ингибиторами обратного захвата серотонина относительно малочисленна (3,8% от всех случаев интоксикаций в рубрике T43) и представлена единичными случаями отравлений такими препаратами как венлафаксин (велаксин), тианептин (коаксил), пароксетин (паксил), сертралин (золофт), флувоксамин (феварин), флуоксетин (прозак), циталопрам (депролам) и эсциталопрам (ципралекс).

Среди отравлений нейролептиками - производными бутерофенона и тиоксантена (T43.4) первое ранговое место занимают случаи отравлений галоперидолом, составившими 82,6%. Такие препараты как дроперидол, зуклопентиксол (клопиксол), хлорпротиксен (труксал) и флупентиксол (флюанксол) являются причинами интоксикаций у остальных больных в данной нозологической подгруппе.

Таблица. Сравнительная нозологическая структура отравлений психофармакологическими средствами пациентов возрастных группах

Код МКБ-10	Нозология	Дети (0-14 лет) N (%)	Подростки (15-19 лет) N (%)	Взрослые (20-64 года) N (%)	Пожилые (>64 лет) N (%)	Всего N (%)
T42/T43	Отравления психо-фармакологическими препаратами	556	457	2358	42	3413
T42	Отравления противо-судорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами	326 (100,0)	268 (100,0)	1550 (100,0)	28 (100,0)	2172 (100,0)
	Из них отравлений:					
T42.0	Производными гигантоина	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T42.1	Иминостильбенами	60 (18,4)	66 (24,6)	223 (14,4)	0 (0,0)	349 (16,1)
T42.2	Сукцинимидами и оксазолидиндионами	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T42.3	Барбитуратами	8 (2,4)	12 (4,5)	70 (4,5)	1 (3,6)	91 (4,2)
T42.4	Бензодиазепинами	87 (26,7)	67 (25,0)	493 (31,8)	14 (50,0)	661 (30,4)
T42.5	Смешанными противосудорожными препаратами	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T42.6	Другими противосудорожными, седативными и снотворными средствами	31 (9,5)	46 (17,2)	265 (17,1)	5 (17,9)	347 (16,0)
T42.7	Противосудорожными, седативными и снотворными средствами неуточненными	70 (21,4)	59 (22,0)	350 (22,6)	5 (17,9)	484 (22,3)
T42.8	Противопаркинсоническими препаратами и другими мышечными депрессантами центрального действия	70 (21,4)	18 (6,7)	149 (9,6)	3 (10,7)	240 (11,0)
T43	Отравления психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках	230 (100,0)	189 (100,0)	808 (100,0)	14 (100,0)	1241 (100,0)
	Из них отравлений:					
T43.0	Трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами	45 (19,6)	86 (45,5)	360 (44,6)	5 (35,7)	496 (40,0)
T43.1	Антидепрессантами-ингибиторами моноаминоксидазы	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T43.2	Другими и неуточненными антидепрессантами	4 (1,7)	7 (3,7)	36 (4,5)	0 (0,0)	47 (3,8)
T43.3	Антипсихотическими и нейролептическими препаратами фенотиазинового ряда	55 (23,9)	30 (15,9)	106 (13,1)	3 (21,4)	194 (15,6)
T43.4	Нейролептиками-производными бутерофенона и тиоксантена	51 (22,2)	19 (10,1)	91 (11,3)	0 (0,0)	161 (13,0)
T43.5	Другими и неуточненными антипсихотическими и нейролептическими препаратами	48 (20,9)	26 (13,8)	100 (12,4)	2 (14,2)	176 (14,2)
T43.6	Психостимулирующими средствами, характеризующимися возможностью пристрастия к ним	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T43.8	Другими психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках	7 (3,0)	7 (3,7)	19 (2,4)	0 (0,0)	33 (2,7)
T43.9	Психотропными средствами неуточненными	20 (8,7)	14 (7,4)	96 (11,9)	4 (28,6)	134 (10,8)

В группе интоксикаций прочими антипсихотическими и нейролептическими препаратами (Т43.5) первое ранговое место принадлежало отравлениям препаратом клозапин (азалептин, лепонекс) – всего 83 (47,1%) случая. Прочие случаи интоксикаций в данной подгруппе обусловлены приемом таких медикаментозных средств как арипипразол (абизол), гидроксизин (атаракс), кветиапин (кетилепт), оланзапин (золакса), рисперидон (сизодон), сульпирид (эглонил).

За исследуемый период в группе острых отравлений психофармакологическими препаратами отмечено 35 смертельных исходов (летальность 1,03%). Отравления такими препаратами как амитриптиллин и баклофен стали наиболее частой причиной летальных интоксикаций психофармакологическими средствами.

Структура химических отравлений в различных странах мира существенно отличается. Так, в Екатеринбурге (Россия) наиболее частой причиной острых отравлений являются опиоиды [12], Мангалоре (Индия) – сельскохозяйственные пестициды [19], Мекке (Саудовская Аравия) [8] – нестероидные противовоспалительные препараты, Осло (Норвегия) – этанол [13], а в Палестине – яды животного происхождения [18].

Психофармакологические препараты, также как и в нашем исследовании, стали основной причиной острых отравлений среди медикаментозных отравлений в городах Тебриз (Иран) [9], Анкара (Турция) [10], Гонконг (Китай) [4], Яссы (Румыния) [20].

Выявлено, что в группе отравлений седативными, противосудорожными и снотворными препаратами чаще отмечаются отравления бензодиазепинами (32,1%). В работе японских авторов Okimura Y. Et al. [16] отмечено, что бензодиазепины были наиболее частой причиной (63,1%) среди интоксикаций седативно-гипнотическими препаратами.

Согласно полученным данным, феназепам является наиболее частой причиной острых отравлений среди препаратов бензодиазепинового ряда (71%). Как отмечают европейские исследователи [5;14], феназепам, который не зарегистрирован как лекарственный препарат ни в одном государстве, кроме стран бывшего СССР, стал причиной серьезных интоксикаций в Европейском Союзе, включая летальные исходы.

В Корее [11] интоксикации зопиклоном по частоте занимают второе (после бензодиазепинов) место среди отравлений психофармакологическими средствами (31,3%). В нашем исследовании отравления гипнотическими «Z-препаратами» встречались значительно реже, и составили всего 5,5% среди интоксикаций веществами, классифицированными в рубрике Т42 МКБ-10.

В двух турецких исследованиях, проведенных в городах Измир [17] и Самсун [3], отмечено, что среди отравлений антиконвульсантами, не относящимся к группе бензодиазепинов, наиболее часто встречались отравления препаратом карбамазепин, что согласуется с полученными нами результатами.

Отравления трициклическими антидепрессантами составили всего 3,0% от всех острых интоксикаций за исследуемый период (16527 пациентов). Отравления трициклическими антидепрессантами в госпитале Логман-Хаким (Тегеран, Иран) встречались значительно чаще и составили 16,1% от случаев отравлений химической этиологии [6]. Согласно данным проведенного нами исследования, амитриптиллин - наиболее распространенный препарат, ставший причиной передозировок трициклическими антидепрессантами.

По полученным данным, амитриптиллин наиболее часто ассоциирован с летальными исходами при отравлениях психофармакологическими препаратами, применяемыми для лечения депрессии. В исследовании, проведенном в США, препараты лития, венлафаксин, бупропион, кветиапин, оланзапин, зипразидон, вальпроевая кислота, карбамазепин и циталопрам связаны с наиболее более высокими показателями смертности у больных с интоксикациями антидепрессантами [15].

Согласно полученным результатам, наибольшая доля среди отравлений антипсихотическими средствами подгруппы Т43.3 МКБ-10 принадлежала препарату тиоридазин (сонапакс). В то же время в группе интоксикаций прочими антипсихотическими и нейролептическими средствами первое ранговое место занимали отравления препаратом клозапин. Исследование, проведенное в Англии и Уэльсе [7] показало, что изъятие из продажи тиоридазина не оказало заметного влияния на частоту случаев смерти, связанных с антипсихотиками, а увеличение летальных интоксикаций ассоциировано с отравлениями клозапином. По нашим данным, за исследуемый период летальных интоксикаций клозапином не зафиксировано.

Выводы.

1. Отравления психофармакологическими препаратами являются одной из основных причин острых интоксикаций химической этиологии в Азербайджане и занимают первое ранговое место среди отравлений средствами медицинского назначения.

2. В когорте пациентов с отравлениями психофармакологическими веществами преобладают лица женского пола (69,3%) и пациенты в возрасте 15-24 года (32,6%).

3. В структуре отравлений психофармакологическими препаратами наиболее распространенными являются отравления бензодиазепинами (661 случай), в частности феназепамом - 71,0% от числа пациентов в данной когорте.

4. Усиление контроля за назначением и продажей психофармакологических препаратов, снижение числа таблеток в одной упаковке и повышенное внимание к уязвимым группам населения позволит снизить долю данных отравлений в общей токсико-эпидемиологической структуре Азербайджана.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/ipcs/poisons/en/>. Accessed October 12, 2017
2. Эфендиев И.Н., Кобидзе Т.С. Региональные особенности острых химических отравлений в Азербайджане и Грузии. Georgian Medical News. 2009. N 2 (167): 102 – 108
3. Çelenk Y, Kati C, Duran L, Akdemir HU, Balci K. The Evaluation of Patients Admitted to the Emergency Department with Non-Benzodiazepine Antiepileptic Drug Poisoning Akademik Acil Tip Dergisi Dec 2013, 12(4):199-204
4. Chan TY, Critchley JA. Hospital admissions due to acute poisoning in the New Territories, Hong Kong. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1994 Sep;25(3):579-82
5. Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH. Phenazepam abuse in the UK: an emerging problem causing serious adverse health problems, including death. Hum Psychopharmacol. 2012 May;27(3):254-61.
6. Dianat S, Zarei MR, Hassanian-Moghaddam H, Rashidi-Ranjbar N, Rahimian R, Rasouli MR. Tricyclic antidepressants intoxication in Tehran, Iran: epidemiology and associated factors. Hum Exp Toxicol 2011;30:283-288.
7. Handley S, Patel MX, Flanagan RJ. Antipsychotic-related fatal poisoning, England and Wales, 1993-2013: impact of the withdrawal of thioridazine. Clin Toxicol (Phila). 2016 Jul;54(6):471-80.
8. Hegazy R, Almalki W. Pattern of acute poisoning in Makkah region Saudi Arabia, 2009 – 2011. The Egyptian Journal of Community Medicine. 2012, 30(1):1-25
9. Islambulchilar M, Islambulchilar Z, Kargar-Maher MH. Acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Tabriz, Iran. Hum Exp Toxicol. 2009 Apr;28(4):185-90
10. Kavalci G, Ethemoglu FB, Batuman A, Kumral D, Emre C, Surgit M, Akdikan A, Kavalci C. Epidemiological and cost analysis of self-poisoning cases in Ankara, Turkey. Iran Red Crescent Med J. 2014 Nov 17;16 (11)
11. Kim J, Kim M, Kim YR, Choi KH, Lee KU. High Prevalence of Psychotropics Overdose among Suicide Attempters in Korea. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2015 Dec 31;13(3):302-7.
12. Krayeva YV, Brusin KM, Bushuev AV, Kondrashov DL, Sentsov VG, Hovda KE. Pre-hospital management and outcome of acute poisonings by ambulances in Yekaterinburg, Russia. Clin Toxicol (Phila). 2013 Sep-Oct; 51(8):752-60
13. Lund C, Teige B, Drottning P, Stiksrud B, Rui TO, Lyngra M, Ekeberg O, Jacobsen D, Hovda KE. A one-year observational study of all hospitalized and fatal acute poisonings in Oslo: epidemiology, intention and follow-up. BMC Public Health. 2012 Oct 9;12:858.
14. Maskell PD, De Paoli G, Nitin Seetohul L, Pounder DJ. Phenazepam: the drug that came in from the cold. J Forensic Leg Med. 2012 Apr;19(3):122-5.
15. Nelson JC, Spyker DA. Morbidity and Mortality Associated With Medications Used in the Treatment of Depression: An Analysis of Cases Reported to U.S. Poison Control Centers, 2000-2014. Am J Psychiatry. 2017 Jan 31 appiajp201616050523. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050523.
16. Okumura Y, Sakata N, Takahashi K, Nishi D, Tachimori H. Epidemiology of overdose episodes from the period prior to hospitalization for drug poisoning until discharge in Japan: An exploratory descriptive study using a nationwide claims database. J Epidemiol. 2017 Feb 24. pii: S0917-5040(17)30025-4. doi: 10.1016/j.je.2016.08.010.
17. Saraçoğlu TM, Hocaoğlu T, Yanturalı S, Atilla R, Demirdöven

BT, Bayram B. Retrospective Analysis of Anticonvulsant Exposures Admitted to Department of Emergency Medicine in Dokuz Eylul University Hospital. J Basic Clin Health Sci 2017; 1: 11-7

18. Sawalha AF, Sweileh WM, Tufaha MT, Al-Jabi DY. Analysis of the pattern of acute poisoning in patients admitted to a governmental hospital in Palestine. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010 Nov;107(5):914-8

19. Singh B, Unnikrishnan B. A profile of acute poisoning at Mangalore (South India). J Clin Forensic Med. 2006 Apr;13(3):112-6

20. Sorodoc V, Jaba IM, Lionte C, Mungiu OC, Sorodoc L. Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi County, Romania. Hum Exp Toxicol. 2011;30(12):1896-903.

SUMMARY

POISONING BY PSYCHOPHARMACOLOGICAL DRUGS IN AZERBAIJAN: THE RESULTS OF 8-YEAR PROSPECTIVE OBSERVATION

Afandiyev I., Azizov V.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Acute poisoning of chemical etiology is a significant global public health problem. The aim of this study was the analysis of the toxicological structure of psychopharmacological drugs poisoning in Azerbaijan.

We collected and analyzed the data on all cases of acute poisoning by psychopharmacological drugs (codes of categories T42/T43 ICD-10) undergoing inpatient treatment at the Center of Clinical Toxicology in Baku, Azerbaijan in 2009-2016.

The total number of patients with acute intoxication by psychopharmacological drugs was 3,413, which was 48.3% of all cases of poisoning by drugs, medicaments and biological substances (T36-T50).

The predominance of women was registered in all age groups. 1114 patients or 32.6% were in 15-24 years old age group.

The highest percentage of poisonings at category T42 of ICD-10 were benzodiazepine-type drugs (35.8%), and at category T43 - antipsychotic and neuroleptic drugs (19.2%).

In the structure of benzodiazepine poisoning, the first and second ranked places belonged to phenazepam (71.0%) and clonazepam - 16.6%. In addition, another 120 cases (5.5%) of poisonings in the T42 cohort were caused by “Z drugs”, which have similar therapeutic effect to benzodiazepines (zolpidem and zopiclone).

Among the antipsychotic and neuroleptic poisonings, thioridazine, trifluoperazine, levomepromazine, chlorpromazine, and periciazine accounted for 91% of all cases of intoxication in this cohort.

Barbiturates, in view of their toxicity and narrow range of therapeutic dosages, now lost their importance as anti-epileptic and hypnotic drugs. Only 4.9% of all cases of poisoning, classified under category T42, was due to the use of barbiturates (mainly phenobarbital).

Poisonings with iminostilbenes were presented by carbamazepine poisoning only. Most patients in this cohort received this anticonvulsant drug as prescribed by a doctor.

Acute intoxications by tricyclic antidepressants in 91.5% were presented by cases of amitriptyline poisoning. Intoxication by serotonin reuptake inhibitors antidepressants, were relatively rare (3.8% of all cases of poisoning in T43).

Among the poisonings with butyrophenone and thioxanthene neuroleptics, the first ranked place was occupied by cases of haloperidol poisoning, which accounted for 82.6% in this cohort. In the group of intoxications with other antipsychotic and neuroleptic drugs, the first ranked place belonged to the poisoning with clozapine - a total of 83 cases or 47.2% in cohort.

Poisonings by psychopharmacological drugs occupy the first ranking place among poisoning by drugs, medicaments and biological substances (T36-T50). Increased control over the prescription and sale of psychopharmacological drugs, a reduction the number of tablets in one package, as well as increased attention to vulnerable groups of the population could be help to reduce the percentage of these poisonings in Azerbaijan.

Keywords: psychopharmacological drugs, epidemiology, poisoning, Azerbaijan.

РЕЗЮМЕ

ОТРАВЛЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ 8-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Эфендиев И. Н., Азизов В. А.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Целью исследования явился анализ токсико-эпидемиологической структуры отравлений психофармакологическими средствами в Азербайджане.

Собраны и проанализированы данные о случаях острых отравлений психофармакологическими средствами (коды рубрик T42/T43 МКБ-10) лиц, проходивших стационарное лечение 2009-2016 гг в Республиканском токсикологическом центре МЗ Азербайджана.

Общее число пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами составило 3413 человек, что составляло 48,3% от случаев отравлений средствами медицинского назначения (T36-T50).

Преобладание женщин зарегистрировано во всех возрастных подгруппах, наибольшее же число пациентов (1114 человек или 32,6% от всех больных) приходилось на возраст 15-24 года ($p>0,05$).

Среди отравлений рубрики T42 преимущественно

представлены препараты бензодиазепинового ряда (35,8%), а рубрики T43 – антипсихотические и нейролептические препараты (19,2%).

Барбитураты в виду своей токсичности и узкого спектра терапевтических дозировок в настоящее время потеряли свое значение как противоэпилептические и снотворные средства. Только 4,9% от всех случаев отравлений, классифицированных в рубрике T42, обусловлено приемом барбитуратов (преимущественно фенобарбитала).

Среди отравлений нейролептиками – производными бутерофенона и тиоксантена первое ранговое место занимают случаи отравлений галоперидолом, составившие 82,6% в данной когорте. Среди интоксикаций прочими антипсихотическими и нейролептическими препаратами первое ранговое место отводится отравлениям препаратом клозапин – 83 (47,2%) случая.

Отравления психофармакологическими препаратами занимают первое ранговое место среди отравлений средствами медицинского назначения. Усиление контроля за назначением и продажей психофармакологических препаратов, снижение числа таблеток в одной упаковке и повышенное внимание к уязвимым группам населения позволит снизить долю отравлений в токсико-эпидемиологической структуре Азербайджана.

რეზიუმე

ფსიქოფარმაკოლოგიური სასუალებებიტ მოწამვლა აზერბაიჯანსი: რვაწლიანი პროსპექტიული კვლევა

ი. ეფენდიევი, ვ. აზიზოვი

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

კვლევის მიზანს წამოადგენდა ფსიქოფარმაკოლოგიური სასუალებებით მოწამვლის შემთხვევების ტოქსიკურ-ეპიდემიოლოგიური ანალიზი აზერბაიჯანში.

შეგროვილი და გაანალიზებულია ფსიქოფარმაკოლოგიური სასუალებებით პაციენტების მწვავე მოწამვლის ყველა შემთხვევა (რუბრიკის კოდი T42/T43 МКБ-10), ვისაც 2009-2016 წწ. ჩატარდა სტაციონარული მკურნალობა აზერბაიჯანის ჯანდაცვის სამინისტროს რესპუბლიკურ ტოქსიკოლოგიურ ცენტრში.

პაციენტების საერთო რაოდენობამ შეადგინა 3413, რაც სამედიცინო დანიშნულების სასუალებებით (T36-T50) მოწამვლულთა 48,3% შეადგენს.

ყველა ასაკობრივ ქვეჯგუფში სჭარბობდა ქალები; ყველაზე მეტი პაციენტი (1114, პაციენტთა საერთო რაოდენობის 32,6%) აღინიშნა 15 – 24 წლის ასაკობრივ ჯგუფში ($p>0,05$).

T42-ის რუბრიკით მოწამვლულთა შორის

ყველაზე მეტად წარმოდგენილია ბენზოდიაცეპინის რიგის პრეპარატები (35,8%), T43-ით კი - ანტიფსიქოზური და ნეიროლეპტიკური პრეპარატები (19,2%).

ბარბიტურატებმა, ტოქსიკურობისა და თერაპიული დოზირების ვიწრო სპექტრის გათვალისწინებით, სადღეისოდ დაკარგა ანტიეპილეფსიური და საძილე დანიშნულება. ბარბიტურატების (ძირითადად – ფანობარბიტალის) მიღებით გამოწვეული იყო T42-ით კლასიფიცირებულ მოწამვლათა მხოლოდ 4,9%.

ნეიროლეფსიური საშუალებებით – ბუტეროფენონის წარმოებულებით და თიოქსანტენით მოწამვლებს შორის რანჟირებით პირველ ადგილზე მოწამვლა ჰალოპერიდოლით (82,6% ამ კოჰორტაში)

აღმოჩნდა. სხვა ანტიფსიქოზური და ნეიროლეფსიური პრეპარატებით მოწამვლულთა შორის პირველ ადგილზეა მოწამვლა კლოზაპინით - 83 (47,2%) შემთხვევა.

ამრიგად, ფსიქოფარმაკოლოგიური საშუალებებით მოწამვლა პირველ ადგილზეა სამედიცინო დანიშნულების ნივთიერებებით მოწამვლის შემთხვევათა შორის. კონტროლის გაძლიერება ფსიქოფარმაკოლოგიური პრეპარატების დანიშვნასა და გაცემაზე, ტაბლეტების რაოდენობის შემცირებას ერთ შეფუთვაში, ასევე, ყურადღების გაზრდა მოსახლეობის მოწვევადი ჯგუფების მიმართ შეამცირებდა ამ ტიპის მოწამვლების წილს მოწამვლათა ტოქსიკურ-ეპიდემიოლოგიური სტრუქტურაში ახერბაიჯანში.

STUDY OF PHARMACOMETRIC INDEXES OF DOSING REGIMEN OF ANTIHYPOXANT OKAGERM-4

^{1,3}Lukyanchuk V., ²Kravets D., ³Litvinenko D.

¹ International Classical University named after Pilip Orlik, Nikolaev; ²Bogomolets National Medical University, Kyiv; ³SI "Institute of Pharmacology and Toxicology AMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Search for remedies protecting the body from effects of an acute oxygen deficiency in an organism remains a challenging issue of pharmacology [15]. The most dangerous form of an acute exogenous hypoxia is hypoxic hypoxia combined with progressive hypercapnia that develops in an enclosed dead-air space and entitled "enclosed space hypoxia" [1]. This emergency condition occurs in variety of extreme situations, including malfunction of systems providing air supply or regeneration in hermetically sealed objects (aircraft, submarines, bathyscaphes, self-contained suites, bunkers, mines, etc.) [4,14].

Nowadays available drugs that are used for prevention and treatment of hypoxic syndrome, but not all of them meet up-to-date requirements [8]. In this regard search and development of highly effective and safe antihypoxants is a priority of modern pharmacological science.

Earlier we have done a screening of potential antihypoxants among hetero-metallic complexes of germanium (IV) and 3d-metals with the anions of citric and tartaric acids on the model of enclosed space hypoxia. Results showed a high activity of tartaric acid-based coordination compound of germanium with manganese (OKAGERM-4), that was first synthesized in the laboratory of the Department of general chemistry and polymers of Odessa I.I. Mechnikov National University under the leadership of professor I. I. Seifullina.

Development potential drugs' dose regime in preclinical stage is one of the key objectives of the study, further it determines the effectiveness and safety of conducted pharmacotherapy. Currently there are various instructional

techniques to determine the dosage regimen of drugs. Taking into consideration our own experience in pharmacometric studies, we can ascertain that the most optimal is mathematical design that eliminates different errors when performing such kind of studies [6,7,10-13].

Purpose of the study - mathematically substantiate an optimal dosing regimen of OKAGERM-4 based on experimental data in conditions of enclosed space hypoxia.

Material and methods. Experiments were done on white mature nonlinear rats weighing 160-200 g (each group consists of 6 animals) according to guidelines [5, 16, 17]. Enclosed space hypoxia was simulated by placing animals in hermetically sealed containers (10 dm³), which turned upside down and dipped into a tray with water that was used as a water seal [9].

OKAGERM-4 was administered intraperitoneal as a 1% aqueous solution in various doses: 0 mg/kg (control); 50 mg/kg; 100 mg/kg; 150 mg/kg 40 minutes before placing the animals in containers.

Efficiency of germanium-containing compound was evaluated by an average life expectancy of rats in conditions of enclosed space hypoxia. Obtained experimental data were interpolated on polynomials of Lagrange and Newton, as well as on the functions $a(1-e^{-bx})$, $a(b-e^{-cx})$ and quadratic function with the calculation of correlation coefficients and standard errors [2, 3]. Hereafter was calculated maximum of studied function by equating its first-order derivative to zero and finding the roots of an equation with the estimation of the derivative sign $f'(x)$ at the points $x_0=0$

and $x_0 > 0$, where $f(x)$ - is the first-order derivative of the function, x_0 - roots of the equation $f(x)=0$ and subsequent analysis with conventional methods.

Results and their discussion. Based on experimental data was obtained a tabular interaction between dose of OKAGERM-4 and lifespan of animals in hermetically sealed containers, given in Table 1, which shows that the chosen dose range of potential antihypoxant is correct and one that allows to record maximum efficiency of the compound.

Also given information allows to conclude that the maximal antihypoxic activity of OKAGERM-4 is recorded in doses range 50-100 mg/kg.

Hereafter, it was considered as appropriate to describe obtained experimental data (Table 1) using mathematical models.

Table 1. Dependence of the survival rate of animals from OKAGERM-4 doses administered in conditions of enclosed space hypoxia

Dose, mg/kg	Life expectancy in the sealed containers, min
0 (control)	37,17±1,89
50	41,67±2,25
100	65,44±2,98
150	37,83±1,74

When choosing a model structure, we have proceeded from the purpose of mathematical modeling, and namely determining the minimum dose of OKAGERM-4, which would ensure maximum survival of animals in enclosed space hypoxia conditions.

Taking into consideration long-term personal experience in such kind of studies [6,7,10-13] should be emphasized that among the known methods of mathematical modeling the most rational in terms of high degree of reliability and informativeness is an extrapolation of data to a mathematical function with it subsequent analysis.

As is well known, in mathematical models often used a number of non-linear mathematical functions, first of all, graded polynomials. Interpolation methods make it possible to simplify the methods for calculating of the graded polynomial coefficients if an accurate input (dose) and output (life expectancy in sealed containers) data are available.

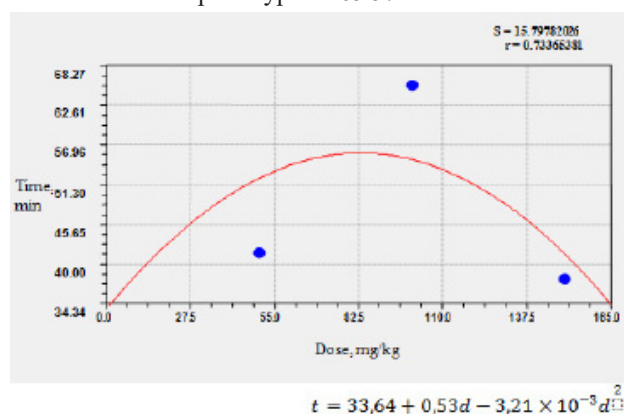
As a result of studies, was found a relationship between the degree of OKAGERM-4 antihypoxic activity implementation and its dose values in intraperitoneal route of administration (Fig.).

Mathematical models show that the estimated lifetime of rats in the sealed containers when using OKAGERM-4 is in the range of 50 to 70 minutes.

Hereafter, of particular interest was to determine the optimal dose of germanium-containing compounds. With this object in mind, we analyzed the received mathematical dependences (Fig.) and calculated optimal doses of each respective model (Table 2).

As can be seen from the data, the maximum protective effectiveness to hypoxic hypoxia OKAGERM-4 shows in the range of doses 82,6-96,8 mg/kg. Thus, the estimated lifetime of animals in hermetically sealed containers is on average 59.52 minutes, which is significantly higher than in the control group (37.17 min).

Given the fact that the values of S and r the third function is most closely approximate the experimental data, it should be emphasized that the optimal dose of OKAGERM-4 is 96.8 mg/kg administered 40 minutes before the start of hypoxic damage. Implementation of this dosing regimen of potential antihypoxant provides the estimated life expectancy in conditions of enclosed space hypoxia 65.57 min.



T - estimated lifespan (min), d - dose of OKAGERM-4 (mg/kg), S - standard error; r - correlation coefficient

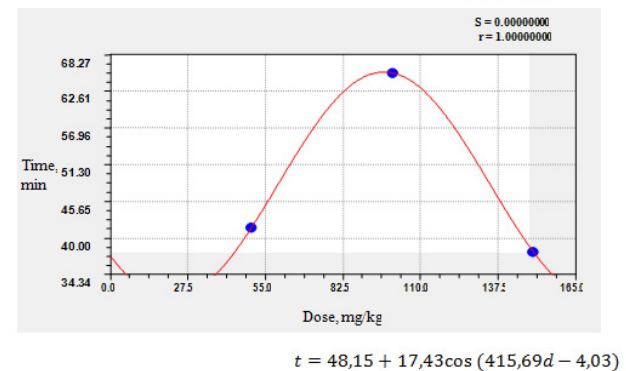
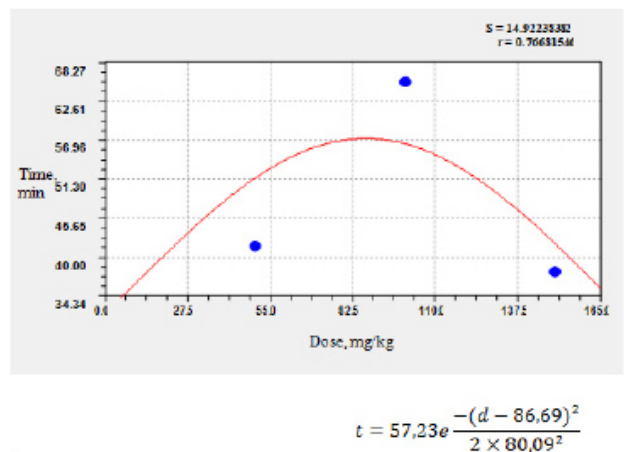


Fig. Mathematical models of dependence of dose of OKAGERM-4 from time of its administration

Table 2. Optimal doses of OKAGERM-4 and estimated lifetime of animals in sealed containers

№	Mathematical model	S	r	Optimal dose, mg/kg	Estimated lifetime, min
1	$t=33,64+0,53d-3,21\times 10^{-3}d^2$	15,80	0,73	82,6	55,75
2	$t = 57,23e^{-\frac{(d - 86,69)^2}{2 \times 80,09^2}}$	14,92	0,77	86,9	57,23
3	$t=48,15+17,43\cos(415,69d-4,03)$	0,00	1,00	96,8	65,57

note: see Fig.

Thus, the results of pharmacometric research aimed to develop dosing regimen of OKAGERM-4 may be the base for future episodes of its pre-clinical study.

Acknowledgment. We would like to thank Professor I.I. Seifullina and her employees for the synthesis of compounds.

REFERENCES

1. Агаджанян Н. А. Гипоксические, гипоксические и гиперкапнические состояния / Н. А. Агаджанян, А. Я. Чижов – Издательство: Медицина, 2003. – 96 с.
2. Басков А. Б., Баскова О. Б., Мирошин Н. В. «Математика. Часть 2. Алгебра и начала анализа». – М.: МИФИ, 1997.
3. Бронштейн И. Н., Семендяев К. А. Справочник по математике. – М.: Наука, 1967. – С. 571-584.
4. Величко М. М. Тактика оказания экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе при авариях с большим числом пострадавших в угольных шахтах / М. М. Величко, Э. Я Фисталь, В. Д. Шаповалов // Проблемы військової охорони здоров'я. – 2002. – С.133-140.
5. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. А. В. Стефанова. – Киев: Авиценна, 2002. – 567 с.
6. Кравец Д. С. Разработка математической модели режима дозирования германийорганического соединения (МИГУ-6) при синдроме длительного раздавливания / Д. С. Кравец, В. Д. Лукьянчук, Н. В. Рисухина // Журнал АМН Украины. – 2008. – № 1.– С. 167-176.
7. Крилова О. В. Математичне моделювання та експериментальне обґрунтування оптимального режиму дозування координаційної сполуки германію з пірацетамом при ішемічному інсульті головного мозку / О. В. Крилова, Д. С. Кравец, В. Д. Лук'яничук, І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 2. – С.17-20.
8. Лукьянова Л. Д. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова, Ю. И Кирова, Г. В. Сукоян // Патогенез. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 4-14.
9. Лук'яничук В. Д. Аденіонуклеотидний компонент механізму протигіпоксичної дії нової координаційної сполуки германію ВІТАГЕРМ-3 на моделі гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'яничук, К. О. Шебалдова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – №3(44). – 2015. – С. 76-81.
10. Лук'яничук В. Д. Використання комп'ютерного математичного моделювання в розробці режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотинамідом при гіпоксичному синдромі / В. Д. Лук'яничук, Н. В. Вітохіна, Д. С. Кравец // Фармацевт. журн. – 2010. – № 3. – С. 94-98.
11. Лукьянчук В. Д. Разработка дозового режиму Витагерм-2 при закрытой черепно-мозговой травме с использованием

многочисленного регрессионного анализа / В. Д. Лукьянчук, В. И Кресюн, А. И Ниженковский, Д. С Кравец, И. И. Сейфуллина // Журнал Національної Академії Медичних Наук України. – 2013. – Том 19, № 1. – С. 104-108.

12. Лукьянчук В. Д. Фармакометрические исследования нового антигипоксанта ВИТАГЕРМ-3 по разработке режима дозирования / В. Д. Лукьянчук, Е. А. Шебалдова, Д. С. Кравец // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 4. – С. 66-69.
13. Немяних О. Д. Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою в умовах гіпоксії замкнутого простору / О. Д. Немяних // Фармац. журн. – 2002. – № 4. – С. 86-90.
14. Удовенко В. В. Общие вопросы медицины катастроф. / В. В. Удовенко, И. А. Тумасов, В. Н. Дмитрук – Самара, 2003. – 223 с.
15. Шабанов П. Д. Метаболические корректоры гипоксии / П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, В. Е. Новиков, В. Н. Цыган – СПб.: ИнформНовигатор, 2010. – 912 с.
16. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Communities. – 2010. – L. 276. – P. 33-79.
17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53p.

SUMMARY

STUDY OF PHARMACOMETRIC INDEXES OF DOSING REGIMEN OF ANTIHYPOXANT OKAGERM-4

^{1,3}Lukyanchuk V., ²Kravets D., ³Litvinenko D.

¹ International Classical University named after Pilip Orlik, Nikolaev; ²A. Bogomolets National Medical University, Kyiv; ³SI "Institute of Pharmacology and Toxicology AMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

In series of pharmacometrics research by determination of an optimum model of dosing is established that introduction of OKAGERM-4 in a dose of 96.8 mg/kg administered 40 minutes before the start of hypoxic damage realizes in maximum increase of estimated life expectancy of animals in hermetically sealed containers (65.57 min), ensuring a maximum effect of potential pharmacotherapeutic remedy - tartaric acid-based coordination compound of germanium with manganese. Thus, the results of pharmacometric research aimed to

develop dosing regimen of OKAGERM-4 may be the base for future episodes of its pre-clinical study.

Keywords: dosing regimen, coordination compounds of germanium, enclosed space hypoxia.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ АНТИГИПОКСАНТА ОКАГЕРМ-4

Лукьянчук В.Д., Кравец Д.С., Литвиненко Д.Ф.

¹Международный классический университет им. Пилла Орлика, Николаев; ²Национальный медицинский университет им. А. Богомольца, Киев; ³СИ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины», Киев, Украина

В серии комплексных фармакометрических исследований по определению оптимального режима дозирования установлено, что введение ОКАГЕРМ-4 в дозе 96,8 мг/кг при условии его введения за 40 мин до начала гипоксического повреждения реализуется максимальным повышением продолжительности жизни животных в гермообъемах (до 65,57 мин), обеспечивая максимальный эффект потенциального фармакотерапевтического средства – координационного соединения германия с марганцем на основе винной кислоты. Результаты проведенных фармакометрических исследований по разработке режима дозирования

ОКАГЕРМ-4 могут служить базовыми в дальнейших сериях его доклинического изучения.

რეზიუმე

ანტიჰიპოქსანტ ოკაგერმ-4-ის დოზირების რეჟიმის ფარმაკომეტრიკური მაჩვენებლების გამოკვლევა

ვ. ლუკიანჩუკი, დ. კრავეცისი, დ. ლიტვინენკო

¹პილიპე ორლიკის სახ. საერთაშორისო კლასიკური უნივერსიტეტი, ნიკოლაევი; ²ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი; ³უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემიის ფარმაკოლოგიის და ტოქსიკოლოგიის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

ოკაგერმ-4-ის ოპტიმალური დოზირების რეჟიმის განსაზღვრისათვის ჩატარებული კომპლექსური ფარმაკომეტრიკური გამოკვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ოკაგერმ-4-ის 96,8 მგ/კგ დოზით შეყვანა ჰიპოქსიურ დაზიანებამდე 40 წუთით ადრე იწვევს ცხოველების სიცოცხლის ხანგრძლივობის მაქსიმალურ მატებას ჰერმობოცულაში (65,57 წთ-მდე), რაც უზრუნველყოფს პროტენციური ფარმაკოლოგიური საშუალების – ლვინის მჟავის საფუძველზე ჰერმანიუმის და მარგანეცის კოორდინაციული ნაერთის მაქსიმალურ ეფექტს. ჩატარებული კვლევის შედეგად მიღებული ოკაგერმ-4-ის დოზირების რეჟიმი შეიძლება გამოყენებულ იქნას, როგორც საბაზისო მონაცემები შემდეგ კვლევებში.

ANTIOXIDANT, ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF GEORGIAN LEGUMINOUS CROPS CULTURES

Chkhikvishvili I., Mamniashvili T., Gogia N., Enukidze M., Machavariani M., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University; Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology;
Davit Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi

The importance of leguminous crops is known for human health. The beans (*Phaseolus vulgaris L.*) are the most common culture in Georgia and in whole world. It is supposed that high content of the bioactive compounds in beans provides to their anti-inflammatory, anti-aging, anti-tumor activity [12]. It is noteworthy the increase of bean production and consumption. As a result of heat treatment of beans, the content of biologically active compounds (polyphenols) and their antioxidant activity increases [1,6,7]. The antioxidant activity of leguminous crops cultivated in Georgia was not investigated.

The aim of the study was to identify the cultivated in Georgia leguminous crops cultures with pronounced antioxidant, anti-inflammatory activity.

The primary evaluation of the anti-inflammatory effects of beans was performed on the experimental models of MDCK and Jurkat cells model systems [4,5,8-11].

The morphology of the MDCK cell line is epithelial (derived by S. H. Madin and N. B. Darby from the kidney tissue of an adult female cocker spaniel, the MDCK cell line originated in September 1958). The MDCK line is commonly used as a general model for epithelial cells,

which comprise the type of tissue known as epithelium. Covering the internal organs and other surfaces of the body, epithelium is comprised of cells organized into sheets. These cells secrete an extracellular matrix called the basal lamina at their base, which helps anchor the epithelial tissue to adjacent tissues. Epithelial cells also lack direct access to blood vessels and must, therefore, obtain oxygen and nutrients through diffusion, the same way that they are forced to rid themselves of metabolic waste products. Epithelia function in a variety of mechanisms, including protection, absorption, sensory reception, and secretion. The epithelial cells of the oral cavity play a key role in the temporary absorption and subsequent secretion of compounds in the mouth.

The human lymphoblastic T-cell line Jurkat is widely established model for studying T cell signaling. The Jurkat cell line was established in the late 1970s from the peripheral blood of a 14-year-old boy with T cell leukemia.

Material and methods. Leguminous crops samples were purchased in supermarkets and markets. Each of the samples was crushed; to 1 ml of crushed sample 30 ml of water-alcohol solute (96% ethanol + the same amount of water) was added and left for 3 days. In the samples of infusion, the content of polyphenols was determined (by Folin-Ciocalteu method). The calibrate curve was performed according gallic acid content (mg/l) and the total content of polyphenols was calculated. Antioxidant activity was determined from comparative data on the neutralization time of 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)-cleavage of 50% (the shorter the neutralization time of the radicals, the higher the antioxidant activity).

Cell culture. The research was conducted on human leukemic mature T cell s (Jurkat cells) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germany)) and MDCK cell line (Lugar Laboratory, Tbilisi, Georgia). Jurkat cells was proliferated in bioactive medium RPMI 1640 (GIBSO), inactivated embryonic bovine serum (Sigma), L-glutamine (4mM), penicillin (100un/ml) and streptomycin (100un/ml) containing suspension at 37°C T, moist 5% CO₂ containing medium. Experiments will be carried out on cell concentration 0,3 - 0,6x10⁶ cells in 1ml of medium. The MDCK cells were grown in 37°C, 5% CO₂ Eagle's Medium (DMEM) (Mediatech, Herndon, VA), supplemented with 5% fetal bovine serum (FBS), ITS, penicillin (100 U/mL), and streptomycin (100 U/mL).

Modelling of oxidative stress. For modelling of oxidative stress 30% hydrogen peroxide (H₂O₂) (Sigma) was added to Jurkat cells (in dose 25 and 50µM) [2,3]. and MDCK cells (in dose 400 and 800 µM) [13] to incubation suspension with subsequent incubation for 24, 48 and 72 h. Control group is represented by intact Jurkat and MDCK cells.

Extracts of various varieties of legumes were added to the intact or incubated under oxidative stress conditions Jurkat and MDCK cells. Cells' vitality was determined by MTT test.

The MTT test of cells proliferation activity (viability).

cell suspension (2x10⁶ cell/ml) was incubated in growth medium (PRMI-1640+10% calf embryonic serum (Sigma) + 1% penicillin streptomycin) (together with hydrogen peroxide and citrus extract) for 37°C in 5% CO₂ atmosphere. After the incubation period suspension was centrifuged at 1500 G for 5 minutes. MTT (3-(4,5-dimethylthiazol -2)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) (Sigma) solution was added to sediment cells (30 µL to 100 µL suspension; MMT was diluted in buffer (140 mM NaCl, 5mM HEPES, pH 7,4) (in dose: 300 µL buffer to 2.5 mg MTT) and incubated for 4 hours at 37°C in 5% CO₂ conditions. After the incubation we took supernatant carefully and added dilutant (100 µL dimethyl sulfoxide (DMSO)).

Absorption was measured at spectrophotometer at wave-length 570 nm. For the research suspension we determined the coefficient of proliferation through the formula:

$$K = A_{\text{trial}} / A_{\text{control}}$$

where A_{trial} – absorption rate for studing solute, A_{control} – absorption rate for control solute.

Results and their discussion. The results of the study show that from the investigated leguminous crops extracts (60 ml) the highest antioxidant activity revealed cultures - lentils *Lens Culinaris* (12 seconds), also Batumian beans, Shulavera, “Udelebi” beans, less - soy and green peas (Fig. 1).

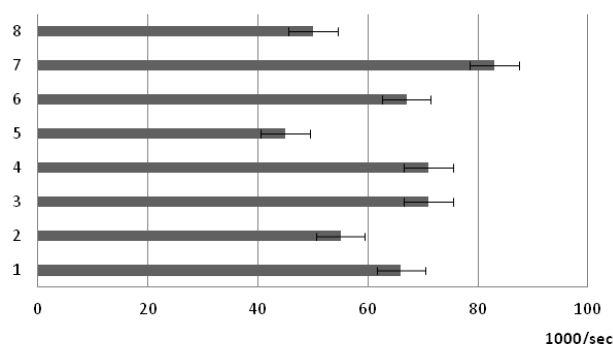


Fig. 1. Antioxidant activity of leguminous crops extracts (60 ml)

1 - Beans “Kidney”; 2 - Meadow beans; 3- Batumian beans; 4 – Beans “Udelebi”; 5 - green peas; 6 – Bens Shulavera; 7 - lentils *Lens Culinaris*; 8 - Soy

In the investigated cultures the polyphenols cntent was determined (Fig. 2). As it seems from the Fig. 1, 2, in the most of the investigated cultures antioxidant activity correlated with polyphenols content (for Batumian, Meadow and Shulavera beans). The exception are lentils *Lens Culinaris* and Beans “Udelebi” (low polyphenols content); the high antioxidant activity in these cultures is likely to be caused by other compounds.

At the next stage of the study, we investigated the impacts of the selected extracts on the intact and incubated at the oxidative stress conditions Jurkat and MDCK cells.

Fig. 3 shows the alterations of the viability of intact Jurkat cells after incubation with different extracts. As the data shows, “Kidney” beans did not have a significant effect on the viability of Jurkat cells; Meadow beans high con-

centrated extract (dissolved in 20µL of the water-ethanol solute) resulted 50% reduction of Jurkat cells viability, while its low concentrations (dissolved in 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute) had no effect on the Jurkat cells' viability. In contrast, extracts of Batumi beans, Shulavera beans, green peas and lentils Lins Culinaris caused a decrease in the viability of the cells, inversely proportional to their concentration. In contrast, extracts of Batumi beans, Shulavera beans, green peas and lentils Lins Culinaris caused a decrease in the viability of the Jurkat cells, inversely proportional to their concentration. The beans "Udebely" and Soy extracts also reduced Jurkat cells viability.

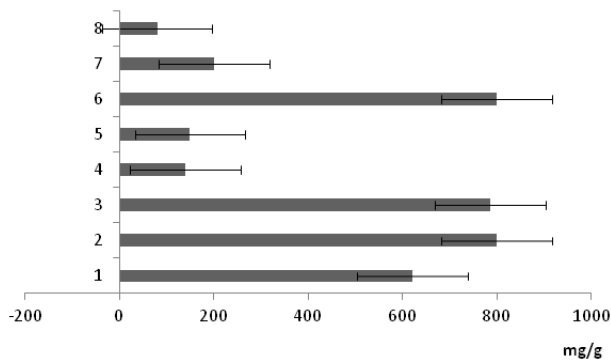


Fig. 2. Polyphenols content in the leguminous crops extracts

1 - Beans "Kidney"; 2 - Meadow beans; 3- Batumian beans; 4 -Beans "Udelebi"; 5 - green peas; 6 – Beans Shulavera; 7 - lentils Lens Culinaris; 8 - Soy

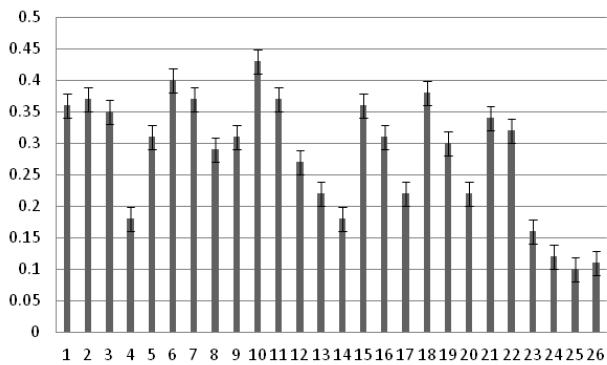


Fig. 3. Viability of intact Jurkat cells incubated with various leguminous crops extracts in different concentrations: 1-intct Jurkat cells; 2, 3 - intact Jurkat cells + Beans "Kidney" extracts (dissolved in 20 µL and 40 µL of the water-ethanol solute); 4, 5, 6 - intact Jurkat cells + Meadow beans extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 7, 8, 9 - intact Jurkat cells + Beans Shulavera extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 10, 11, 12 - intact Jurkat cells + Batumian beans extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 13, 14 intact Jurkat cells + Beans "Udelebi" extracts (dissolved in 20 µL and 40 µL of the water-ethanol solute); 15, 16, 17 - intact Jurkat cells + green peas extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 18, 19, 20 - intact Jurkat

cells + peas Shulavera extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 21, 22, 23 - intact Jurkat cells + lentils Lens Culinaris extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 23,25, 26 - intact Jurkat cells + Soy extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute)

Fig. 4 shows the alterations of the viability of Jurkat cells incubated with different extracts under oxidative stress conditions. As the data shows under oxidative stress conditions viability of Jurkat cells decreases by 60%. The beans „Kidney” (in high concentration) and Meadow beans extracts (all investigated concentrations) revealed cytoprotective effect on the incubated under oxidative stress conditions Jurkat cells. Beans Shulavera and Batumian beans extracts revealed cytoprotective activity inversely proportional to their concentration. Green peas, peas Shulavera and lentils Lens Culinaris extracts did not affected incubated under oxidative stress conditions Jurkat cells, however soy extract revealed cytoprotective effect only in low doses conditions.

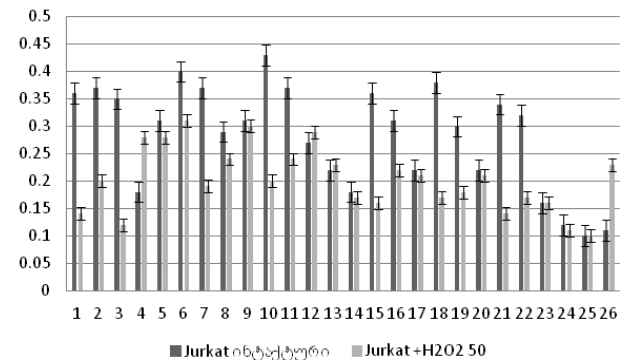


Fig. 4. Viability of intact Jurkat cells incubated with various leguminous crops extracts in different concentrations under oxidative stress conditions:

1-intact Jurkat cells; 2, 3 - intact Jurkat cells + Beans "Kidney" extracts (dissolved in 20 µL and 40 µL of the water-ethanol solute); 4, 5, 6 - intact Jurkat cells + Meadow beans extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 7, 8, 9 - intact Jurkat cells + Beans Shulavera extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 10, 11, 12 - intact Jurkat cells + Batumian beans extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 13, 14 intact Jurkat cells + Beans "Udelebi" extracts (dissolved in 20 µ, and 40 µL of the water-ethanol solute); 15, 16, 17 - intact Jurkat cells + green peas extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 18, 19, 20 - intact Jurkat cells + peas Shulavera extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 21, 22, 23 - intact Jurkat cells + lentils Lens Culinaris extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute); 23,25, 26 - intact Jurkat cells + Soy extracts (dissolved in 20 µL, 40 µL and 80 µL of the water-ethanol solute)

Based on analysis of provided data we can conclude,

that most powerful cytoprotective effect on Jurkat cells incubated under oxidative stress conditions revealed Meadow beans extracts (all doses), beans Shulavera, Batumian beans and Soy extracts (in low doses). We studied the effects of these extracts on the experimental model of intact and incubated under oxidative stress conditions epithelial cells model (MDCK cells) (Fig. 4, 5). The results of the study showed that Shulavera Beans and beans “Kidney” (low dose), peas Shulavera, Beans “Udelebi“, Batumian beans and soy extracts reduced and the Meadow beans and lentils Lens Culinaris extracts increased (low doses) viability of intact MDCK cells, while beans Shulavera and green peas extracts did not have significant impact on the viability of intact MDCK cells (Fig. 5).

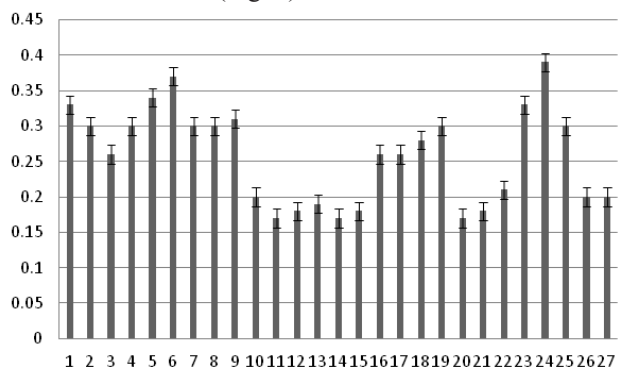


Fig. 5. Viability of intact MDCK cells incubated with various leguminous crops extracts in different concentrations: 1-intact MDCK cells; 2, 3 - intact MDCK cells + Beans “Kidney” extracts (dissolved in 20 μ L and 40 μ L of the water-ethanol solute); 4, 5, 6 - intact MDCK cells + Meadow beans extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 7, 8, 9 - intact MDCK cells + Beans Shulavera extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 10, 11, 12 - intact MDCK cells + Batumian beans extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 13, 14, 15 intact MDCK cells + Beans “Udelebi” extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 16, 17, 18, 19 - intact MDCK cells + green peas extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L, 50 μ L, 60 μ L of the water-ethanol solute); 20, 21, 22 - intact Jurkat cells + peas Shulavera extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L of the water-ethanol solute); 23, 24, 25 - intact MDCK cells + lentils Lens Culinaris extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 26, 27 - intact MDCK cells + Soy extracts (dissolved in 20 μ L and 60 μ L of the water-ethanol solute)

Under oxidative stress conditions viability of MDCK cells decreased by 60% (Fig. 6). “Kidney” and Meadow beans and peas Shulavera extracts (all doses), green peas, beans Shulavera and lentils Lens Culinaris extracts (low doses, especially) revealed cytoprotective activity on the incubated under oxidative stress conditions MDCK cells; Batumian, “Udelebi” beans and Soy extracts did not affect the viability of incubated under oxidative stress conditions MDCK cells (Fig. 6).

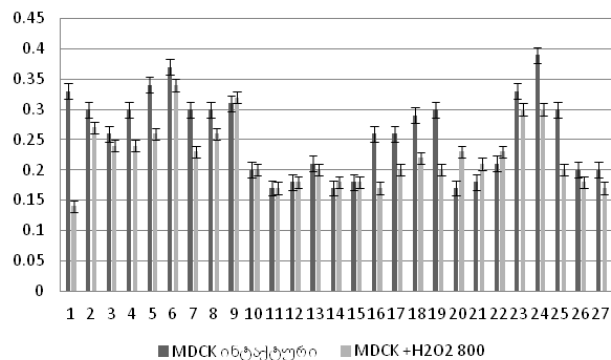


Fig. 6. Viability of intact MDCK cells incubated with various leguminous crops extracts in different concentrations under oxidative stress conditions

1-intact MDCK cells; 2, 3 - intact MDCK cells + Beans “Kidney” extracts (dissolved in 20 μ L and 40 μ L of the water-ethanol solute); 4, 5, 6 - intact MDCK cells + Meadow beans extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 7, 8, 9 - intact MDCK cells + Beans Shulavera extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 10, 11, 12 - intact MDCK cells + Batumian beans extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 13, 14, 15 intact MDCK cells + Beans “Udelebi” extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 16, 17, 18,- intact MDCK cells + green peas extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 60 μ L of the water-ethanol solute); 19, 20, 21 - intact Jurkat cells + peas Shulavera extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L of the water-ethanol solute); 22, 23, 24 - intact MDCK cells + lentils Lens Culinaris extracts (dissolved in 20 μ L, 40 μ L and 80 μ L of the water-ethanol solute); 25, 26, 27 - intact MDCK cells + Soy extracts (dissolved in 20 μ L and 60 μ L of the water-ethanol solute)

Based on the data analysis results it was concluded that the highest cytoprotective effect on the incubated under oxidative stress conditions MDCK cells revealed low dose of Meadow beans and lentils Lens Culinaris extracts (these extracts also induced increase of viability of intact MDCK cells).

On the basis of analysis of the obtained results, we concluded that:

- Meadow beans extract (low doses) revealed cytoprotective effect on the intact and incubated under oxidative stress conditions immune (Jurkat) and epithelial (MDCK) cells. High antioxidant, cytoprotective activity of this extract correlates with high polyphenols content in it.

- The extract of Shulavera beans did affect the intact Jurkat and MDCK cells, but showed pronounced cytoprotective activity on these cells incubated under the oxidative stress conditions. High antioxidant, cytoprotective activity of this extract correlates with high content of polyphenols in it.

- Low dose of lentils Lens Culinaris extracts revealed cytoprotective activity on the incubated under oxidative stress conditions MDCK cells, but was inactive in case

of intact MDCK and incubated in different conditions immune Jurkat cells. The selective antioxidant activity of this extract is related with its other constituent components, but not polyphenols.

- Despite high polyphenols content and high antioxidant activity in vivo, Batumian beans revealed moderate cytoprotective activity on intact and incubated under oxidative stress conditions Jurkat cells, suppressive activity on the intact MDCK cells and was inactive in relation to the incubated under oxidative stress conditions MDCK cells.

Based on these findings, we can identify extracts with selective protective, anti-inflammatory (Meadow beans, Shulavera beans extracts), cytoprotective (lentil *Lens Culinaris* extract) and immunomodulatory (Butumian bean extract) properties. Further studies are needed to identify and verify the mechanisms of activity of these Extracts in order to develop effective selective dietary supplements.

REFERENCES

1. Ali NM, Yeap SK, Yusof HM, Beh BK, Ho WY, Koh SP, Abdullah MP, Alitheen NB, Long K. Comparison of free amino acids, antioxidants, soluble phenolic acids, cytotoxicity and immunomodulation of fermented mung bean and soybean. *J Sci Food Agric*. 2015.
2. Chkhikvishvili I, Sanikidze T, Gogia N, Mchedlishvili T, Enukidze M, Machavariani M, Vinokur Y, Rodov V. Rosmarinic acid-rich extracts of summer savory (*Satureja hortensis* L.) protect Jurkat T cells against oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:456253.
3. Chkhikvishvili I, Sanikidze T, Gogia N, Enukidze M, Machavariani M, Kipiani N, Vinokur Y, Rodov V. Constituents of French Marigold (*Tagetes patula* L.) Flowers Protect Jurkat T-Cells against Oxidative Stress *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4216285.
4. Enukidze MG, MG Machavariani, NA Intskirveli, ND Bezhtashvili, T Sanikidze Cell death in Jurkat cells induced by oxygen/nitrogen stress. *Georgian Medical News* 2009/2 109-113.
5. Gabunia T, Turabelidze S, Machavariani M, Enukidze M, Kipiani NV, Sharashenidze G, Sanikidze T. Impact of laser therapy on the proliferation of various cultured cells. *Georgian Medical News*. 2016;(259):100-105.
6. La Marca M, Pucci L, Bollini R, Russo R, Sparvoli F, Gabriele M, Longo V. Antioxidant effect of a fermented powder of Lady Joy bean in primary rat hepatocytes. *Cell Mol Biol Lett*. 2015;20:102-116.
7. Limón RI, Peñas E, Torino MI, Martínez-Villaluenga C, Dueñas M, Frias J. Fermentation enhances the content of bioactive compounds in kidney bean extracts. *Food Chem*. 2015;172:343-52.
8. Lomsadze G, N Gogebashvili, M Enukidze, M Machavariani, N Intskirveli, T Sanikidze Alteration in viability and proliferation activity of mitogen stimulated jurkat cells. *Georgian Medical News* 2011/9, 50-53.
9. Lursmanashvili L, Gulua L, Turmanidze T, Enukidze M, Machavariani M, Sanikidze T. Biological activity of green tea extracts. *Georgian Medical News* 2017;2(263):88-93.
10. Ratiani L, T Ratiani, G Sharashenidze, G Janigashvili, T Sanikidze Study of potential cytoprotective activity of different antioxidants *Georgian Medical News* 2010/1: 72-75.
11. Ratiani L, T Sanikidze, M Sulakvelidze, N Bejtitashvili, K Meladze jurkat cell as an appropriate model for drug investigation. *Georgian Medical News* 2009; 117-120.
12. Reynoso-Camacho R, Ramos-Gomez M, Loarca-Pina G. Bioactive compounds in common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) In: Guevara-González RG, Torres-Pacheco I, editors. *Advances in Agricultural and Food Biotechnology*. Signpost: Kerala; 2006. pp. 217-36.
13. Tobias N. Meye Catherine Schwesinger, Jiuming Ye, Bradley M. Denker Sanjay K. Nigam, Reassembly of the tight junction after oxidative stress depends on tyrosine kinase activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 276: 22048-2205.

SUMMARY

ANTIOXIDANT, ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF GEORGIAN LEGUMINOUS CROPS CULTURES

Chkhikvishvili I., Mamniashvili T., Gogia N., Enukidze M., Machavariani M., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University; Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology; Davit Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi

The aim of the study was to identify the common in Georgia leguminous crops culture with pronounced antioxidant, anti-inflammatory activity.

The primary evaluation of the antiinflammatory effects of beans was performed on the experimental models of MDCK and Jurkat cells model systems. Extracts of various varieties of legumes (Beans “Kidney”, Meadow beans, Beans Shulavera, Batumian beans, Beans “Udelebi”, green peas, peas Shulavera, lentils *Lens Culinaris*, Soy) were added to the intact or incubated under oxidative stress conditions Jurkat and MDCK cells. Cells’ vitality was determined by MTT test.

On the basis of analysis of the obtained results, we concluded that:

- Meadow beans extract (low doses) revealed cytoprotective effect on the intact and incubated under oxidative stress conditions immune (Jurkat) and epithelial (MDCK) cells. High antioxidant, cytoprotective activity of this extract correlates with high polyphenols content in it.

- The extract of Shulavera beans did affect the intact Jurkat and MDCK cells, but showed pronounced cytoprotective activity on these cells incubated under the oxidative stress conditions. High antioxidant, cytoprotective activity of this extract correlates with high content of polyphenols in it.

- Low dose of lentils *Lens Culinaris* extracts revealed cytoprotective activity on the incubated under oxidative stress conditions MDCK cells, but was inactive in case of intact MDCK and incubated in different conditions immune Jurkat cells. The selective antioxidant activity of this extract is related with its other constituent components, but not polyphenols.

- Despite high polyphenols content and high antioxidant activity in vivo, Batumian beans revealed moderate cytoprotective activity on intact and incubated under oxidative stress conditions Jurkat cells, suppressive activity on the intact MDCK cells and was inactive in relation to the incubated under oxidative stress conditions MDCK cells.

Based on these findings, we can identify extracts with selective protective, anti-inflammatory (Meadow beans, Shulavera beans extracts), cytoprotective (lentil Lens Culinaris extract) and immunomodulatory (Butumian bean extract) properties. Further studies are needed to identify and verify the mechanisms of activity of these Extracts in order to develop effective selective dietary supplements.

Keywords: leguminous crops, anti-inflammatory, cytoprotective, immunomodulatory activity.

РЕЗЮМЕ

АНТИОКСИДАНТНАЯ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БОБОВЫХ КУЛЬТУР, РАСПРОСТРАНЕННЫХ В ГРУЗИИ

Чхиквишвили И.Д., Мамниашвили Т.Л., Гогия Н., Энукидзе М.Г., Мачавариани М.Г., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт биотехнологии им. В. Бахуташвили; Грузинский университет Давида Строителя, Тбилиси

Целью исследования явилось выявление распространенных в Грузии бобовых культур с выраженной антиоксидантной, противовоспалительной активностью.

Первичная оценка эффективности бобовых культур проводилась на экспериментальных моделях клеток MDCK (эпителиальные клетки, выделенные из почечной ткани С.Х. Мадин и Н.Б. Дарби) и Jurkat. К интактным или инкубированным в условиях оксидативного стресса клеткам Jurkat и MDCK добавлены экстракты различных сортов бобов: почкообразные, луговые, Шулавера, Батумские, "Уделеби", а также горох зеленый и Шулавера, чечевица *Lens Culinaris*, соя. Жизнеспособность клеток определялась тестом пролиферативной активности клеток.

На основе анализа полученных результатов следует заключить, что:

- в низких дозах экстракт полевых бобов выявил цитопротективную активность на интактные и инкубированные в условиях оксидативного стресса иммунные (Jurkat) и эпителиальные (MDCK) клетки. Высокая антиоксидантная, цитопротекторная активность указанного экстракта коррелирует с высоким содержанием в нем полифенолов.

- экстракт бобов Шулавера оказался неэффективным на интактных клетках Jurkat и MDCK, однако выявил выраженную цитопротекторную активность в условиях оксидативного стресса. Его высокая антиоксидантная, цитопротекторная активность коррелирует с высоким содержанием полифенолов.

- низкая доза экстракта чечевицы *Lens Culinaris* проявила цитопротекторную активность на клетках MDCK, инкубированных в условиях окислительного стресса, однако оказалась неэффективной с интактными

клетками MDCK и инкубированными в разных условиях клетками Jurkat. Селективная активность этого экстракта, по всей вероятности, обусловлена другими составляющими компонентами, а не полифенолами.

- несмотря на высокое содержание полифенолов и высокую антиоксидантную активность *in vivo*, Батумские бобы проявили умеренную цитопротекторную активность по отношению к интактным и инкубированным в условиях оксидативного стресса клеткам Jurkat, супрессорную - по отношению к интактным клеткам MDCK и оказались неактивными по отношению к клеткам MDCK в условиях оксидативного стресса.

На основании результатов исследования идентифицированы экстракты с селективными защитными, противовоспалительными (экстракты бобов полевых и Шулавера), цитопротекторными (экстракт чечевицы *Lens Culinaris*) и иммуномодулирующими (экстракт Батумских бобов) свойствами. Дальнейшие исследования необходимы для идентификации и изучения механизмов активности этих экстрактов с целью разработки эффективных пищевых добавок с селективной активностью.

რეზიუმე

საქართველოში გავრცელებული პარკოსნების ანტიოქსიდანტური, ანთების საწინააღმდეგო აქტივობა

ი. ჩხიკვიშვილი, თ. მამნიაშვილის, ნ. გოგია, მ. ენუქიძე, მ. მაჭავარიანი, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ვ. ბახუტაშვილის სახ. ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; საქართველოს დავიდ აღმაშენებლის უნივერსიტეტი, თბილისი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მკვეთრად გამოხატული ანტიოქსიდანტური, ანთების საწინააღმდეგო აქტივობის მქონე კულტურის გამოფენა საქართველოში გავრცელებული პარკოსნებს შორის.

პარკოსნების აქტივობის პირველადი შეფასება ხდებოდა MDCK და Jurkat უჯრედების მოდელურ სისტემებზე. პარკოსნების სხვადასხვა ჯიშის (ლობიო შულავერა, მინდვრის, თირკმელა, „უდელები“, მწვანე ბარდა და შულავერა, ოსპი *Lens Culinaris*, სოიო) ექსტრაქტები ემატებოდა ინტაქტურ ან ინკუბირებულ ოქსიდაციური სტრესის პირობებში Jurkat და MDCK უჯრედებს. უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა განისაზღვრა პროლიფერაციული აქტივობის ტესტის მეშვეობით. მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე გამოტანილია დასკვნა, რომ:

- მინდვრის ლობიოს ექსტრაქტის დაბალმა დოზამ გამოავლინა ციტოპროტექტული ეფექტი ინტაქტურ და ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებულ იმუნურ (Jurkat) და ეპითელურ (MDCK) უჯრედებზე. ამ ექსტრაქტის მაღალი ანტიოქსიდანტური, ციტოპროტექტული აქტივობა

განპირობებულია პოლიფენოლის მაღალი შემცველობით.

- შულავერა ლობიოს ექსტრაქტმა არ გამოავლინა ეფექტი ინტაქტურ Jurkat და MDCK უჯრედებზე, მაგრამ ჰქონდა მკვეთრად გამოხატული ციტოპროტექტული ეფექტი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში. სავარაუდოა, რომ ექსტრაქტის მაღალი ანტიოქსიდანტური, ციტოპროტექტული აქტივობა განპირობებულია პოლიფენოლების მაღალი შემცველობით.

- ოსპის Lens Culinaris ექსტრაქტის დაბალმა დოზამ გამოავლინა ციტოპროტექტული აქტივობა ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებულ MDCK უჯრედებზე, მაგრამ არაეფექტური იყო ინტაქტური MDCK და სხვადასხვა პირობებში ინკუბირებული იმუნური Jurkat უჯრედების შემთხვევაში. აღნიშნული ექსტრაქტის სელექციური აქტივობა დაკავშირებულია მასში შემავალი სხვა კომპონენტებთან და არა პოლიფენოლებთან.

- მაღალი პოლიფენოლის შემცველობისა და მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობის მიუხედავად, ბათუმელა ჯიშის ლობიომ გამოავლინა ზომიერი ციტოპროტექტული აქტივობა ინტაქტურ და ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებულ Jurkat უჯრედებზე, სუპრესიული აქტივობა MDCK უჯრედებზე და არააქტიური აღმოჩნდა MDCK უჯრედებზე ოქსიდაციური სტრესის პირობებში.

კვლევის შედეგების საფუძველზე იდენტიფიცირებულია ექსტრაქტები ანთების საწინააღმდეგო (მინდურის და შულავერა ლობიოს ექსტრაქტები), ციტოპროტექტული (ოსპის Lens Culinaris ექსტრაქტი) და იმუნომოდულაციური (ბათუმელა ლობიოს ექსტრაქტი) აქტივობით. აუცილებელია კვლევის გაგრძელება აღნიშნული ექსტრაქტების აქტივობის შესწავლის, მათი მოქმედების მექანიზმების და აქტიური, სელექციური კვების დანამატის მიღების მიზნით.

ALTERATION IN THE CYTOKINE SECRETION PATTERN IN T CELLS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS CAUSED BY DNA METHYLTRANSFERASE INHIBITOR 5-AZACITIDINE

^{1,2} Kvaratskhelia E., ¹ Dabrundashvili N., ¹ Gagua M., ¹ Maisuradze E., ¹ Kamkamidze M., ² Abzianidze E.

¹Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology;

²Department of Molecular and Medical Genetics, Georgia

Cystic fibrosis (CF) is the most common lethal genetic disorder among Caucasians. CF caused by mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR) [2]. The Airway inflammation plays a central role in the progression of CF disease. Cystic fibrosis characterized by massive neutrophil infiltration and by the overproduction of the pro-inflammatory cytokines including INF- γ , IL-8 as well as reduced expression of anti-inflammatory cytokines such as IL-10, and IL-4. Dysregulation of cytokine production, with a defect in Th1 immune response, has been identified a cause of pulmonary inflammation [3,4,9].

In the previous study we have found that in the presence of IL-2 and glutamate the production of IL-10 was markedly increased only in non-CF lymphocytes, whereas CF lymphocytes were insensitive to glutamate. These data show that lymphocytes derived from healthy subjects are characterized by higher sensitivity to glutamate and produce more IL-10, than CF lymphocytes. Besides, total amount of surface exposed mGluR1a/b is lower in CF-lymphocytes. These data demonstrate that mGluR1a/b possibly participates in the formation of supramolecular complex of CFTR, which is significantly impaired in CF-lymphocytes [8].

Environmental stimuli, such as toxins or infectious agents, can alter immune cell activation through epigenetic

modifications. For instance, immune cell activation by pathogens such as bacteria was shown to induce changes in histone modifications, DNA methylation, and chromatin structure. These changes induce inflammatory gene transcription by programming the host immune cells associated with changes in the expression of DNMT-1 [1]. In addition, DNA methylation pattern is altered in periodontitis patients when comparing with healthy subjects [5, 12]. However, the epigenetic mechanisms underlying the inflammatory diseases are poorly defined.

DNA methylation is well studied epigenetic modification that typically involves the attachment of a methyl group to cytosine moieties in CpG dinucleotides and occurs at about 70%–80% of CpG sites throughout the genome [10]. DNA methylation of cytosines in mammalian cells occurs through DNA methyltransferases (DNMTs), which transfer a methyl group from a methyl group donor, S-adenosylmethionine, to the fifth carbon of the cytosine residues, converting them to 5-methylcytosines. It has been reported that DNA methylation can be very dynamic and reversible [6]. Recent studies indicate that there is epigenetic control of major immune cell functions; for example, epigenetic mechanisms govern the differentiation of T helper cells and their lineage stability [11].

The currently available DNA methyltransferase (DNMT) inhibitor 5-azacytidine (5-azaC) is an analog of cytosine that is metabolically activated in vivo and incorporated into DNA during replication [7]. Although the beneficial role of 5-azaC in myelodysplastic syndrome treatment is established, the potential effects of 5-azaC on the immune system during chronic inflammation are unclear.

In order to understand the effects of 5-azaC on immune responses during Cystic Fibrosis we analyzed peripheral blood CD4⁺T cells from patients with CF. We examined the pro- and anti-inflammatory cytokine expression by T cells prior to and following 5-azaC treatment. In addition we examined DNMTs levels in nuclear extracts of CF and non-CF CD4⁺T cells.

Material and methods. Seven CF patients (age: 5–12 years) were included in the study and compared to six age-matched healthy subjects (age: 6–13 years). The Ethical Committee of the TSMU (Tbilisi, Georgia) had approved the protocol and the parents of each CF patient/healthy subject provided informed consent. The diagnosis was confirmed in all patients by two positive sweat chloride tests (≥ 60 mmol/L) and by DNA analysis. The genotypes were as follows: two patients with $\Delta F508/1677\text{delTA}$, 3 patients with $1677\text{delTA}/1677\text{delTA}$, one with $3199\text{del6}/1677\text{delTA}$ and one with $W1282X/1677\text{delTA}$. In order to compare disease severity between patients the body mass index (BMI) was calculated and lung function test was performed. No significant difference was observed with regard to clinical manifestation. Patients did not receive systemic glucocorticoid treatment for more than 2 months before blood collection. Blood samples were collected by venipuncture. The total volume of blood sample was about 5-7 ml.

Cell culture. Mononuclear cells were separated from peripheral blood by density gradient centrifugation using Ficoll-Paque-1077 (Sigma Aldrich, Germany) and washed with PBS twice. CD4⁺T cells were isolated from PBMC using CD4 MicroBead kit (Miltenyi Biotec GmbH). T cells were cultured in RPMI 1640 medium supplemented with 5% L-glutamine, penicillin/streptomycin and 10% FCS at 37°C with 5% CO₂, in presence or absence of 5-azacytidine (5-AzaC; Sigma Aldrich, Germany) at a dose of 2μM. 5-azaC was dissolved in phosphate-buffered saline, cultures were treated for 96 hr. Cells were activated with PMA (20ng/ml)/Ionomycin (250 ng/ml) (Sigma Aldrich, Germany). Cells were examined microscopically after standard Trypan blue staining.

Levels of DNMTs. After 96 h incubation nuclear extracts were prepared using nuclear extract kit (Abcam) and DNMT1 and 3a level measured in CF and non-CF T-cells using DNMTs activity colorimetric kits (Abcam) according the manufacturer's protocol.

Cytokine quantification by ELISA. Concentrations of IL-10 and γ -INF in CD4⁺T Cell were measured by ELISA (eBoScience, san Diego, CA, USA), conducted in accordance with the manufacturer's instructions.

Results are expressed as the mean±SD. Differences were analyzed using Student T-test. P values <0.05 were considered statistically significant.

Results and their discussion. Expression levels of DNMT1 and 3a in CD4⁺T cells before and after treatment with 5AzaC

DNMT1 and DNMT3a expression was determined in nuclear extracts from cultured CD4⁺T cells by DNMTs activity colorimetric kit. Abundant DNMT3a protein were observed in CF CD4⁺T cells compared with healthy subjects (P<0.05), while modest decreased level of DNMT1 was observed in CF CD4⁺T cells compared with healthy subjects, but the differences were not significant (P=0.65) (Fig. 1,2).

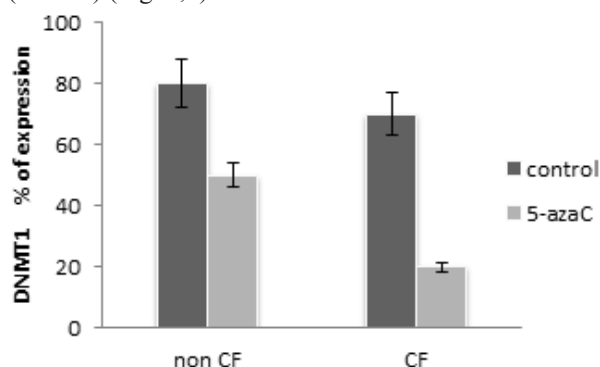


Fig. 1. DNMT1 protein expression in nuclear extracts of activated CD4⁺T cells derived from CF and non-CF individuals after their exposure for 96 hr to 5-azaC (2 μM). The results are shown as mean±SD. P<0.05

We investigated the impact of 5-azaC on DNMTs levels in nuclear extracts of activated T-cells from CF patients and healthy donors. Cultures were treated with 2μM 5-azaC. After 96 hr of exposure to 5-azaC the level of DNMT1 in CF T cells was ~3.5 times lower compared with controls (P<0.05). The level of DNMT3a also dropped down in ~2 times in 5-azaC treated CF T cells compared with untreated CF T cells (P<0.05). In healthy subjects DNMT1 level was decreased ~1.6 times in 5-azaC treated T cells compared to non treated T cells (P<0.05). In healthy subjects the level of DNMT3a was slightly decreased, but the difference between the 5-azaC treated cells and controls was not statistically significant (P>0.05) (Fig. 1,2).

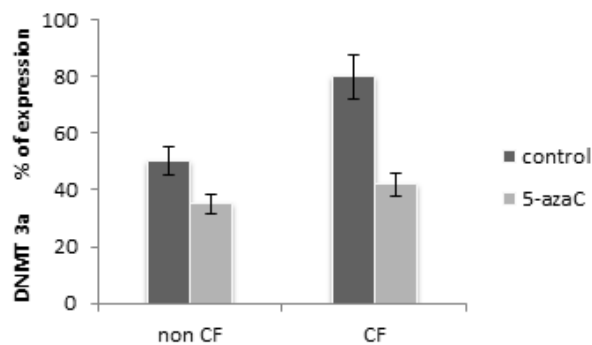


Fig. 2. DNMT 3a protein expression in nuclear extracts of activated CD4⁺T cells derived from CF and non-CF individuals after their exposure for 96 hr to 5-azaC (2 μM). The results are shown as mean±SD. P<0.05

Effect of 5AzaC on levels of pro- and anti-inflammatory cytokines. Next we explored the impact of 5-azaC on the level INF- γ and IL-10 in cell culture supernatants using ELISA kits. Supernatant cytokine assays in confirmed that 5-azaC treated T cells from CF patients produced significantly lower amounts of the pro-inflammatory cytokine IFN- γ compared with controls ($P < 0.05$) (Fig. 3). In healthy subjects no statistically significant differences were observed between 5-azaC treated T cells and controls. In addition, quantification of IL-10 by ELISA revealed that the secretion of IL-10 was not changed significantly compared to healthy subjects (Fig. 4). However after exposure to 5-azaC the level of IL-10 was markedly elevated ($P < 0.05$), while in T cells from non-CF individuals IL-10 level was not changed significantly compared to controls ($P < 0.05$) (Fig.4).

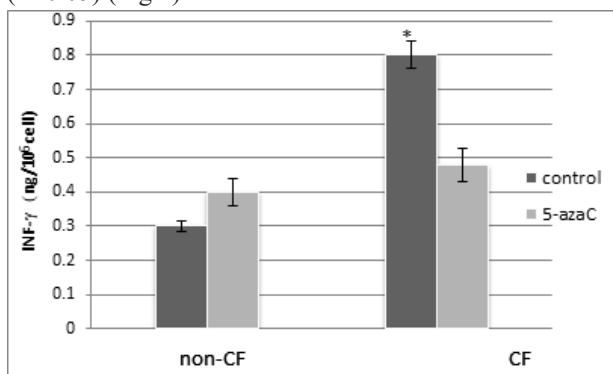


Fig. 3. Levels of IFN- γ secreted in cultured human non-CF and CF T-cells after their exposure for 96 hr to 5-azaC (2 μ M). Values in the ELISAs (means \pm SD) are representative of three experiments and are reported as ng of IFN- γ /ml/10⁶ cells. Each assay was performed at least in duplicate. $P^* < 0.05$ compared with the control (in the absence of 5-azaC)

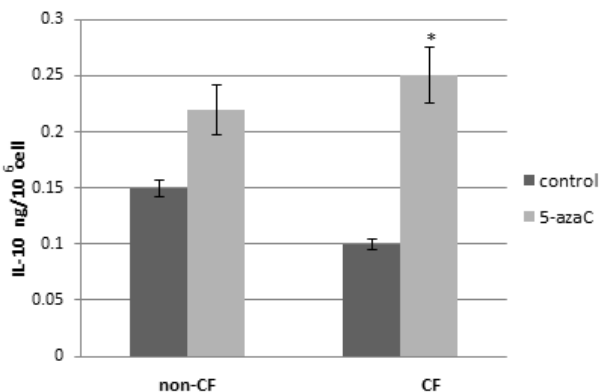


Fig. 4. Levels of IL-10 secreted in cultured human non-CF and CF T-cells after their exposure for 96 hr to 5-azaC (2 μ M). Values in the ELISAs (means \pm SD) are representative of three experiments and are reported as ng of IL-10/ml/10⁶ cells. Each assay was performed at least in duplicate. $P^* < 0.05$ compared with the control (in the absence of 5-azaC).

In the present study we investigated the immunomodulatory effect of the DNA demethylating agent 5-azaC in

Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis characterized by high inflammation and unbalanced activation of the immune response, which lead to lung tissue damage and progressive reduction of the pulmonary function. It has been hypothesized that Cystic Fibrosis lung cells as well as immune system cells are prone to epigenetic changes because of they are exposed to various environmental stimuli, such as bacteria (ex., *Pseudomonas Aeruginosa*) [4]. Immune responses and T-helper-cell differentiation are highly regulated by epigenetic mechanisms such as DNA methylation or hystone modification [11]. In our study we showed that 5 Azacytidine alters DNMT1 and 3a levels as well as modulates cytokine levels in CD4+ T cells derived from CF patients. After 5-azaC treatment secretion of IFN- γ was significantly decreased in CF T cells, while amount of IL-10 was elevated by ~2.5 times compared to untreated controls ($P < 0.05$). Furthermore, our study indicates that DNMT1 and 3a protein expression was altered after 5-azaC treatment of T-cells derived from CF patients and after 96 hr of exposure to 5-azaC the level of DNMT3a was significantly decreased.

In summary, despite the limited sample sizes we demonstrated that 5-azaC modulates the immune responses by the alteration of pro- and anti-inflammatory cytokines. Thus according to the present study 5-azaC may play a role in the treatment of Cystic Fibrosis as an immunomodulatory drug. Further investigations, for instance study of promoter methylation status of inflammation-association genes may provide insight into the molecular mechanisms regulating inflammation in CF.

Acknowledgments. The authors would like to thank clinical geneticist L. Margvelashvili from Children's New Clinic (Tbilisi, Georgia) for providing samples of CF patients.

REFERENCES

1. Bierre H., Hamon M., Cossart P., 2012. Epigenetics and bacterial infections. Cold Spring Harb Perspect Med. 2:010272.
2. Davis PB., Drumm M., Konstan MW., 1996. Cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 154:1229-56.
3. Dhooghe B., Noël S., Huaux F., Leal T., 2014. Lung inflammation in cystic fibrosis: pathogenesis and novel therapies. Clin Biochem. 47(7-8):539-46.
4. Hartl D., Griese M., Kappler M., Zissel G., Reinhardt D., Rehan C., Schendel D. J., Krauss-Etschmann S., 2006. Pulmonary T(H)2 response in Pseudomonas aeruginosa-infected patients with cystic fibrosis. J. Allergy Clin. Immunol. 117: 204-211.
5. Lod S., Johansson T., Abrahamsson K.H., Larsson L., 2014. The influence of epigenetics in relation to oral health. Int J Dent Hyg. 12(1):48-54
6. Métivier R., Gallais R., Tiffocche C., 2008. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. Nature. 452(7183):45-50.
7. Pali S.S., Van Emburgh B.O., Sankpal U.T., Brown K.D., Robertson K.D., 2008. DNA methylation inhibitor 5-aza-2-deoxycytidine induces reversible genome-wide DNA damage that is distinctly influenced by DNA methyltransferases 1 and 3B. Mol Cell Biol. 28(2):752-771.

8. Shanshiashvili L.V., Dabrundashvili N., Natsvlishvili N., Kvaratskhelia E., Zhuravliova E., Barbakadze T., Koriauli S., Maisuradze E., Topuria T., Mikeladze D.G., 2012. mGluR1 interacts with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and modulates the secretion of IL-10 in cystic fibrosis peripheral lymphocytes; *Molecular Immunology*. 51;310–315.
9. Stecenko, A. A., G. King, K. Torii, R. M. Breyer, R. Dworski, T. S. Blackwell, J. W. Christman, and K. L., Brigham., 2001. Dysregulated cytokine production in human cystic fibrosis bronchial epithelial cells. *Inflammation* 25: 145–155.
10. Tang Q., Cheng J., Cao X., Surowy H., Burwinkel B., 2016. Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review. *Clin. Epigenetics*. 14;8:115.
11. Wilson C.B., Rowell E., Sekimata M., 2009. Epigenetic control of T-helper-cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 9(2):91–105.
12. Zhang S., Barros S.P., Moretti A.J., Yu N., Zhou J., Preisser J.S., Niculescu M.D., Offenbacher S., 2013. Epigenetic regulation of TNFA expression in periodontal disease. *J Periodontol*. 84(11):1606-16.

SUMMARY

ALTERATION IN THE CYTOKINE SECRETION PATTERN IN T CELLS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS CAUSED BY DNA METHYLTRANSFERASE INHIBITOR 5-AZACITIDINE

^{1,2} Kvaratskhelia E., ¹Dabrundashvili N., ¹Gagua M., ¹Maisuradze E., ¹Kamkamidze M., ²Abzianidze E.

¹Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology; ²Department of Molecular and Medical Genetics, Georgia

Cystic fibrosis (CF) is the autosomal-recessive disorder caused by mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (*CFTR*). The Airway inflammation plays a central role in the progression of CF disease. Cystic fibrosis characterized by the overproduction of the pro-inflammatory cytokines and reduced expression of anti-inflammatory cytokines. Although the mechanisms of abnormal cytokine expression is still poorly understood, altered epigenetic regulations in T cells might contribute.

In the present study we examined the expression of IFN- γ and IL-10 by CF T cells prior to and following 5-azaC treatment. In addition we investigated DNMTs levels in nuclear extracts of CD4⁺T cells derived from CF and non-CF individuals.

Seven CF patients (age: 5–12 years) were included in the study and compared to six age-matched healthy subjects (age: 6–13 years). CD4⁺T cells were isolated from PBMC using CD4 MicroBead kit (Miltenyi Biotec GmbH) and were cultured in RPMI 1640 medium at 37°C with 5% CO₂, in presence or absence of 5-azacytidine. Concentrations of IL-10 and γ -INF in CD4⁺T Cells were measured by ELISA (eBoiscience, san Diego, CA, USA).

In our study we showed that 5 Azacytidine alters

nuclear levels of DNMT 3a as well as modulates cytokine levels in CD4⁺T cells derived from CF patients. After 5-azaC treatment secretion of IFN- γ was significantly decreased in CF T cells, while amount of IL-10 was elevated by ~2.5 times compared to untreated controls (P<0.05).

In summary, data presented in this report demonstrates that epigenetic mechanisms such as DNA methylation may be considered as a one of the potential therapeutic target in a treatment of Cystic Fibrosis.

Keywords: Cystic fibrosis, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (*CFTR*), T cells.

РЕЗЮМЕ

ИНГИБИТОР ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ - 5-АЗИЦИДИН МЕНЯЕТ СЕКРЕЦИЮ ЦИТОКИНОВ Т-ЛИМФОЦИТАМИ У БОЛЬНЫХ КИСТОЗНЫМ ФИБРОЗОМ

^{1,2}Кварацхелия Е.Б., ¹Дабрундашвили Н.Г., ¹Гагуа М.Г., ¹Майсурадзе Е., ¹Камкамидзе М.С., ²Абзианидзе Е.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской биотехнологии; ²департамент молекулярной и медицинской генетики, Грузия

Кистозный фиброз является аутосомно-рецессивным заболеванием, обусловленным мутацией гена *CFTR* (трансмембранный регулятор проводимости ионов). Для кистозного фиброза характерна гиперэкспрессия воспалительных цитокинов и пониженный синтез противовоспалительных цитокинов. Механизмы аномальной экспрессии цитокинов по сей день не известны, эпигенетическая дисрегуляция в Т-клетках, возможно, играет определенную роль в формировании данного процесса.

Целью данного исследования явилась оценка изменения экспрессии INF- γ и IL-10 CD4⁺T-клетками, изолированными у пациентов с кистозным фиброзом и определение уровней ДНК-метилтрансфераз (DNMTs) ядерных экстрактов CD4⁺T-клеток при воздействии DNMT-ингибитора, 5-азациитидина (5-azaC).

В исследовании приняли участие 7 пациентов с кистозным фиброзом (возраст от 5-12 лет) и 6 (возраст от 6-13 лет) здоровых донора. CD4⁺T-клетки были изолированы из мононуклеарных клеток периферической крови, используя CD4 MicroBead kit (Miltenyi Biotec GmbH).

Клетки инкубированы в RPMI 1640 среде при температуре 37°C в 5% CO₂ инкубаторе с добавлением 5-azaC и без него. Концентрацию INF- γ и IL-10 определяли иммуноферментным анализом (eBoiscience, san Diego, CA, USA). Уровень DNMT1/3a - набором реактивов для активности ДНК-метилтрансфераз (Abcam).

В результате проведенного исследования выявлено, что 5-azaC статистически достоверно меняет экспрессию DNMT-3a и моделирует секрецию цитокинов CD4⁺T-клетками у пациентов с кистозным фиброзом. В клетках с добавлением 5-azaC уровень IFN- γ значительно снижен, в то время, как количество IL-10 увеличено в 2,5 раза в сравнении с контролем.

Полученные данные свидетельствуют, что эпигенетические факторы, такие как ДНК-метилирование, возможно рассматривать в качестве одной из потенциальных терапевтических мишеней в лечении кистозного фиброза.

რეზიუმე

დნმ-მეთილტრანსფერაზების ინჰიბიტორი 5-აზაციტინი ცვლის ციტოკინების სეკრეციას T უჯრედებში კისტური ფიბროზით ავადმყოფებში

^{1,2}ე. კვარაცხელია, ¹ნ. დაბრუნდაშვილი, ¹მ. გაგუა, ¹ე. მაისურაძე, ¹მ. კამკამიძე, ²ე. აბზიანიძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; ²მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი, საქართველო

ნაშრომში შესწავლილია CD4⁺T უჯრედების მიერ INF- γ -ის და IL-10-ის ექსპრესიის ცვლილებები და ბირთვულ ექსტრაქტებში დნმ-მეთილტრანსფერაზების (DNMT1/3a) დონე მათი

დამორგუნველი აგენტის - 5-აზაციტინის (5-azaC) მოქმედებისას კისტური ფიბროზით დაავადებულებში. კვლევაში მონაწილეობდა კისტური ფიბროზით 7 ავადმყოფი (ასაკი 5-12 წელი) და 6 ჯანმრთელი პირი (ასაკი 6-13 წელი). CD4⁺T უჯრედები პერიფერიული სისხლის მონონუკლეური უჯრედებიდან იზოლირებული იქნა CD4 MicroBead kit (Miltenyi Biotec GmbH)-ის გამოყენებით. უჯრედები ინკუბირებული იყო RPMI 1640 საკვებ არეში 37°C -ზე 5% CO₂ ინკუბატორში 5-azaC-ს დამატებით, ან მის გარეშე. INF- γ -ის და IL-10-ის კონცენტრაცია განისაზღვრა იმუნოფერმენტული ანალიზით (eBoiscience, san Diego, CA, USA). DNMT1/3a დონე განისაზღვრა დნმ-მეთილტრანსფერაზების აქტივობის რეაქტივების ნაკრების გამოყენებით (Abcam). ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ 5-azaC სტატისტიკურად სარწმუნოდ ცვლის DNMT3a ცილის ექსპრესიას, ხოლო CD4⁺T უჯრედებში განაპირობებს ციტოკინების სეკრეციის მოდულაციას; კერძოდ, 5-azaC-ით დამუშავების შემდეგ IFN- γ -ს დონე მნიშვნელოვნად შემცირდა, ხოლო IL-10-ს რაოდენობა, საკონტროლო მანევრებელთან შედარებით, დაახლოებით 2.5-ჯერ გაიზარდა.

ავტორები დაასკვნიან, რომ ეპიგენეტიკური მექანიზმები, როგორცაა დნმ-ის მეთილირება, შესაძლებელია განხილულ იქნეს როგორც ერთ-ერთი პოტენციური თერაპიული სამიზნე კისტური ფიბროზის მკურნალობის დროს.

USE OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE IN GEORGIA

¹Nadareishvili I., ²Lunze K., ¹Tabagari N., ³Beraia A., ¹Pkhakadze G.

¹David Tvildiani Medical University; ²Boston University, United States; ³University of Debrecen, Hungary

The increasing prevalence of non-communicable disease (cardiovascular diseases, mental health disorders, neoplastic diseases and others) and challenges such as antibiotic resistance are health issues expected to become even more relevant in the future. The world is undergoing a period of great environmental, social and demographic transitions (primarily due to globalization, mass migration and population aging). This increase in the global burden of non-communicable disease will challenge the scientific, personnel and financial capacities of every healthcare system.

These challenges have also prompted an increasing use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in both developed and developing countries. The use of CAM in Europe spans a variety of medical systems and therapies, based on knowledge, skills and practices derived from theories, philosophies and experiences used to maintain and improve health, as well as to prevent, diagnose, relieve or treat physical or mental illnesses. CAM has been mainly used outside the conventional healthcare, but in some countries certain treatments are being adapted by conventional healthcare [9]. The United States (U.S.)

National Center of Complementary and Integrative Health reports the prevalence of CAM use to be over 33% in the adult USA population [26]. More than 100 million EU citizens are ‘regular’ users of CAM, predominantly for the treatment of chronic conditions [4]. Some authors found that CAM is used for general wellbeing improvement and disease prevention [12]. It has been suggested population concerns with side-effects of conventional treatments has largely prompted people to resort to CAM, as a consequence of a general dissatisfaction with conventional medicine’s abilities to treat chronic diseases [3], CAM is often regarded closer to patients’ views and perceptions of health and illness, its treatment and prevention approaches [5]. Further reasons stated for CAM use are the lack of affordability and unavailability of conventional health services [29]. The sale of CAM modalities and drugs is usually not regulated and therefore simple to access for patients. CAM practitioners tend to dedicate more time to their patients than conventional medicine physicians who have not enough time. CAM thus makes patients feel treated with more attention as they try to avoid the side effects of chemical drugs and surgery complications [23].

The rise of CAM popularity is all the more notable considering the fact that CAM services are often not covered by private or public insurance programmes in a majority of countries. In fact, CAM services accounted for large parts of out-of-pocket expenses for treatment or health maintenance in such nation as the US [26].

Medical standards and public health ethics apply to CAM as it applies to any other form of medicine. Informed decision making, autonomy, beneficence, safety, social justice, availability of services and other aspects in the practice of CAM should be studied and applied to CAM as to any discipline of medicine [7]. For the practice of CAM, the frames of legal responsibility towards the public by a number of key stakeholders applies likewise [11,12].

Information available to patients and their sources play a crucial role in the patients’ decision making regarding their health care. Patients’ health literacy and biomedical professionals’ attitudes towards CAM play a significant role in shaping how citizens’ gather information about CAM. Evidence-based patient information is essential to assure safety and appropriate health related decision making process [11].

Previous studies showed that CAM users, in general, engage in more positive health behaviors and lifestyle choices than non-users [18,27]; CAM users describe their health as positive more often than non users [19]. CAM is also seen as an innovative practice in enhancing critical health literacy. It increases self-awareness about how the individual lives her/his life; helps to (re-) gain greater control and make active choices to support own health and well-being; is a combination of individualized, holistic care and engagement with client; has the capacity to enable health maintenance and health promotion, illness prevention and enhance critical health literacy; use of CAM in conjunction with conventional care, thus, adding to the

range of treatment options for a person with an acute or chronic condition [14].

CAM in Georgia. The Republic of Georgia in the South Caucasus is a country of breathtaking natural beauty, with a high culture developed over thousands of years, including an own language and an own alphabet only used in the country. The Georgian population has used different forms of CAM for many centuries. The use of CAM is common in the country. According to the Analysis and Consulting Team report released in 2014, 18% of the population use CAM services together with conventional medicine, and about 4% use CAM exclusively. In the capital city of Tbilisi, 27% of the population trust alternative treatment methods and 20% had used CAM at least once in their life. The majority (62%) of users were satisfied and report positive outcomes of treatment.

Reliable scientific data through published articles or other peer-reviewed scholarly work on CAM medicine in Georgia is hardly available. Most of it is limited to the description of folk herbal treatment methods and botanic literature (for example as mentioned in the overview of medical plant use in Traditional Medicine of Caucasus [15]) or descriptive narratives by The Research Department of History of Georgian Medicine and Traditional Medicine at Experimental and Clinical Medical Institute of Tbilisi State Medical University (founded in 1956, dissociated and ceasing its functioning in the 1990s). The department, together with the Department of History of Medicine, has published about a thousand scientific reports on plants used for healing by traditional medicine followers based on more than 40 expeditions to many parts of Georgia [24].

A study of attitudes towards homeopathy and its possible development in Georgia concluded that patients preferred homeopathy to conventional medicine, which was attributed to effectiveness, low price, reliability and first of all it was described as “natural way to cure disease”. It was suggested that the method will further develop in the country. This paper also reported skeptical attitudes from conventional physicians [2].

Basic and experimental research on CAM in Georgia thus is scarce. Several articles on homeopathy studied its effect on tumor cells and ion homeostasis [16,17] On the other hand, many websites and periodic publications give unvetted, low quality data without scientific rigor.

Systematic research is therefore needed in Georgia to define its standards and foster a dialogue between CAM practitioners and conventional medicine specialists and integrate their efforts to achieve better care for individual patients as well as societies. Frameworks and research opportunities have been previously suggested [25,30].

Globally, the World Health Organization’s (WHO) Traditional Medicine Strategy 2014-2023 sets out the course for Traditional and Complementary Medicine for the next decade. The standard mandates all the member states to introduce, improve and develop CAM research projects, as the base for policy development in member

states and internationally [30]. In response to the WHO's call for research, our study on CAM in Georgia aims to document and analyze practices and perspectives of CAM in Georgia including its use and practice, current regulations and education. We aimed to characterize patients' practices and attitudes related to CAM in Georgia and analyze their satisfaction, previous medical experience, demographic and socioeconomic backgrounds correlations.

Methodology. We conducted a cross-sectional survey study recruiting CAM users at 20 CAM service offices in which had been referred to us by professional unions and societies. We selected 300 patients (aged 18-75 years) systematically sampled from waiting or appointment lists. The survey took place in five Georgian cities (east part of Georgia, capital Tbilisi (biggest city in the country), cities of Rustavi (fourth biggest city in the country) and Telavi; center-west part of the country, second capital Kutaisi (third biggest city in the country), and west part sea side city Batumi (second biggest city in the country). We arranged for an appropriate environment at the CAM service provision offices to conduct the survey. The following CAM modalities were included into the study: homeopathy, phytotherapy, folk medicine, biologically active supplements, acupuncture, anthroposophic medicine and chiropractic/manual therapy.

We developed an electronic questionnaire comprised of 63 items for the study. It aimed to elicit answers to the following aspects:

- 1) Characteristics of CAM users (origin, education, employment etc.)
- 2) Common health conditions prompting CAM use.
- 3) The main sources of information for the patients.
- 4) Patient determinants in deciding to seek CAM treatment.
- 5) Patient expectations regarding CAM services.
- 6) Pattern of CAM use as exclusive or in combination with conventional medicine.
- 7) Patients perspectives on the future of CAM.
- 8) Patient satisfaction with treatment results, and money spent by patients.

We pilot test the questionnaire and all items in winter 2015-2016 ahead of the 6 months data collection period from December to May, 2016-2017. The questionnaire consisted of both multiple-choice questions, open, and closed ended questions. Items included contact information, demographic data, health status, disease description, previous and current treatment, and financial questions. Finally, we asked those who reported using CAM at least once per months questions on perceived satisfaction, treatment results, expenses and future plans. A trained interviewer verbally administered all questionnaires and clarified further where necessary.

To address the question of sources of information for the public, we also conducted a systematic search of internet resources on CAM in Georgia, to estimate the impact of health related websites, social networks, video sharing sites, radio and television media sites and others on population information.

We conducted descriptive statistics and regression anal-

yses to detect association between the variables. Chi-square test was applied to estimate the statistical significance of test group differences. We defined $p < 0.05$ as significant for all analyses.

Ethical Consideration. We obtained Approval to conduct the study from David Tvildiani Medical University Biomedical Ethical Committee. We provided informed consents and assured each participant of the confidentiality and anonymity of their data. Participation was voluntary.

Of 300 persons approached during the survey period, 217 agreed to participate, yielding a response rate of 72%.

The median respondents age was 45 years. Almost half of respondents (43%, $n=94$) were born in Tbilisi, while 17 were born in other larger cities of Georgia, 3 were born abroad and the rest were born in other towns and rural areas of Georgia. Most of the respondents currently resided in Tbilisi, and about 1/5 of respondents in rural areas and/or other cities, respectively.

76% of all who agreed to participate in the survey were females, while 24% were males, which was representative of the gender breakdown of all visitors to CAM service centers taken from the patient registry records

Most CAM patients have higher education (bachelors', masters' or doctoral degree) 74.04%; while 25.48% had secondary education and only 0.48% had only elementary education. Most of the patients were employed and working (47.89%), 26.29% were unemployed, 12.21% were on pension, 10.80% were studying, and 2.82% didn't answer the employment status question.

Most of the patients had their diagnoses done by conventional medicine physicians (80.48%) while 15.24% were diagnosed by CAM specialists while the rest of the patients did not have specified diagnosis. About half had a chronic condition (whether as primary reason of visit or as an additional background condition). Over 40% of the interviewed patients (94) had more than 1 health condition currently altering with their wellbeing.

For 70% of respondents, it was not a first CAM experience, while 27% were receiving their first CAM treatment. 57% had received CAM within the previous 12 months.

Most of the patients were using CAM to either treat their chronic medical condition (36%) or improve general health (33%), while 20% of those answering the question for main reason of use stated acute disease treatment. Over half of them expected complete cure of the disease (55%); 30% expected strengthening of their organism; 23% used CAM to manage their symptoms; 18% wanted to get their organism "clear"; 15% were using CAM as they wished to "try everything to fight the condition" and 12% wanted to improve their emotional/psychological condition.

Close person's advice was the most common reason of application of CAM (40%), while 14% decided to visit CAM center after hearing a patient treatment success story and 7% said they had no other option. About 17% of patients said that their either don't trust or are unsatisfied with conventional medicine or don't take chemical drugs. Some

6% used CAM for prevention or due to their philosophical insight on health and illness.

Subjective satisfaction with the treatment (n=113): about 29% of respondents said that the treatment was “very effective”; about 36% said that it was quite effective; about 25% evaluated treatment as partially effective, 5% said it was not effective and the rest 5 were still not sure or decided not to answer the question. Half of those who said that the treatment was effective added that the first benefits of treatment were felt several weeks after the treatment began. While 40% said that they needed several days.

Absolute majority (85%) considered treatment to be worth the time and money spent, while 5% said it was not worth it, while the rest weren't sure.

Analyzing the data from patients using CAM for at least 1 month, subjective satisfaction was not significantly different in gender, age or education and CAM exclusive use vs. CAM in combination with conventional medicine use groups (analyzed by X2 statistics) (Tables 1-3).

About half of those responding to the question said that they had stopped conventional treatment since the CAM one brought benefits. The other half decided to continue with both. About 35% of respondents informed their physicians regarding CAM use while about half did not, and 15% did not have a managing physician.

Of all the patients who were applying CAM treatment, about half used it in parallel with the conventional medical approaches (48.33%) to manage their health conditions.

In 27% of cases, the applied treatment was prescribed

by conventional medicine physicians, about 44% by CAM specialists exclusively, and about 27% were taking medications prescribed by both fields in medicine. Additionally, about one third of the interviewed patients had prescribed some kind of CAM treatment for themselves, while the rest 2/3 were only utilizing treatment prescribed by specialists.

About 35% of respondents informed their physicians regarding CAM use while about half didn't. Such reasons as: “considered not necessary” (the most frequent reason); “their treatment was not effective”; “pharmaceuticals are not effective”; “their treatment was not effective anyway”; “I didn't visit my physician any more”; “they are not interested” were stated among others when asked why conventional physicians weren't informed. It was also mentioned that the news on CAM use was met both positively and negatively by the physicians. In a few cases physicians recommended keeping away from CAM use, but there were also examples of very positive attitude.

Most of the patients followed the guidelines correctly and took their medications as prescribed, though a troubling 34.76% did not always follow the doctors' instructions on medication application. Those not following the prescribed regimens stated the following reasons for their actions: don't want to take chemical drugs – 39.33%, don't want to take any kind of drugs – 11.24%, am afraid of side effects 25.84%, can't afford buying prescribed drugs – 7.87%, 8.99% said that drug taking was interfering with daily lifestyle and regimen, while 37.08% couldn't state the reason.

Healthy lifestyle – CAM users consider CAM visits

Table 1. Satisfaction and gender correlation.

Groups	Very of Quite Effective	Partially or Not effective
male	17 (15.63) [0.12]	5 (6.37) [0.30]
female	59 (60.37) [0.03]	26 (24.63) [0.08]
Column Totals	76	31

The chi-square statistic is 0.5248. The p-value is .468797

Table 2. Satisfaction and age groups correlation

Age Cat.	Very of Quite Effective	Partially or Not effective
18-34	22 (20.36) [0.13]	7 (8.64) [0.31]
35-50	26 (26.67) [0.02]	12 (11.33) [0.04]
51-69	21 (21.76) [0.03]	10 (9.24) [0.06]
70+	4 (4.21) [0.01]	2 (1.79) [0.03]
Column Totals	73	31

The chi-square statistic is 0.6272. The p-value is .890189

Table 3. Satisfaction and education correlation

Education	Very of Quite Effective	Partially or Not effective
Higher	50 (52.25) [0.10]	28 (25.75) [0.20]
Second	19 (16.75) [0.30]	6 (8.25) [0.61]
Column Totals	69	34

The chi-square statistic is 1.2119. The p-value is .270965

and utilization to be beneficial for their ability to follow healthy lifestyle. Most of the patient associate this perception of benefit with feeling stronger for physical activity, improving eating habits, and feeling less or no pain from their medical condition which was restricting them from following healthier lifestyle before starting CAM treatment. It was also seen that most of the patients do not smoke (71%) or drink alcoholic beverage at all (52%).

Financing - Average expenses per month was – 63 GEL. As it expected, absolute majority of CAM users (90%) were financing their treatment at CAM facilities either themselves or by their families.

Most of the Georgian citizens get most of the knowledge about CAM from their family, friends or other people they know (76.56%), while books, printed press or media is contributing knowledge to a cumulative 43.54% of users. Only 11% of patients had received information from conventional medicine specialists/physicians.

Almost all of the interviewed patients expect CAM to achieve wider spread than today, primary due to the increase in interest and demand from the patients, and to a lesser extent due to the expected scientific progress and wider academic and professional recognition. A large portion of them would also suggest using CAM to those around them in need for health services.

While our study did not aim to define the prevalence of use of various CAM approaches, the survey estimated the patients' awareness on various treatment methods. We found that most of the interviewed patients reported to be familiar with homeopathy, phytotherapy, folk medicine, prayer for health, chiropractic and massage, vitamins as a treatment method and some other examples of CAM approaches is. While such methods as bio regulatory medicine, hydrotherapy, acupuncture were less commonly known or understandable names for the interviewed patients. It was also shown that though most people were familiar with Traditional Chinese Medicine, meditation, relaxation technics, art therapy and some other modalities mean, utilization of these methods was not common among CAM users.

Even though our project did not consider prevalence of use estimation, we observed a steady number of users visiting CAM service facilities, sometimes waiting for several hours in queues for a short encounter with a CAM practitioner. Patients use CAM for a wide range of diseases from various medical disciplines, often bypassing a specialized physician and instead seeking help from CAM practitioners, who on their half tend to treat wide variety of nosologies. According to the data we obtained we can conclude that CAM users are mostly people with higher education who care about their own health a lot, and try not only to treat their serious chronic conditions or acute disease, but many of them seek help in improving their general wellbeing and state of health. This supports the results of the studies done in the United States in surveys lead by Barnes, Astin, Eisenberg and Nahin [3,5,18,21].

Given that in the General Population Census males

constitute 47.7% of the population of Georgia and females 52.3% (in urban settlements male constitute 46.2%, while female - 3.8%; in rural settlements the shares of male and female in the total population equaled 49.8% –and 50.2%, respectively) suggests that CAM is generally more popular among female [2]. In comparison of CAM user education status to nationwide statistics, according to the 2014 census conducted in Georgia, the population who completed higher education stands at 26% across the whole country and at 35% in cities. As the majority of our respondents currently resides in major cities, we conclude that chances persons with higher education are overrepresented in CAM service provision facilities by a factor of 2 compared to the general population.

CAM users have high expectations from CAM treatment (hence adding knowledge regarding this issue, as in response to the call by Ernst in a literature analysis on patient expectations [7]), while their trust to conventional medicine is generally low, supported by fear of side-effects, philosophic and belief backgrounds and other factors. Being afraid of conventional medicine side-effects was also shown to predispose to CAM use by some other authors before [13,20]. We also see that most of their expectations are met, at least subjectively, from the patient's own point of view, almost equally for various categories of patients. This combined with conventional medicine dissatisfaction, mistrust, disbelief, low cost of CAM services and remedies/preparations, as well as other factors forms an opinion that CAM use will have a stable, notable (if not constantly increasing) part in health service delivery in Georgia. Indeed, even such major healthcare reform as Universal Health Coverage programme, which made health services much more affordable and available to millions of Georgians, CAM probably didn't lose its positions, as we saw no large dependency on health insurance (whether state or private) among the interviewed. We can note, that while almost all of the patients came to CAM facilities with previously diagnosed condition (primarily by conventional medicine specialists), many of them aimed on improving general health, with a holistic approach, hence fighting their condition by strengthening the body, than trying to manage symptoms. We can suggest that the WHO objective "to promote universal health coverage by integrating T&CM services appropriately into health service delivery and self-health care" ([30]) is logical considering the existing practice discussed above.

Though most of the patients get knowledge and respective advise on CAM use from other citizens who have had previous experience with CAM, it is suggested that the primary source of information for the Georgian citizens are social networks, newspapers and internet. On the other side health specialists are providing a limited amount of information. As the result most of the citizens don't have the reliable information and accordingly are not prevented from the possible damage to their health as well don't have a proper access to CAM services. Biomedical professionals' lack of

knowledge and lack of support for citizens' use of CAM, as perceived by citizens, frequently lead to non-disclosure of CAM in biomedical encounters and thus constitute a significant barrier to accessing information about CAM or referrals to its provision via biomedical professionals. There have been calls to stimulate conventional physician education on CAM (though many physicians prescribe CAM or forward their patients to practitioners themselves) as well as motivate them to get CAM related information from the patients before [10,28]. We would like to note the importance of this issue, and plan to continue research in this direction, including studies in physician attitudes. It is known that CAM use increases when the citizens have more information regarding it [22,31]. The lack of trustworthy information and an opportunity to make an informed decision about the patient's own health is opposing the general patients' rights, recommendations grounded in public health ethics, and state health policy objectives.

CAM's potential role in enhancing the public's health has to be paid substantial attention, particularly in the light of increasing evidence of CAM ability in: resolving symptoms (over the short and longer term); increasing the person's self-awareness and the effects of the way they live their lives, healthcare cost-saving, shorter hospital stays, reduced amount of drugs used and other. On the other hand, CAM related biomedical ethics considerations are influencing various aspects of patients' lives, the outcomes of treatment, etc. First is important to note the safety and beneficence, which should be assured by the states, as the state gives the guarantee of health to its citizens. This also can be seen as the responsibility of governments to support CAM research to form a strong evidence base for their respective health policy formation. Secondly, the physicians as well as other health workers are obliged to study and obtain the necessary information to be able to provide necessary information to their patients and be in contact with CAM practitioners.

This, as well as the necessity of further research into CAM practitioner and conventional medicine physicians' education, practice and product regulations and other aspects of the topic which we see are all in line with the directives given in WHO traditional medicine strategy 2013-2020 [27].

Conclusion. High satisfaction, low cost, verbal information spread, conventional medicine mistrust, suggestion that CAM use is going to further increase: these are some of the characteristics of CAM utilization practice in Georgia. Poorly informed decision making, questionable patient safety reality as well as not conclusive research on benefits forms an urgent necessity for evidence-based regulation development in practice, education and other related aspects.

Financing. The article is produced in the frameworks of the research project "Study of Traditional and Complementary Medicine Existing Practice in Georgia for Research Based Public Health Policy Development", Project number: PhDF2016_29, financed by the Shota Rustaveli National Science Foundation, Tbilisi, Georgia (www.rustaveli.org.ge).

REFERENCES

1. თ. ვერულავა, მ. წამალაშვილი, ა. ხვედელიძე, ა. ბარამიძე, ნ. თელია, ქ. ჩხეტიანი, ქ. ტულუში. პრემიების განვითარება საქართველოში: პრობლემები და პერსპექტივები. ჯანდაცვის პოლიტიკა, ეკონომიკა და სოციოლოგია, 3. ჯანდაცვის პოლიტიკისა და დაზღვევის ცენტრი 2017; 152-156.
2. Astin JA. Why Patients Use Alternative Medicine Results of a National Study. JAMA. 1998;279(19):1548-1553.
3. Barnes et al, Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. National health statistics reports; no 12. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2008.
4. Eardley S. et al. A Systematic Literature Review of Complementary and Alternative Medicine Prevalence in EU, *Forsch Komplementmed* 2012;19 (suppl 2):18-28,
5. Eisenberg, D. 1998. Trends in Alternative Medicine Use in the United States, 1990-1997: Results of a Follow-up National Survey. *JAMA* 280 (18):1569-1575.
6. Ernst et al, Ethical problems arising in evidence based complementary and alternative medicine, *J Med Ethics* 2004; 30:156-159.
7. Ernst, Hung; Great Expectations. What Do Patients Using Complementary and Alternative Medicine Hope For? *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research* June 2011, Volume 4, Issue 2, 89-101.
8. Eustachi et al, Patients of an Interdisciplinary Cancer Treatment Center: Use of, Knowledge About, and Demand for CAM Treatment Options; *Integrative Cancer Therapies* Volume 8 Number 1 March 2009 56-62.
9. Falkenberg T. Towards a Pan-European Definition of Complementary and Alternative Medicine – a Realistic Ambition? *Forsch Komplementmed* 2012; 19:6-8.
10. Furlow et al, Physician and patient attitudes towards complementary and alternative medicine in obstetrics and gynecology; *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2008, 8:35.
11. Geraldine et al, Ethical Issues Related to Patient Use of Complementary and Alternative Medicine. *J of Oncology Practice* 5; Iss. 3.
12. Katz, Ali, Preventive Medicine, Integrative Medicine and the Health of the Public, Commissioned for the IOM Summit on Integrative Medicine and the Health of the Public, February, 2009.
13. Lakatos et al, Association of adherence to therapy and complementary and alternative medicine use with demographic factors and disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(3):283-90.
14. Long AF. Complementary and Alternative Medicine (CAM) and the Public Health: an Innovative Healthcare Practice in Supporting and Sustaining Health and Well-Being. *Epidemiol.* 2013; 4:141.
15. Mamedov et al. Medicinal Plants Used in Traditional Medicine of the Caucasus and North America. *Journal of Medicinally Active Plants* 2015; 4(3):42-66.
16. Mikhvetadze et al. Peculiarities of ion transport of calcium in tumor cells under conditions of irradiation by ionizing radiation, chemopreparations and homeopathic means *Georgian Med News*. 2006; (140):98-100.
17. Nadareishvili G. Influences of some homeopathic preparations on ionic homeostasis at different dilutions, *Georgian Med News*. 2006; (135):120-3.
18. Nahin et al, Health behaviors and risk factors in those who use complementary and alternative medicine, *BMC Public Health* 2007; 7:217.
19. Nguyen et al. Use of Complementary and Alternative Medicine and Self-Rated Health Status: Results from a National Survey. *J Gen Intern Med*, 26(4):399-404.
20. Naja et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2015; 15:444.

21. National Statistics Office of Georgia, GEOSTAT; 2014 General Population Census Main Results. 2016.
22. Nissen et al. Citizens' needs and attitudes towards CAM. Final Report of CAMbrella Work Package 3, available at: <https://phaidra.univie.ac.at/view/o:264407>
23. Nissen et al. Public health ethics for complementary and alternative medicine, *European Journal of Integrative Medicine* 2013; 5: 62–67.
24. Shengelia R. Study of the History of Medicine in Georgia, *Croatian Medical Journal*, March 1999 (Vol. 40, Number 1).
25. T. Debas et al. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Chapter 69.
26. The United States U.S. Department of Health & Human Services National Institutes of Health National Center of Complementary and Integrative Health Strategic Plan 2016 NIH Publication No. 16-AT-7643 D504.
27. Uprurch et al. The importance of wellness among users of complementary and alternative medicine: findings from the 2007 National Health Interview Survey, *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2015; 15:362.
28. Wahner-Roedler et al. Physicians' Attitudes Toward Complementary and Alternative Medicine and Their Knowledge of Specific Therapies: A Survey at an Academic Medical Center *eCAM* 2006; 3(4):495–501.
29. Wells et al. Complementary and Alternative Medicine Use among Adults with Migraines/Severe Headaches, *Headache*. 2011; 51(7): 1087–1097.
30. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023, WHO, 2013, ISBN 978 924.
31. Wilkinson, *Complementary Medicine: ethics*, Nuffield Council of Bioethics, Forward look: 2004.

SUMMARY

USE OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE IN GEORGIA

¹Nadareishvili I., ²Lunze K., ¹Tabagari N., ³Beraia A., ¹Pkhakadze G.

¹David Tvildiani Medical University, Georgia; ²Boston University, USA; ³University of Debrecen, Hungary

In Georgia, like in most countries globally, people commonly resort to complementary and alternative medicine (CAM). However, not much is known about CAM practices there. The aim of the study was to document common practices of CAM in Georgia and related patient attitudes.

We collected data from peoples who commonly use CAM at 20 service provision centers in Georgia using cluster sampling from 300 patients. We administered a cross-sectional survey and conducted descriptive statistical analyses. People in Georgia use CAM either for prevention to improve general health (33%) or to treat chronic conditions (36%), spending about 25 Euros per month out of pocket. Most (77%) get their knowledge about CAM from family or friends, less than half (44%) from books or media, and 11% from medical providers. A close person's advice or experience was the most common rationale given for CAM use (54%). In our sample, 17% either don't trust

or are unsatisfied with conventional medicine, 29% found CAM treatment "very effective" and 61% "quite/partially" effective; only 5% not effective. Conventional treatment was stopped in half of the cases. 35% of respondents informed their physicians of their CAM use, while about half did not.

Public mistrust towards conventional medicine, CAM user high satisfaction, relatively low cost of such services in Georgia – are the factors letting us to suggest that CAM use will further increase.

Frequent self taking decisions made by patients to stop physician prescribed treatment, not informing physicians on CAM use, as well as other factors put patients health at risk. Further research and capacity building in practice, education and other related aspects are needed to establish evidence-based regulation and standards for CAM in Georgia that ensure informed decision making and patient safety.

Keywords: complementary, alternative, medicine, Georgia, patients.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ НЕТРАДИЦИОННОЙ И АЛЬТЕРНАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В ГРУЗИИ

¹Надареишвили И.Г., ²Лунце К., ¹Табагари Н.С., ³Бераиа А.С., ¹Пхакадзе Г.Г.

¹Медицинский университет им. Д. Твильдиани, Грузия; ²Университет Бостона, США; ³Университет Дебрецена, Венгрия

В Грузии, как и во многих других странах, пациенты прибегают к нетрадиционной и альтернативной медицине (НАМ). Тем не менее, о НАМ известно немного.

Целью исследования явилось задокументировать общие практики и отзывы пациентов о нетрадиционной и альтернативной медицине в Грузии.

Собранные данные 300 пациентов, которые пользуются НАМ в 20 различных центрах, предоставляющих данные услуги в Грузии. Проведен описательный статистический анализ и кластерный отбор с применением исследования поперечного сечения.

В Грузии часто прибегают к НАМ как для укрепления общего здоровья (33%), так и для лечения хронических заболеваний (36%). Большинство (77%) узнает о НАМ от членов семьи или друзей, некоторые из книг или средств массовой информации (44%), от медицинских провайдеров (11%). Информация о благополучном исцелении наиболее распространенное обоснование для обращения к НАМ (54%).

Согласно данным анкетирования, 17% либо не доверяют, либо неудовлетворены результатами лечения методами традиционной медицины. 29% признают, что НАМ лечение "эффективное" и 61% "вполне эффективное", 5% респондентов считают

НАМ неэффективной. 35% респондентов сообщили своим лечащим врачам о применении НАМ, а около половины - нет. Удовлетворение лечением и относительно низкая стоимость НАМ в Грузии объясняет ее широкое распространение.

Результаты проведенных исследований диктуют необходимость продолжения работы по установлению стандартов для развития НАМ в Грузии, которые обеспечат принятие обоснованных решений для безопасности пациентов.

რეზიუმე

კომპლემენტარული და ალტერნატიული მედიცინის გავრცელება საქართველოში

¹ი. ნადარეიშვილი, ²კ. ლუნცე, ¹ნ. თაბაგარი, ³ა. ბერაია, ¹გ. ფხაკაძე

¹დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო; ²ბოსტონის უნივერსიტეტი, აშშ; ³დებრეცენის უნივერსიტეტი, უნგრეთი

საქართველოში, ისევე როგორც მსოფლიოს ბევრ სხვა ქვეყანაში, მოსახლეობა ხშირად მიმართავს კომპლემენტარული და ალტერნატიული მედიცინას (კამ). მიუხედავად ამისა, კამ-ის პრაქტიკის შესახებ ცოტა რამ არის ცნობილი. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში არსებული კომპლემენტარული და ალტერნატიული მედიცინის მიღებული პრაქტიკის და შესაბამისი პაციენტების დამოკიდებულების

ასახვა. კამ-ის ხშირ მომხმარებელთა მონაცემები შეგროვდა საქართველოს 20 სერვის-ცენტრში კლასტერული შერჩევის პრინციპით (300 პაციენტი). შეიქმნა მონაცემთა ბაზა; განხორციელდა სტატისტიკური აღწერა და ანალიზი. მოსახლეობა საქართველოში კამ-ს, ძირითადად, მიმართავს პრევენციისთვის, ზოგადი ჯანმრთელობის გასაუმჯობესებლად (33%) ან ქრონიკული დაავადებების სამკურნალოდ (36%). კამ-ის შესახებ ინფორმაციას უმეტესობა იღებს ოჯახისა და მეგობრებისგან (77%), 44% - წიგნებისა და მედია-წყაროების საშუალებით, 11% - სამედიცინო პროვაიდერების დახმარებით. ახლობელი ადამიანის რჩევა, ან წარმატებული მკურნალობის ისტორია კამ-ის გამოყენების ყველაზე ხშირი მიზეზია (54%). გამოკვლეულ ჯგუფში 17% არ ენდობა, ან უკმაყოფილოა არატრადიციული მედიცინით. 20% მიიჩნევს კამ-ს „ძალიან ეფექტურად“ და 61% - „საკმაოდ, ან ნაწილობრივ ეფექტურად“, 5% კამ-ს თვლის არაეფექტურად. რესპოდენტების მხოლოდ 35% საქმის კურსში აყენებს თავიანთ მკურნალ ექიმებს კამ-ის გამოყენების თაობაზე. საქართველოში კამ-ის მომხმარებელთა კმაყოფილების მაღალი დონე და ამ ტიპის სერვისის დაბალი ფასი იძლევა მომავალში კამ-ის მომხმარებელთა გაზრდის ვარაუდის საფუძველს. ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, აუცილებელია საქართველოში კამ-ის მტკიცებულებებზე დაფუძნებული რეგულაციებისა და სტანდარტების ჩამოყალიბება, რათა უზრუნველყოფილი იყოს ინფორმირებული მკურნალობის სტრატეგიები და პაციენტის უსაფრთხოება.
