

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 4 (289) Апрель 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 4 (289) 2019

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 ბაზებში.

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Алекс Герасимов (Грузия), Константин Кипиани (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,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елене Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогешаши, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава,
Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),
Amiran Gamkrelidze (Georgia), Alex Gerasimov (Georgia), (David Elua (USA),
Konstantin Kipiani (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, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,
Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otari Gerzmava, Elene Giorgadze,
Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,
Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia,
Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Matina Mamaladze,
Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili,
Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia, 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, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Loskutov O., Danchyna T., Kolesnykov V., Druzina A., Todurov B. MULTIMODAL LOW-OPIOID ANESTHESIA - A NEW APPROACH TO THE ISSUE OF ADEQUATE INTRAOPERATIVE ANALGESIA.....	7
Bolkvadze Sh., Avazashvili N., Nozadze T., Tomadze G. CORTICAL INTRAMEDULLARY FIBULAR GRAFT IN SURGICAL TREATMENT OF LONG BONES NONUNION	11
Abuladze N., Vincent R., Draper J., Asatiani T. INCIDENCE OF TEENAGE PREGNANCY IN GEORGIA AND AUSTRALIA. PATTERNS OF SOCIAL ACCEPTANCE AND RELATED HEALTHCARE CONCERNS.....	15
Гуньков С.В., Татарчук Т.Ф., Жминько П.Г., Регада С.И. ВЛИЯНИЕ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРОЛАКТИНА У ЖЕНЩИН С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ	21
Vadachkoria O., Mamaladze M., Jalabadze N., Chumburidze T., Chipashvili N. EFFICIENCY OF CHELATING IRRIGATION AGENTS FOR REMOVING A LUBRICATED DENTIN LAYER OF ROOT CANAL	25
Орджоникидзе З.Р., Орджоникидзе Р.З., Арутюнов А.С., Брутян Л.А., Ахмедов Г.Дж., Арутюнов С.Д. КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ СТИРАНИЕМ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ.....	29
Chipashvili N., Kublashvili T., Beshkenadze E. TEETH IMPACTION: CHALLENGES AND SOLUTIONS	36
Varzhapetian S., Makarenko O., Sydoryako A., Baleha M., Bunyatyan Kh. AEROBIC MICROFLORA IN THE PATHOGENESIS OF MAXILLARY SINUSITIS AFTER THE TREATMENT OF CARIES COMPLICATIONS	42
Kuzyarova A., Gasanov M., Batyushin M., Golubeva O., Najeva M. THE ROLE OF MYOSTATIN AND PROTEIN KINASE-B IN THE DEVELOPMENT OF PROTEIN-ENERGY WASTING IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON HEMODIALYSIS.....	47
Pekmezci E. HIGHER LESION NUMBERS RESULT IN HIGHER RECURRENCE RATES: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN CONDYLOMATA ACUMINATA TREATED WITH ELECTROCAUTERIZATION	51
Кравчук Б.А., Гетьман В.Г., Сокур П.П., Белоконь О.В. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ У ДЕТЕЙ.....	55
Dyachuk D., Yaschenko Y., Zabolotna I., Yaschenko L. PREVALENCE OF EXCESSIVE BODY WEIGHT AND OBESITY AMONG CHILDREN; ORGANIZATION OF PREVENTION OF CHILD OBESITY IN UKRAINE	62
Gromnatska N., Cherkas A., Lemishko B., Kulya O. THE PATTERN OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN WITH ABDOMINAL OBESITY	68
Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Алексанян К.В., Мелешкина А.В., Геппе Н.А. ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ	73
Кавтарадзе Н.Н., Цалугелашвили А.Р., Саганелидзе Х.З. ОЦЕНКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ. ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ РИСКАМИ (ОБЗОР).....	78
Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Ченчик Т.А. СИНДРОМ «НИЗКОГО ТРИЙОДТИРОНИНА» И ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	84

Lyzohub M., Georgiyants M., Vysotska O., Porvan A., Lyzohub K. CARDIOVASCULAR CHANGES IN HUMANBODY AFTER CHANGING POSITION SUPINE TO PRONE	91
Соловьёва Г.А., Кваченюк Е.Л., Власюк С.Б., Антонюк Е.Я. КАПСУМЕН В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА	94
Solovyova G., Alianova T., Kuryk O., Taran A. MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CHRONIC GASTRITIS IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA	102
Дарий В.И., Мищенко Т.С., Сериков К.В. ИНТЕГРАТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНО ОСЛОЖНЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	108
Wollina U., Bitel A., Neubert F., Koch A. LOCALIZED CUTANEOUS NON-TOXIC DIPHHTHERIA (CASE REPORT)	114
Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И., Читанава Л.А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ РОЗАЦЕА	116
Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г. ОЦЕНКА ИНТЕЛЛЕКТА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ.....	120
Kiladze L., Todadze Kh., Balkhamishvili T., Gadelia E., Lezhava G. QUANTITATIVE AND QUALITATIVE ANALYSIS OF CONSUMPTION OF NARCOTIC DRUGS AND PSYCHOACTIVE SUBSTANCE BY THE BENEFICIARIES OF THE CENTER FOR MENTAL HEALTH AND PREVENTION OF ADDICTION LLC IN 2013-2017.....	126
Asatiani N., Todadze Kh. CLINICAL-DIAGNOSTIC PECULIARITIES OF WITHDRAWAL SYNDROME CAUSED BY CONSUMPTION OF HOME-MADE DRUG SYNTHESIZED FROM EPHEDRA PLANT “VINT”	130
Luhinich N., Gerush I. EFFECTS OF 7-DAY MELATONIN INTRODUCTION ON THE HYDROGEN SULFIDE PRODUCTION AND GLUTATHIONE SYSTEM IN THE LIVER OF ALLOXAN INDUCED DIABETIC RATS	135
Mishina M., Syrova A., Abramenko V., Makarov V., Hopta O. IMPACT OF Ag NANOPARTICLES ON MICROORGANISMS, CAUSATIVE AGENTS OF PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES	139
Kankava K., Kvaratskhelia E., Burkadze G., Tsikhiseli G., Azanishvili T., Tkemaladze T., Abzianidze E. ASSESSMENT OF THE VALUE OF METHYLATION FEATURES IN DIFFERENT TISSUES FOR PREOPERATIVE IDENTIFICATION OF HIGH-RISK BREAST TUMORS.....	143
Акулинина Ю.К., Чебышев Н.В., Беречикидзе И.А., Горожанина Е.С., Богомолов Д.В. СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙШМАНИОЗА IN VITRO	151
Zubchenko S., Potemkina G., Havrylyuk A., Lomikovska M., Sharikadze O. ANALYSIS OF THE LEVEL OF CYTOKINES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH ALLERGOPATHOLOGY IN ACTIVE AND LATENT PHASES OF CHRONIC PERSISTENT EPSTEIN-BARR INFECTION	158
Balynska O., Blahuta R., Sereda V., Shelukhin N., Kharaberiush I. NEUROLAW: BRANCH OR SECTION OF NEW SIENCES, A COMPLEX BRANCH OF LAW OR A WAY TO JUSTIFY CRIMINALS (REVIEW)	162
Shevchuk O., Trofymenko V., Martynovskyi V., Goncharenko G., Zatenatskyi D. REALIZATION OF THE HUMAN RIGHT TO PALLIATIVE CARE IN UKRAINE: PROBLEMS AND LEGAL ISSUES (REVIEW)	168

HAYKA

MULTIMODAL LOW-OPIOID ANESTHESIA - A NEW APPROACH TO THE ISSUE OF ADEQUATE INTRAOPERATIVE ANALGESIA

^{1,2}Loskutov O., ^{1,2}Danchyna T., ^{1,2}Kolesnykov V., ^{1,2}Druzina A., ²Todurov B.

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Anesthesiology and Intensive Care; ²«Heart Institute Ministry of Health of Ukraine»; ³National Military Medical Clinical Center «MMCH», Kyiv, Ukraine

Prior to the use of opioid drugs since the 1960s, anesthesia was carried out using inhalation and local anesthetics or high doses of hypnotic substances. However, these drugs did not provide sufficient analgesic effect and caused severe hemodynamic disorders. Therefore, the conduction of multicomponent anesthesia on the basis of narcotic analgesics was a “gift of fate” [1]. Nowadays, the use of these powerful narcotic analgesics remains an integral part of nearly any anesthetic support [2].

But over 20 years ago, Paul Janssens, founder of Janssens Pharmaceuticals and inventor of synthetic opioids, said that “high doses of opioids are not needed to achieve anesthesia, and the medical use of such a drug as Remifentanyl can cause dependence, immunity weakening and other unpredictable long-term consequences ... “[2].

Consequently, intraoperative routine application of generally accepted doses of opioids can cause well-known side effects: respiratory depression, retention of serum, prolongation of intestinal paresis, and may be also associated with postoperative hyperalgesia and an increased need for further anesthesia, which often leads to chronic pain syndrome formation [3].

In 2013 Ziemann-Gimmel P. et al. published the results of a randomized study in which 2 groups of patients were compared [4]. The patients of the first group “Classic” (n=59) received general anesthesia with inhalation anesthetics and opioids. Patients in the second group were called “Total I.V.” (TIVA) (n=60) and opioid-free TIVA was used with propofol, ketamine and dexmedetomidine. The severity of postoperative nausea and vomiting (PONV) was assessed on the Likert scale (lacking, mild, moderate, and severe). As a result, it was noticed that in patients of nonopioid group, PONV manifestations and its severity were lower by 46.4% compared to inhaled anesthesia in combination with opioids, even when receiving PONV triple prophylaxis.

In addition, as many researchers have shown, opioids provide only an initial analgesic effect, but then reduces the pain threshold which leads to the development of opioid-induced hyperalgesia, requiring the drug amount to be increased in the early postoperative period [5]. Thus, Shneerson J., et al. have discovered by the example of Remifentanyl that the increased pain and induction of mechanical hyperalgesia was observed after a 30-minute infusion at a dose of 0.05-0.1 g/kg/min. [6, 7].

Another problem that occurs using narcotic analgesics is opioid-induced respiratory depression [5]. The less known side effect is the weakness of the pharyngeal muscles, which leads to the development of respiratory tract obstruction.

Particularly noteworthy is that one of the most common and severe side effects of narcotic analgesics use is dysfunction of the intestine [8].

Study by Ninkovic J. et al., detected negative immunomodulatory effect of some opioids [9], and even an association of increased rates of cancer relapse was found using narcotic an-

algesics [10]. In addition, Robertson J.A. et al. have shown that sleep disorders are more common in patients who received opioids [11].

Thus, it can be assumed that the continued use of standard anesthetic regimens containing routine opioid doses may soon lead to more pronounced and often counter-tolerance to the opioid analgesics. Therefore, it is logical to assume that such facts dictate the need to revise existing methods of anesthetic methods.

The purpose of our work was to determine the effectiveness of multimodal low-opioid anesthesia as an anesthetic assurance technique in age-related patients during cardiac surgery utilizing cardiopulmonary bypass.

This is the first research into scientific and practical substantiation of low-opioid anesthesia use during cardiac surgery in Ukraine.

Material and methods. The study included 36 patients aged 69,5±6.2 years who underwent coronary artery bypass grafting (CABG) under cardiopulmonary bypass use. All the researched participants gave their informed consent to be part of the study, which was approved by the Local Ethics Committee.

The age of patients ranged from 63 to 76 years (on average 69.5±6.2 years). The average weight was 89.6±13.9 (from 75 to 115 kg).

The average duration of surgical intervention was 219.3±24.2 min. The average duration of anesthesia was 257.4±19.1 min. The average number of superimposed coronary and venous anastomoses was 2.2±0.5. All patients were under endotracheal anesthesia.

The induction was performed with propofol (1.52±0.05 mg/kg, which was administered in amount of 40 mg with an interval of 10-15 seconds). After the introduction of hypnosis, all patients received fentanyl in a dose of 1-1.5 mcg/kg. After reaching an adequate level of anesthesia, muscle relaxation was achieved by the administration of pipecuronium bromide in a dose of 0.1 mg/kg, followed by intubation of the trachea and lidocaine injection (1 mg/kg bolus), followed by the continuous infusion of lidocaine (1.5-2 mg/kg/h). Intravenous (IV) infusion of lidocaine was continued throughout the entire operation until the patient was transferred to the intensive care unit.

To maintain anesthesia the inhalation of sevoflurane in a semi-closed loop was used for the purpose to maintain its concentration according to the age-index of minimum alveolar concentration (MAC). Target concentration of sevoflurane was calculated according to the formula: MAC awake = 0.34×MAC table × 2. Dosing was guided by indicators of sevoflurane bispectrum index (BIS), they were kept within the 40%-50% range.

Before the onset of a surgical intervention all patients were given subnarcotic doses of ketamine (0.5 mg/kg) IV. Also, magnesium sulfate IV (30 mg/kg) was added during anesthesia.

Maintenance of analgesia during surgery was carried out by the admission of fentanyl. The average dose of fentanyl, which was used for anesthesia at all times, was 1.09±0.03µg/kg/h (an

Table 1. Hemodynamic and BIS stages of examination

Indicator	Output	Induction	Intubation	Maintaining anesthesia	Incision	Sternotomy	Maintaining Anesthesia before cardiopulmonary bypass
HR (bpm)	72,45±8,14	58,11±7,29 ¹	78,34±7,19 ¹	65,5±6,21	62,3±5,38	67,9±6,25	63,2±8,41
sAP (mmHg)	143,3±6,18	91,7±8,75 ¹	127,5±8,19 ¹	111,4±7,52 ¹	115,2±8,34	112,8±7,53	108,9±6,34
dAP (mmHg)	94,2±7,31	61,8±5,42 ¹	82,3±6,18 ¹	75,7±5,95 ¹	78,9±6,48	73,8±6,57	69,6±5,29
APmean. (mmHg)	110,6±5,92	71,8±6,71 ¹	97,4±7,2 ¹	87,6±6,34 ¹	91,0±4,23	86,8±5,42	82,7±4,53
PPI (units)	0,72±0,11	1,83±0,21 ¹	1,1±0,08 ¹	1,95±0,13 ¹	1,99±0,24	2,05±0,12	2,12±0,09
BIS (%)	92,3±4,1	46,3±5,2	48,4±6,5	43,6±4,2	41,1±3,8	46,9±4,5	42,5±3,9

note: ¹ - $p < 0,05$ in relation to the previous data; Heart rate - heart rate; sAP - systolic arterial pressure;

dAP - diastolic arterial pressure; APmean - mean arterial pressure; PPI - peripheral perfusion index; BIS is the bispectral index

average of 358.3±27.1µg for the entire duration of the surgery).

Artificial ventilation of the lungs was carried out by air-oxygen mixture (FiO₂ = 50%) in the mode of normal ventilation (flow of 2 l/min.). Cardiopulmonary bypass was carried out under conditions of moderate hypothermia (central temperature +32° C). The productivity of the cardiopulmonary bypass apparatus during the period of perfusion was 2.5 l/min/m².

To protect the myocardium during the main stage of the operation we used artificial electric fibrillation of the heart, which was carried out using the AC apparatus («Shtocer», Germany). Fibrillations were created by a low-voltage generator (frequency - 50 Hz, voltage - 12 volts, strength - 25 mA). In this case, the coronary vessels were naturally perfused with blood from the oxygenator of the cardiopulmonary bypass apparatus.

For the clinical evaluation of the hemodynamic condition in the monitoring group, the monitoring of systemic blood flow parameters (IntellsVue MP50, Netherlands) was used to evaluate heart rate (HR), invasive arterial pressure (AP), peripheral saturation level (SpO₂), central venous pressure (CVT), and peripheral perfusion index (PPI).

To assess the effectiveness of the myocardial protection and the influence of myocardial anesthesia, the following factors were analyzed: nature of the cardiac activity restoration after the main stage of the operation, dose of sympathomimetics used in the early post-peripheral and postoperative periods, presence of ischemic ECG changes and the dynamics of cardiac-specific enzymes (MB-KFK, Troponin I) growth rates.

To determine the depth of anesthesia, bispectral index (BIS) monitoring was used (Aspect Medical System Inc., USA). In this case, the electroencephalogram was recorded in the frontal leads according to the scheme that is recommended by the manufacturer, followed by the calculation of BIS (version 3.1).

The level of endocrine-metabolic response was determined by measuring blood lactate and cortisol level dynamics in blood samples. Analyzing the content of cortisol in the serum, a chemiluminescent method (COBAS E 411) was used. The evaluation of these indicators was carried out before and at the end of the surgical intervention. During the course of anesthesia, all patients underwent the routine determination of the acid - alkaline and blood gas rates. Coronary angiography technique was used to view coronary blood flow and determinate the lidocaine influence on the functional state of coronary vessels.

The analysis of the results was carried out on a personal computer using the Excel 2010 and Statistica 12.0 applications.

Results and their discussions. During the induction of anesthesia, heart rate decrease was noted to 58,11±7,29 bpm

(19.8±1.4% relative to baseline values) (p=0.01272) (Table 1).

Relative bradycardia (heart rate decreases below 50 bpm) was recorded in 8 (72.7%) patients at this stage and was associated with synergistic anesthetics and β-blockers that were used by patients at the preoperative stage.

At the stage of intubation of the trachea, heart rate increase was noted, relative to the previous values by 25.8±2.6% (Table 1) (p=0.01136). At the induction stage, dynamics indicators of the blood pressure showed the tendency to decrease. Thus, the indicators of mean arterial pressure in comparison with the initial data decreased by 35,1±3,2%(p=0,00104) (Table 1).

Similar changes are due to the fact that the drugs used for induction anesthesia have reduced the tone of the sympathetic nervous system and redistributed the volume of circulating blood into the capacious vascular network, which contributed to the reduction of preload. In turn, reducing the filling of the ventricles of the heart led to less stretching of the walls of both the left and right ventricles and, as a result, according to the Frank-Starling mechanism, reduced the contractile capacity of the myocardium.

Significant contribution to systemic hemodynamics change was made by peripheral vasodilation, which was observed during induction into anesthesia. Proof of this dynamic growth showed peripheral perfusion index (PPI), which at the end of induction of anesthesia was 1,83±0,21 U (reference value units=1.0), which was higher than the output level of 60,7±4,29% (p = 0.00131) (Table 1).

At the stage of anesthesia maintenance to the surgical section, after IV / subnarcotics doses of ketamine and the forecited doses of lidocaine, the heart rate was recorded within the range of 65.5±6.21 bpm, which was less than the previous values by 16.4±2.3% (Table 1). At the same time indicators of AP mean were lower on the corresponding values recorded in the previous step to 10,1±1,7% (Table 1).

At the same time, BIS indicators were within the range of 43.6±4.2 units. By the ECG analyses, we did not observe any manifestations of additional ischemic changes in relation to the original picture.

During surgical access, sternotomy and maintenance of anesthesia during cardiopulmonary bypass, studied parameters dynamics of the heart rate, blood pressure, PPI, BIS had no significant changes (p>0.1) (Table 1).

At the same time, we observed an increase in PPI, which at the stage of maintaining anesthesia before the start of cardiopulmonary bypass amounted to 2,12±0,09 U, which was more than the corresponding values that we fixed after intubation, by 48,11±1,4% (p=0.000132) (Table 1). This indicated a decrease

Table 2. Dynamics of cardiospecific enzymes mean values in the study group

Indicator	Output	8-12 p/o hours	24-28 p/o hours	36-40 p/o hours
CPK-MB	0,41±0,01	0,48±0,01	0,45±0,02	0,43±0,01
TN I	1,44±0,01	1,8±0,04	1,6±0,02	1,5±0,03

note: p/o - postoperative hours; CPK-MB myocardial fraction of Creatine Phosphokinase; TN I - Troponin I

in the level of general-peripheral vascular resistance and required its correction with low doses of norepinephrine.

The hemodynamics and bispectral index indicators showed the adequacy of anesthetic provision and adequate level of analgesia (Table 1).

During the course of cardiopulmonary bypass and in the early post - perfusion period, the blood circulation indexes in all examined patients corresponded to the hemodynamic profile of the operated pathology.

Positive verbal contact was recorded within 18.6±3.4 minutes after the end of anesthesia. All patients were extubated in the first 3 hours after surgery. Biochemical parameters of blood gases were tolerable, there was no metabolic or respiratory acidosis, and no reliable changes in blood gas assays were observed.

None of the patients had intraoperative complications and did not complain about any side effects that could be associated with lidocaine use (arrhythmia, metallic taste, tinnitus and visual disturbances).

The dynamics of mean values of cardiospecific enzymes in all patients corresponded to this surgical category, which indicated that the multimodal low-opioid anesthetic technique used in our study did not have negative effects on the myocardium and did not cause coronary-constrictive effect (Table 2).

In order to determine the adequacy of anesthetic provision and the degree of anti-nociceptive protection, the plasma concentrations of cortisol, glucose and lactate were evaluated in the work.

The level of cortisol in the early postoperative period was 479.3±26.4 nmol/l, which did not exceed the normal rates (up to 700 nmol/l), indicating the absence of stressful adrenal cortex activation prior of the surgical intervention against the background of anesthetic provision.

The average indices of the intraoperative level of lactate also did not elevate beyond the reference values and were 1.61±0.2 mmol/l, indicating a normal level of tissue perfusion and tissue gas exchange.

The feasibility of introducing Ketamine into the structure is

due to the fact that it is a direct NMDA-receptor antagonist that blocks central sensitization by inhibiting activation of excitatory amino acids such as glutamate [12]. It is important to realize that the use of subnarcotic doses of ketamine will not cause side effects, such as hallucinations or nightmares [13].

The mechanism of pain and sensitivity block is caused by lidocaine and is realized through the blockade of potential-dependent sodium channels, which prevents the generation of impulses in terminals of sensitive nerves and conduction of nerve fibers pulses. This drug is characterized as a fast-acting powerful anesthetic, with a minimum cardiotoxicity, which has vasodilating properties. It suppresses conduction of not only pain impulses, but also impulses of other modalities of hyperalgesia [14].

Due to its anti-inflammatory properties, lidocaine reduces circulating inflammatory cytokines [15]. The role of inflammatory cytokines is recognized in the process of secondary hyperalgesia and central sensitization [15,17].

According to the results of the study by Weinberg L. [15,16], the IV lidocaine significantly reduces spontaneous pain and mechanical hyperalgesia. In general, these results indicate that lidocaine affects central modality, rather than the overall effect that facilitates pain relief.

Lidocaine, administered intravenously in sub-anesthetic doses, selectively blocks the transmission of pain in the spinal cord [16], while the spontaneous neuronal discharge from the delta and C fibers decreases peripherally, which reduces the transmission of nociceptive pain [17].

To sum up, we can note that lidocaine is an amid local anesthetic with a wide range of mechanisms, has opioid effects, blocks sodium channels, separates G protein, blocks the NMDA-receptors, reduces inflammatory cytokines circulation and prevents secondary hyperalgesia and central sensitization.

According to our studies, intracoronary administration of lidocaine (which was used to prevent life-threatening arrhythmias during coronary arteries stenting) not only did not cause spasm of coronary vessels, but contributed to their dilatation (Fig. 1, 2).



Fig.1 Angiography of the coronary vessel prior to administration of lidocaine

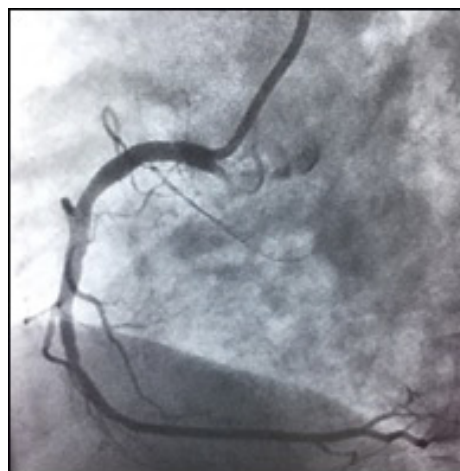


Fig.2. Angiography of coronary vessels after intracoronary administration of lidocaine

From our point of view, low-opioid anaesthesia with intravenous lidocaine and subnarcotic doses of ketamine as “anesthetizing adjuvants” has great potential to improve the quality of anesthetic care, postoperative analgesia and treatment efficacy, reduction of postoperative complications and shortening the timing of patients in the hospital.

Conclusions.

1. The offered regimen of multimodal low-opioid anaesthesia provides adequate analgesic effect during surgical intervention and allows to refuse intraoperative usage of high doses of narcotic analgesics during highly-traumatic cardiac surgeries as indicated by the absence of hemodynamic and endocrine-metabolic changes.

2. The multimodal low-opioid anaesthesia method, on the basis of sevoflurane, subnarcotic doses of ketamine and intravenous lidocaine - increased the index of peripheral perfusion caused by vasodilation, requiring the use of small doses of norepinephrine during anaesthesia.

3. The multimodal low-opioid anaesthesia technique has no effect on the dynamics of cardiospecific enzymes. With its use, there was no negative dynamics on the electrocardiogram, which indicates the absence of coronary - constrictive effect of this anaesthesia method.

The work is done according to the main directions of scientific and experimental work of the P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Department of Anesthesiology and Intensive Care: “Development of Organizational and Clinical Aspects of Improving Patients’ Safety in Anesthesiology and Intensive Care” (State registration number: 0114U002223).

REFERENCES

1. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Черниенко Л.Ю. Послеоперационная аналгезия. // Русский медицинский журнал 2003; 11: 707–713.
2. Mulier J. Opioid free general anaesthesia: A paradigm shift? // Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2017; 64(8): 427-430.
3. Parsa FD, Cheng J, Stephan B, Castel N, Kim L, Murariu D, Parsa AA. Bilateral Breast Reduction Without Opioid Analgesics: A Comparative Study // Aesthet Surg J. 2017; 37(8):892-9.
4. Ziemann-Gimmel PI, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis // Br J Anaesth. 2014 May;112(5):906-11.
5. Funk RD, Hilliard P, Ramachandran SK. Perioperative opioid usage: avoiding adverse effects. Plast Reconstr Surg. 2014 Oct;134(4 Suppl 2):32S-9S.
6. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. Respirology 2012; 17:32-42.
7. Shneerson J. Body mass index and obstructive sleep apnoea. Prim Care Respir J. 2012; 21(4):362-3.
8. Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. Pain Med. 2017; 18(10): 1837-1863.
9. Ninkovic J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. Amino Acids. 2013; 45(1): 9-24.
10. Cata JP, Bugada, D., Marchesini, M. Opioids and cancer recurrence: a brief review of the literature // Cancer Cell & Microenvironment 2016; 3: e1159.

11. Robertson JA, Purple RJ, Cole P, Zaiwalla Z, Wulff K, Pattinson KT. Sleep disturbance in patients taking opioid medication for chronic back pain // Anaesthesia. 2016 Nov;71(11):1296-1307.
12. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 20;12:CD012033.
13. Eipe, N. Peri-operative Ketamine for Acute Pain Management // Analgesia in Major Abdominal Surgery, 65–82. 2018.
14. Martell B, Kushner H, Richardson E, Mize A, Mayer P. Pharmacokinetics of Lidocaine and Its Metabolites Following Vaginal Administration of Lidocaine Gel to Healthy Female Subjects // Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan-Feb; 6(1): 27–35.
15. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review // World J Anesthesiol. Jul 27, 2015; 4(2): 17-29.
16. Kurabe M, Furue H, Kohno T. Corrigendum: Intravenous administration of lidocaine directly acts on spinal dorsal horn and produces analgesic effect: An in vivo patch-clamp analysis // Sci Rep. 2017 Jun 1;7:46814.
17. Shlapak IP. Anesteziologiya ta intensivna terapiya: pidruchnik dlya likariv – interniv ta slukhachiv vishchikh navchalnikh zakladiv 3-4 rivnya akreditatsii ta zakladiv pisyadiplomnoi osviti. Kyiv: Nika Print; 2012.

SUMMARY

MULTIMODAL LOW-OPIOID ANESTHESIA - A NEW APPROACH TO THE ISSUE OF ADEQUATE INTRAOPERATIVE ANALGESIA

^{1,2}Loskutov O., ^{1,3}Danchyna T., ^{1,2}Kolesnykov V., ^{1,2}Druzina A., ²Todurov B.

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Anesthesiology and Intensive Care; ²«Heart Institute Ministry of Health of Ukraine»; ³National Military Medical Clinical Center «MMCH», Kyiv, Ukraine

The paper is devoted to the study of the effectiveness of multimodal low-opioid anaesthesia during coronary bypass grafting (CABG) surgery under artificial blood circulation.

The study included 36 patients aged 69,5±6.2 years, who were performed CABG. All patients were operated under general anaesthesia. The average duration of anaesthesia was 257,4±19,1 min. Induction included propofol (1,52±0.05 mg/kg), fentanyl (1-1.5 µg/kg), pipecuronium bromide (0.1 mg/kg). Maintenance of Maintaining anaesthesia: Sevoflurane (1.5-2MAC). Anaesthesia: ketamine (0.5 mg/kg), lidocaine 1 mg/kg bolus, with the establishment of continuous infusion (1.5-2 mg/kg/h). The average dose of fentanyl, which was used for the entire period of anaesthesiology support was 1,09±0.03 µg/kg/h (358,3±27,1 µg for the duration of surgery).

As a result of the carried-out researches it was established, that multimodal low-opioid anaesthesia, provides an adequate analgesic effect, and allows to refuse from intraoperative application of high doses of narcotic analgesics in the performance of highly traumatic operations, which is confirmed by the lack of hemodynamic and endocrine-metabolic shifts in its use.

Keywords: Anaesthesia, coronary bypass, multimodal low - opioid anaesthesia.

РЕЗЮМЕ

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ МАЛООПИОИДНАЯ АНЕСТЕЗИЯ – НОВЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ВОПРОСА АДЕКВАТНОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ

^{1,2}Лоскутов О.А., ^{1,3}Данчина Т.А., ^{1,2}Колесников В.Г.,
^{1,2}Дружина А.Н., ²Тодуров Б.М.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии; ²ГУ «Институт сердца МЗ Украины»; ³Национальный военно-медицинский клинический центр «ГВКГ», Киев, Украина

Целью исследования явилось изучение эффективности мультимодальной малоопиоидной анестезии при проведении операций аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

В исследование вошли 36 пациентов, в возрасте 69,5±6,2 лет, которым выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) с искусственным кровообращением (ИК).

Все пациенты были прооперированы в условиях эндотрахеального наркоза. Средняя продолжительность анестезии составила 257,4±19,1 мин. Индукция включала пропофол (1,52±0,05 мг/кг), фентанил (1-1,5 мкг/кг), пипекурония бромид (0,1 мг/кг), лидокаин 1 мг/кг болюсно. Поддержка анестезии: севофлуран (1,5-2 МАК). Обезболивание: кетамин (0,5 мг/кг), лидокаин с налаживанием непрерывной инфузии (1,5-2 мг/кг/ч.). Средняя доза фентанила, которая была использована в период анестезиологического обеспечения составила 1,09±0,03 мкг/кг/ч (в среднем, 358,3±27,1 мкг на все время оперативного вмешательства).

В результате проведенного исследования установлено, что мультимодальная малоопиоидная методика обезболивания, обеспечивает адекватный анальгезирующий эффект и позволяет отказаться от интраоперационного применения высоких доз наркотических анальгетиков при выполнении высоко - травматических операций, что подтверждается отсутствием гемодинамических и эндокринно-метаболических нарушений при ее использовании.

რეზიუმე

მულტიმოდალური მცირეოპიოიდური ანესთეზია – ახალი მიდგომა ადეკვატური ინტრაოპერაციული ანესთეზიის საკითხის გადაჭრისადმი

^{1,2}ო.ლოსკუტოვი, ^{1,3}ტ.დანჩინა, ^{1,2}ვ. კოლესნიკოვი,
^{1,2}ა.დრუჟინა ²ბ. ტოდუროვი

¹პ. შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, ანესთეზიოლოგიისა და ინტენსიური თერაპიის კათედრა; ²“უკრაინის გულის ინსტიტუტი”; ³ეროვნული სამხედრო-სამედიცინო კლინიკური ცენტრი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა მულტიმოდალური მცირეოპიოიდური ანესთეზიის ეფექტურობის შეფასება აორტოკორონარული შუნტირების ოპერაციის ჩატარებისას ხელოვნური სისხლის მიმოქცევის პირობებში. კვლევის ჯგუფში შევიდა 69,5±6,2 წლის ასაკის 36 პაციენტი, რომლებსაც ჩატარდა აორტოკორონარული შუნტირება ხელოვნური სისხლის მიმოქცევის პირობებში.

ყველა პაციენტი ოპერირებულია ენდოტრაქეული ნარკოზის პირობებში. ანესთეზიის საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა 257,4±19,1 წთ. ინდუქცია მოიცავდა პროპოფოლს (1,52±0,05 მგ/კგ), ფენტანილს (1-1,5 მგ/კგ), პიპეკურონიუმის ბრომიდს (0,1 მგ/კგ), ლიდოკაინს - 1 მგ/კგ. ანესთეზიის მხარდაჭერა: სეოფლურანი; გაუტეკივარება: კეტამინი (0,5 მგ/კგ), ლიდოკაინი უწყვეტი ინფუზიით (1,5-2 მგ/კგ/სთ). ანესთეზიოლოგიური მომსახურების განმაჯობაში გამოყენებული ფენტანილის საშუალო დოზამ შეადგინა 1,09±0,03 მგ/კგ/სთ (საშუალოდ, 358,3±27,1 მგ მთელი ოპერაციის განმავლობაში).

ჩატარებულ კვლევებში დადგენილია, რომ ანესთეზიის მულტიმოდალური მცირეოპიოიდური მეთოდის უზრუნველყოფს ადეკვატურ ანალგეზიურ ეფექტს და მაღალტრავმული ოპერაციების ჩატარებისას იძლევა ნარკოტიკული ანალგეტიკების მაღალი დოზების ინტრაოპერაციულ გამოყენებაზე უარის თქმის საშუალებას, რაც დასტურდება ჰემოდინამიკური და ენდოკრინულ-მეტაბოლური დარღვევების არარსებობით აღნიშნული მეთოდის გამოყენების დროს.

CORTICAL INTRAMEDULLARY FIBULAR GRAFT IN SURGICAL TREATMENT OF LONG BONES NONUNION

¹Bolkvadze Sh., ²Avazashvili N., ²Nozadze T., ³Tomadze G.

¹LTD “Center of Urgent Surgery and Traumatology”, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Department of traumatology and orthopedics; ³Department of surgery №2, Georgia

Despite the fact, that during last period great attention is paid to methods of treatment of post-traumatic complications and phenomena, still treatment of non-unions stays as one of the most actual problems for traumatology. According to literature non-union occurs in 5-30% of cases [12,13].

The main causes of disturbance of reparative osteogenesis are: multiple and combined injuries, inadequate methods of

treatment, mistakes in conservative treatment (offences in methods and techniques of skeletal traction, not rigid fixation of fragments and displacement), while surgery - inadequate volume of surgical intervention and wrong postoperative treatment[1-3].

As a method of treatment, intramedullary nail [5,11], apparatus for external fixation and their combinations are used [6].

One of the methods of treatment of long bones non-unions is transplantation. As a graft demineralized bone, as well as iliac, or fibular new autograft is used. In cases of infection usage of vascularized fibular graft, with soft tissues, is also considered [7,8].

In our cases of treatment of long bones non-unions, we used whole fibular graft, which is positioned intramedullarily [10].

Aim of the study is clinical evaluation of usage of cortical intramedullary autografts, while treatment of long bones non-unions.

Material and methods. During 2003-2013 years, in Traumatology Orthopedical Clinic "Syntese" and L.T.D. "Centre of Urgent Surgery and Traumatology" we have treated 35 patient with diafisial fractures of long bones by use of intramedullary grafting. Among them were 12 cases of femoral fracture, 10 - cases of humeral and 13 cases of tibial fractures.

Surgical technique: Incision is made, elements of mal-union (fibrous tissues and osteophytes) are dissected, surfaces of proximal and distal fragments are renewed, if needed bone channel is also renewed with rimmers and drills, both- proximally and distally. After this, size of probable graft is measured. Previously prepared area of transplantat is incised in middle or lower third of fibula. Bone is mobilized and measured and bone graft is cut out with use of orthopedic saw. Bone graft is specifically processed, in particular: periosteum and fibular crest are removed to achieve congruence of bone graft to intramedullary channel of grafting zone. Medular layer of graft is also processed and expanded. Middle zone of graft is marked for it's proper positioning in fracture contralateral sides. Lavsan thread is fixed to one of the graft ends, which helps to position it in grafting zone.

Lavsan thread is tightened, bone graft is moved contralaterally in fracture zone and is positioned accurately in the middle, as it was marked previously. Thread is then cut and taken out. Accurate axial reposition of fracture is performed and fixation is carried out by compression plate. It is necessary to mention, that all 4 cortical layers must be drilled, This means, that screw goes through two cortical layers of initial bone and two cortical layers of bone graft. Such technique gives rigid fixation of fracture. Bone defects in grafting zone are filled with bone fragments, which are previously prepared from fibular graft (Fig. 1). Haemostasis is performed and wound is closed in layers

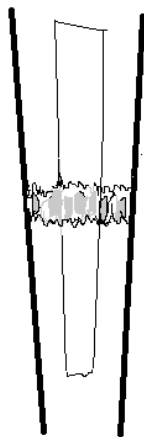


Fig. 1. Schematic illustration of a surgical technique

Results and their discussion. Age distributions of patients was: from 16 years up to 30 years - 5 (14%) patients: 31- 45 years 21 (60%) patients, over 45 years - 9 (26%) patients. Types

of bone regeneration violation: research group: hypertrophic - 9 (26%), hypotrophic - 11 (31%), atrophic - 22 (44%).

Bone healing was reached in all cases. Average period of healing was 4.9 months. But it ranged from 4 up to 7.7 months. Not satisfactory result was found in 1 case, satisfactory result in 2 cases, good result in 32 cases, condition of nearby joints was found as perfect in 72% of cases, good in 14% of cases, satisfactory in 12% and not satisfactory in 2% of cases

Clinical case: A 54 years old patient. He was admitted to our hospital with non-unions of both tibia. He got trauma in 2009, while car accident and received open, multiple, fragmented fractures of both tibia. He was treated conservatively, because of severe general condition. Treatment was carried out in intensive care unit of Batumi Republican Hospital. To our hospital he was admitted in 10 months after accident. Patient had pathological movements of bone fragments in fracture areas of both tibia and he was absolutely unable to walk (Figs. 2,3).



Fig. 2. Position of fragments and tibia axis is satisfactory pseudoarthrosis of left tibia

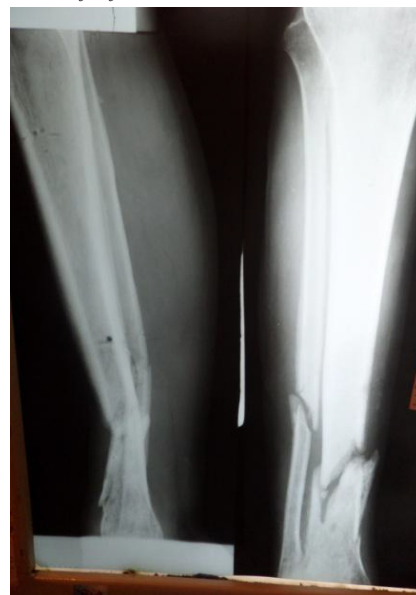


Fig. 3. Position of fragments and tibia axis is not satisfactory pseudoarthrosis of right tibia

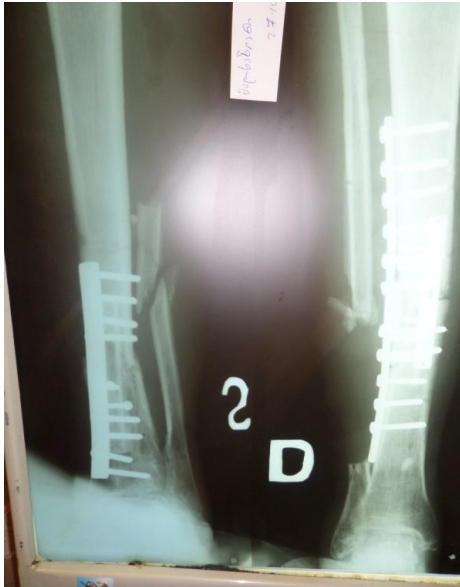


Fig. 4. Post-operative X-ray of left and right tibia

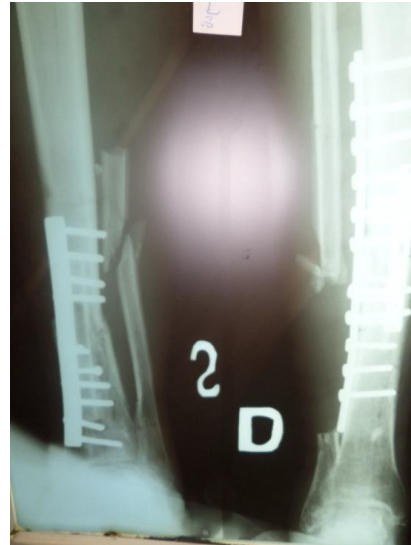


Fig. 5. X-ray of left and right tibia 3.5 month post-op



Fig. 6. X-ray of left lower limb

Post-operative X-ray (Fig. 4). Appropriate site defects are seen. Left tibia is fixated by compression plate, screws as it is described in operative technique are passing through all 4 layers. Right tibia is fixated by two cortical compression plates.

Control X-ray, 3.5 month post-op (Fig. 5). As it is seen on x-ray osteosynthesis is performed by plate and screws. Axis of tibia is good. In site of tibial fracture, medially, rentgenological signs of periosteal consolidation is seen. Post operative defect of fibula is also obvious.

Long-term observation showed very good result. Condition of patient 6 years after surgery is shown on Fig. 6 and Fig. 7.

Post-operative X-ray of left tibia (Fig. 6), middle-lower third. Total consolidation of fracture is seen. Bone formation is periosteal and endosteal as well. On middle third of fibula, diafisial defect is seen. This fibular fragment is visualized in tibial fracture site, as a graft. Contours of graft are clear, organized and integrated into tibia bony structure is preserved, but distally (distal epiphysis) – osteoporosis is obvious.



Fig. 7. X-ray of right lower limb

Post-operative X-ray of right tibia fracture in middle third (Fig. 7). Total consolidation of fracture is seen, bone formation is periosteal and endosteal as well. On middle-lower third of fibula, diafisial defect is seen. In site of fibular defect, not-organized calcinat is seen. The fibular fragment is visualized in tibial fracture site, as a graft. Contours of graft are clear, organized and integrated into tibia bony structure. In proximal third of tibia bony structure is preserved, but distally (distal epiphysis) - osteoporosis is obvious.

Usage of cortical intramedular autografts, authentically increases range of positive results, while treatment of long bones non- unions.

According to literature, good results are achieved, while treatment of such pathologies by use of “Ilizsov apparatus”, [6] but long-term treatment by external fixators is associated with complications and infection. Good results are seen, while using of vascularized bone graft, but this method requires to much time and special surgical equipment [4]. For

filling in bone defects, autografting from iliac bone is proposed, although, while using this methods it is difficult to choose cortical of adequate structure, and healing of donor site is also problematic [9].

In our case, usage of fibular autograft is caused by it's anatomical features and forms, which after little and easy processing of the graft are practically identical and similar to intramedullary channel of long bones. Using of plating in combination with cortical grafts gives stable, rigid fixation and causes easy and fast consolidation of fracture. Usage of big size bone grafts, gives us opportunity to locate screws faraway from problematic site and this also is significant for healing of the fracture.

This gives as opportunity to give recommendation to our newly developed method, for treatment of non-unions.

REFERENCES

1. Bansal MR, Bhagat SB, Shukla DD. Bovine cancellous xenograft in the treatment of tibial plateau fractures in elderly patients. *Int Orthop*. 2009;9:779–784.
2. Bastian O, Pillay J, Alblas J, Leenen L, Koenderman L, et al. Systemic inflammation and fracture healing. *J Leukoc Biol*. 2011;89:669–673.
3. Bottlang, M'. A Nonlocking End Screw Can Decrease Fracture Risk Caused by Locked Plating in the Osteoporotic Diaphysis / Mi Bottlang, J*. Dooming G.D.»Byrd-et al;./ *J of Bone and Joint Surg: (American)*. 2009 - Vol.9 V. - P.620-627.
4. Chen S., Zhang C., Jin D., Cheng X., Sheng J, Zeng B. Treatment of aseptic nonunion after intramedullary nailing fixation with locking plate. *Orthopaedic Surgery*. 2009; 11;1(4):258-634.
5. Gao KD, Huang JH, Li F, Wang QG, Li HQ, Tao J, Wang JD, Wu XM, Wu XF, Zhou ZH, Wang F, Lu HM. Treatment of aseptic diaphyseal nonunion of the lower extremities with exchange intramedullary nailing and blocking screws without open bone graft. *Orthop Surg*. 2009; 1(4):264-8..
6. Gulabi D, Erdem M, Cecen GS, Avci CC, Saglam N, Saglam F. *Clin Orthop Relat Res*. Ilizarov fixator combined with an intramedullary nail for tibial nonunions with bone loss: is it effective? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(12):3892-901.
7. Konda SR, Christiano A, Fisher N, Leucht P, Egol KA. Femoral Nonunion With Iliac Crest Bone Graft. *J Orthop Trauma*. 2017;31 Suppl 3:S19-S20.
8. Mariconda M, Cozzolino F, Cozzolino A, D'Agostino E, Bove A, Milano C. Platelet gel supplementation in long bone nonunions treated by external fixation. *J Orthop Trauma*. May-2008 Jun;22(5): 342-5.
9. Palmer W. , Crawford-SykesA, Rose R. Donor Site Morbidity Following Iliac Crest Bone Graft 1 2 1 *West Indian Med J* 2008; 57 (5): 490.
10. Saint-Cyr M, Farkas J, Gupta A: Double-barrel free fibula flap for treatment of infected nonunion of both forearm bones. *J Reconstr Microsurg*. 2008; 24(8):583-7
11. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. Effect of interlocking intramedullary nail in treatment of open tibial and fibula fractures 2009; 23(3):268-70.
12. Zura R, Xiong Z, Einhorn T, et al. Epidemiology of Fracture Nonunion in 18 Human Bones. *JAMA Surg*. 2016;151:e162775.
13. Скланчук Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации. автореферат дисс. ... доктора мед. наук. Москва 2009.

SUMMARY

CORTICAL INTRAMEDULLARY FIBULAR GRAFT IN SURGICAL TREATMENT OF LONG BONES NON-UNION

¹Bolkvadze Sh., ²Avazashvili N., ²Nozadze T., ³Tomadze G.

¹LTD “Center of Urgent Surgery and Traumatology”, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Department of traumatology and orthopedics; ³Department of surgery №2, Georgia

Aim of the study is clinical evaluation of usage of cortical intramedullary autografts, while treatment of long bones non-unions.

During 2003-2013 years, in Traumatology Orthopedical Clinic “Syntese” and L.T.D. “Centre of Urgent Surgery and Traumatology” we have treated 35 patients with diafisial fractures of long bones by use of intramedullary grafting. Among them were 12 cases of femoral fracture, 10 - cases of humeral and 13 cases of tibial fractures.

Age distributions of patients was: from 16 years up to 30 years - 5 patients (14%); 31- 45 years 21 patients (60%), over 45 years - 9 patients (26%). Types of bone regeneration violation: research group: hypertrophic - 9 (26%), hypotrophic - 11 (31%), atrophic - 22 (44%).

Bone healing was reached in all cases. Average period of healing was 4.9 months. But it ranged from 4 up to 7.7 months. Not satisfactory result was found in 1 case, satisfactory result in 2 cases, good result in 32 cases, condition of nearby joints was found as perfect in 72% of cases, good in 14% of cases, satisfactory in 12% and not satisfactory in 2% of cases.

Usage of cortical fibular intramedullary autografts, authentically increases range of positive results, while treatment of long bones non- unions.

Keywords: cortical intramedullary autografts, bones non-unions.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ КОРТИКАЛЬНОГО ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО ТРАНСПЛАНТАТА МАЛОБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕСРАЩЕНИЯ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

¹Болквადзе Ш.Т., ²Авазашвили Н.Н., ²Нозадзе Т.И., ³Томадзе Г.Д.

¹ООО “Центр неотложной хирургии и травматологии”, Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет, департамент травматологии и ортопедии; ³департамент хирургии №2, Грузия

Цель исследования - клиническая оценка использования кортикальных интрамедуллярных ауто трансплантатов в лечении несращения длинных трубчатых костей.

В течение 2003-2013 г. в травматологической ортопедической клинике «Синтез» и ООО «Центр неотложной хирургии и травматологии» пролечены 35 пациентов с несращением диафизальных переломов длинных костей посредством интрамедуллярной трансплантации малоберцовой кости. Из 35 пациентов у 12 отмечался перелом бедренной

кости, у 10 – плечевой, у 13 пациентов - перелом большой берцовой кости. В возрасте 16-30 лет было 5 (14%) пациентов, 31-45 лет - 21 (60%) пациент, старше 45 лет - 9 (26%) пациентов. Типы нарушения регенерации кости: гипертрофическая - у 9 (26%) пациентов, гипотрофическая - у 11 (31%), атрофическая - у 22 (44%).

Консолидация костей достигнута во всех случаях. Средний период заживления варьировал в пределах от 4 до 7,7 месяцев, в среднем, 4,9 месяца. В результате лечения неудовлетворительный результат отмечен в одном

случае, удовлетворительный - в 2 случаях, хороший - в 32 случаях. Состояние близлежащих суставов оценено как очень хорошее у 72% пациентов, хорошее – у 14%, удовлетворительное - у 12% пациентов и неудовлетворительное - у 2%.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что применение кортикальных интрамедуллярных ауто трансплантатов малоберцовой кости увеличивает диапазон положительных результатов в лечении несращения длинных костей.

რეზიუმე

მცირე წვივის კორტიკალური ინტრამედულარული აუტოტრანსპლანტატების გამოყენება ლულოვანი ძვლების შეუსორცებელი მოტეხილობების მკურნალობაში

¹შ. ბოლქვაძე, ²ნ. ავაზაშვილი, ²თ. ნოზაძე, ³გ. თომაძე

¹შპს “გადაუდებელი ქირურგიის და ტრავმატოლოგიის ცენტრი“, თბილისი;
²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ტრავმატოლოგიის და ორთოპედიის დეპარტამენტი; ³ქირურგიის დეპარტამენტი №2, საქართველო

კვლევის მიზანია კორტიკალური ინტრამედულარული აუტოტრანსპლანტატების გამოყენების კლინიკური შეფასება ლულოვანი ძვლების შეუსორცებელი მოტეხილობების მკურნალობაში

ინტრამედულარული ტრანსპლანტატების გამოყენებით ტრავმატოლოგიურ-ორთოპედიულ კლინიკა “სინთეზში” და “გადაუდებელი ქირურგიის და ტრავმატოლოგიის ცენტრში” 2003-2013 წწ. ნამკურნალევი 35 პაციენტი გრძელი ლულოვანი ძვლების დიაფიზის მოტეხილობით - მათ შორის 12 ბარძაყის, 10 მხრის და 13 დიდი წვივის მოტეხილობებით.

პაციენტთა ასაკობრივი განაწილება შემდეგია - 16-30 წ. - 5 (14%), 31-45 წ. - 21 (60%), 45 წლის

ზემოთ - 9 (26%). ძვლის რეგენერაციის დარღვევის ტიპები საკვლევ ჯგუფში: ჰიპერტროფული - 9 (26%), ჰიპოტროფული - 11 (31%), ატროფიული - 15 (43%),

შეუსორცება მიღწეულია ყველა შემთხვევაში, საშუალო ვადა 4,9 თვე, დიაპაზონი 4-7,7 თვე. არადამაკმაყოფილებელი შედეგი - 1, დამაკმაყოფილებელი - 2, კარგი - 32. მიმდებარე სახსრების მდგომარეობა - 72% ძალიან კარგი, 14% კარგი, 12% დამაკმაყოფილებელი, 2% - არადამაკმაყოფილებელი.

მცირე წვივის კორტიკალური ინტრამედულარული აუტოტრანსპლანტატების გამოყენება უზრუნველყოფს ლულოვანი ძვლების შეუსორცებელი მოტეხილობის მკურნალობის დადებით შედეგებს.

INCIDENCE OF TEENAGE PREGNANCY IN GEORGIA AND AUSTRALIA. PATTERNS OF SOCIAL ACCEPTANCE AND RELATED HEALTHCARE CONCERNS

¹Abuladze N., ¹Vincent R., ¹Draper J., ²Asatiani T.

¹Logan Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Queensland, Australia; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Worldwide interest in teenage pregnancy and sexual health has been increasing in recent years. Teenage mothers are reported in literature to be at risk of social stigma, with teen motherhood potentially affecting social determinants of health. These include access to education, employment and social support [5,19,21]. Teenage pregnancy (also known as adolescent pregnancy) has been a target for prevention [24] in many developing and developed countries. One reason for this interest is that adolescent pregnancy, with its many associated social impacts (such as single parenthood, welfare dependency, maternal low educational attainment, and maternal disability pension), has been known to increase risk of subsequent child abuse, neglect, suicide and double suicide [23,31,33]. Furthermore, studies show that offspring of adolescent pregnancies are more likely to themselves

become teenage parents [8], thus causing a generational chain of individuals with adverse social and economic risk factors.

In addition, several studies in both low and higher income countries have shown that adolescent pregnancy is associated with an increased risk of adverse birth outcomes, including preterm birth, low birthweight, neonatal asphyxia and perinatal death [11,14,20,25,26,32]. Current evidence is not clear as to the cause for this association. It is possible that adolescent physical immaturity combined with lifestyle risk factors linked with teenage pregnancy to produce an increased risk of adverse birth outcomes [15,27]. Studies focusing on gynecologic age, or uterine immaturity, have further supported this hypothesis [9].

In this manuscript we compare teenage pregnancy in developed and developing societies, specifically in the Australian and

Georgian populations. We highlight unique features of teenage pregnancy in these distinctive countries leading to different socio-economic, health and psychosocial outcomes. The purpose of this analysis is to characterise positive and negative sides of these contrasting populations in order to unveil optimal strategies to eliminate teenage-pregnancy-related adverse outcomes. This comparison faced a few challenges as teenage-pregnancy-associated data in Georgia and Australia were retrieved from different years (2010 and 2015 respectively) and were varied, focussing on different aspects. This paper holds significance as it highlights interplaying socioeconomic determinants of health and cultural values contributing to teenage pregnancy outcomes.

Georgia

Overview: Georgia is a country with strong cultural identities. Ethnic Georgians represent 84% of the total population, with Armenians and Azeri comprising the largest ethnic minorities. Women's health in Georgia is strongly influenced by cultural, historical, and socioeconomic factors [3]. Traditionally, Georgian women initiate and complete childbearing at an early age. In 2010, 10% of neonates were born to young mothers. This equates to a birth rate of 39 births per 1,000 for women aged 15–19 [3]. Compared to a 2005 survey, age-specific fertility rates have increased in all but one age group - adolescent women. This suggests a gradual transition to fertility postponement in Georgia [3].

Fourteen percent of girls in Georgia are married before age 18, and 1% are married before 15 [1]. Georgian society places high value on virginity. For this reason, adolescent marriage is sometimes used to control female sexuality and to legitimise intimate relationships [1]. Almost one in two married adolescent women have already had a first child [3]. The desire to have more children was very high among Georgian young women (89% at ages 15–19 and 73% at ages 20–24) [3].

Georgia has committed to eliminate child, early and forced marriage by 2030 in line with target 5.3 of the Sustainable Development Goals [1]. The United Nations Population Fund leads a peer education model that educates young people on sexual and reproductive health. More than 55,000 young people have been reached since 2006. So far, these issues have not been fully integrated into Georgia's formal education system [1]. Among young women who had their first sexual experience before age of 18, more than half had partners who were 5 or more years older [3]. This may be due to the fact that there are no strict regulations regarding age difference in between of Georgian teenagers and their partners, unlike in Australia where this is strictly governed by law.

Limited information about sexual and reproductive health contributes to teenage pregnancies in Georgia. According to a 2014 study, pregnant girls are more likely to marry to legitimise their pregnancies and avoid social disapproval [1].

Ethnicity: Fertility rates of ethnic minorities, particularly among the Azeri group (2.4 children per woman) were higher than those of Georgians (2.0 children per woman) [3]. Some ethnic and religious minority girls, who do not speak Georgian, struggle to integrate. For many, marriage is an "unavoidable destiny" [1].

Sexual health and contraception: According to 2010 data, 11% of Georgian women had their first sexual experience between the ages of 11 and 19. There is a 0.8% rate of sex prior to marriage in 15 to 19 year old teenagers, although this is regarded a low number, it is still significant for this population as this behaviour is culturally less acceptable in Georgian society [3]. When comparing reported sexual experience among young women aged <20, rural women have higher proportions of reported sexual experience [3].

It has become clear that complex approaches are required for prevention activities meant to reduce the rates of sexually transmitted infections and early pregnancies among adolescents. For example, school-based sex education should be an important component of a wider effort. Health education interventions at school, with family-based exposure to sex education, are appropriate for promoting teenage sexual and reproductive health. Various studies from different countries have demonstrated that high quality sex education programs in school can lead to enhanced understanding of personal hygiene, health and reproductive issues.

Among young Georgian adults, it is uncommon to use contraception during the first sexual experience [3]. Among 15–19 year-old Georgian women, 16% of pregnancies were unplanned [3]. Leading reasons given by married young adults for not using contraception include a desire to get pregnant (69%), and 22% do not think to use contraception [3]. 51% of unmarried young adults said they did not think about using contraception [3], 2% said sex was not expected to happen, and 3% said they did not know about contraception [3]. More alarmingly, 70% of 17–19 year olds used no contraception at first intercourse [2].

Regarding trends over the last decade, a favourable development is that the proportion of young women not using any contraceptive method during their most recent sexual encounter has declined quite steadily, especially among unmarried women [2]. According to a 2010 survey, for half (52%) of reproductive age women, the best source of sexual education is the obstetrician & gynecologist. Compared to adolescent girls, reproductive age women also have more trust in mass media. It is therefore clear that gynecologists should pay more attention to their educational role in communicating with their patients, and representatives of the mass media should take into consideration their societal duty since 30% of women rely on media as their best source of information [3].

Antenatal care: According to Georgian Reproductive Health Survey (GERHS), 4% of women aged under 20 in Georgia received no prenatal care [3]. The probability of not receiving prenatal care was highest among rural residents, women whose maternal age was less than 20 years at time of delivery (4%), women with less than a secondary complete education (6%), women living in households with the lowest wealth quintile (6%), and those for whom the child's birth order was third or higher (5%). Women with a minority ethnic background were more likely to report that they received no prenatal care, compared to Georgian women [3].

Labour and birth: Georgian data for labour and birth in teenage pregnancy was lacking. Only 5% of women aged 15–19 years reported giving birth [3]. According to all-age data, which was accessible, the vast majority of Georgian births since 2005 were delivered in health care facilities; only 2% of the births were delivered elsewhere [3]. Further research is needed to obtain broader statistics specific to teenage pregnancies and deliveries.

Australia

Overview: The teenage pregnancy rate has been steadily declining over the past few decades, from 55.5 per 1000 women in 1971 to 14.6 in 2013 [29]. However, it is still relatively high compared to other developed countries. In 2015, 2.7% of babies were born to teenage mothers. This equates to a birth rate of 11.4 births per 1,000 women aged 15–19 [30]. In 2015, most teenage mothers were aged 18 or 19 (73.8%); 0.8% were aged under 15 [30].

Teenage mothers were more likely to live in the lowest socioeconomic status (SES) areas, live in remote areas, and smoke during pregnancy. Infants born to teenage mothers were more

likely to be born pre-term, with a low birthweight, be small for gestational age (SGA), and need resuscitation [30]. They are also more likely to have poorer long-term emotional, cognitive and behavioural outcomes [5,19].

Reports do however, show some positive trends, such as more spontaneous onset of labour, lower Caesarean section rates and less diabetes for teenage mothers overall [30].

Aboriginal and/or Torres Strait Islanders: 24% of all teenage mothers are Aboriginal and/or Torres Strait Islanders. Indigenous teenage mothers have higher levels of antenatal risk factors and poorer neonatal outcomes than non-Indigenous teenage mothers in terms of pre-term birth and low birthweight [30]. The link between maternal Indigenous status, socioeconomic disadvantage and living in a remote area is an important pattern: Indigenous mothers are more likely to live in the lowest SES areas and in more remote areas [30].

Indigenous mothers are younger than average. Indigenous teenage mothers were 4.5 times as likely to be aged under 15 as non-Indigenous teenage mothers and less likely to be aged 19 (37.4% compared with 49.1%) [30]. In 2015, the Indigenous population rate for 15–19-year-old mothers living in Remote and Very remote areas was 5.5 times the non-Indigenous rate [30]. The population rate for 15–19 year old Indigenous mothers was also higher for women living in Major cities at 40.7 per 1,000 for Indigenous women compared with 7.1 per 1,000 for non-Indigenous women [30].

Remoteness of residence: Teen birth rates are also higher in rural and remote areas than in metropolitan areas [4]. For example, teenage mothers in very remote areas were almost 3 times as likely to be aged 15 as teenage mothers in major cities, and slightly less likely to be aged 19 [30].

Socioeconomic disadvantage: As with women of any age, young women who experience higher socio-economic disadvantage also experience a higher birth rate. The population rate of 15–19 year old mothers living in the lowest SES areas in 2015 was 9 times as high as the rate of those living in the highest SES areas [30]. There is also an interplay between socioeconomic status and remoteness. While teenage mothers were more likely to be from the lowest SES areas, teenage mothers who lived in Remote and Very remote areas were almost 5 times as likely to live in the lowest SES areas compared to the highest SES areas [30].

Ethnicity: Most teenage mothers were born in Australia (89.0%). A further 4.8% were born in other English-speaking countries and the remainder born in mainly non-English speaking countries (5.8%) [30].

Antenatal risk factors: Factors related to the antenatal period, such as maternal health behaviours and receiving antenatal care, play a major role in the wellbeing of both mothers and babies [5]. Compared to 20–24 year old mothers, Teenage mothers were slightly less likely to have 5 or more antenatal visits and also less likely to have at least 1 antenatal visit in the first trimester [30].

Teenage mothers were 1.5 times as likely to smoke in pregnancy [30]. They were more likely to smoke in all SES areas, but smoking rates decreased with increasing SES [30]. For example, 35% of teenage mothers in the lowest SES areas smoked before 20 weeks of pregnancy, compared with 23% in the highest SES areas. Likewise, 27% of teenage mothers in the lowest SES areas smoked after 20 weeks of pregnancy, compared with 17% in the highest SES areas [30]. Teenage mothers from the lowest SES areas were 1.4 times as likely to have diabetes as those from the highest SES areas. [30].

Indigenous teenage mothers generally attended fewer antenatal visits than non-Indigenous teenage mothers. [30]. They were

1.1 times as likely to attend their first antenatal visit at 20 weeks gestation or more. [30]. Compared to non-Indigenous teenage mothers, Indigenous teenage mothers were 1.5 times as likely to smoke in the first 20 weeks of pregnancy and 1.7 times as likely to smoke after 20 weeks [30]. Indigenous teenage mothers were 1.2 times as likely as non-Indigenous teenage mothers to have diabetes and gestational diabetes [30].

Labour and birth: The large majority of teenage mothers (98%) gave birth in hospital [30]. The remaining proportion of mothers gave birth in other settings, including birth centres or at home. Most teenage mothers were public patients (96%). The proportion of teenage mothers who were private patients increased according to SES, from 2.7% for those in the lowest SES areas to 9.5% in the highest SES areas [30].

Teenage mothers were 1.1 times as likely to have a spontaneous labour (63% compared with 59% of 20–24 year old mothers) and interestingly, there were similar proportions of induced labour for both groups (both 31%) [30]. Teenage mothers were 20% less likely to have a Caesarean section and were more likely to have a vaginal delivery (69%) than 20–24 year old mothers (65%) [30]. Teenage mothers required instrumental delivery at a similar rate as 20–24 year old mothers [30]. The likelihood of having a Caesarean section increased with socioeconomic status for teenage mothers (from 18% for the lowest SES areas to 21% for the highest SES areas) [30]. Teenage mothers were more likely to have an obstetric assistance if they birthed as a private patient than as a public patient (18% instrumental delivery compared with 13%; 20% Caesarean section compared with 18%) [30]. Teenage mothers were less likely to have an intact perineum than 20–24-year-old mothers (26% compared with 30%). They had higher proportions of first-degree lacerations and episiotomies, but were less likely to have a second-degree laceration and had similar rates of a third- or fourth-degree laceration [30].

In 2015, Indigenous teenage mothers were more likely than their non-Indigenous counterparts to have spontaneous labour (66% compared with 62%), less likely to have induced labour (28% compared with 32%), in addition, slightly more likely to have: a Caesarean section (19% compared with 18%), intact perineum (27% compared with 26%), hospital stay of 4 days or more (23% compared with 17%), pre-term infants (13% compared with 10%), infant of low birthweight (12.5%, compared with 8.9%), neonate who is small for gestational age (16% compared with 12%), and admission to special care nurseries (24% compared with 20%) [30].

Neonatal outcomes: Teenage motherhood has been associated with poorer neonatal health outcomes [5]. The vast majority of teenage mothers (98.9%) gave birth to live infants [30]. Since teenage mothers are more likely to give birth to pre-term babies, their infants are also more likely to be of low birthweight. Neonates born to teenage mothers from the lowest SES areas were more likely to be born pre-term than those babies born to teenage mothers from the highest SES areas (12.0% compared with 9.9%) [30]. Infants born to teenage mothers from the lowest SES areas were 1.4 times as likely to be of low birthweight as babies born to teenage mothers from the highest SES areas (11.5% compared with 8.0%) [30].

Babies born to teenage mothers were also more likely to be small for their gestational age (13%) than babies born to 20–24 year old mothers (11%), were more likely to require resuscitation (21% versus 19%), were more likely than babies born to 20–24 year old mothers to be admitted to a special care nursery or a neonatal intensive care unit (21% compared with 17%) and stay longer in hospital. [30].

Higher rates of perinatal deaths: For the period 2011–2012 there were 18.2 perinatal deaths per 1,000 births for neonates born to mothers aged under 20, compared with 10.7 deaths per 1,000 births for infants born to 20–24 year old mothers [6].

Sexual Health and Contraception: The teenage age group is the most frequent consumer of emergency contraception at Australian Family Planning clinics [18]. Australian adolescents delay using prescription contraception for an average of one year after they first become sexually active. One third (31%) of sexually active high-school students use only condoms for contraception [16]. 45% do not practice consistent use of condoms. [17,18].

50% of adolescent pregnancies occur in the first 6 months of sexual activity [7]. Additionally, younger age is a strong risk factor for *Chlamydia trachomatis* (CT) infection [10,12,13]. Therefore, prevention strategies should target young adolescents before they become sexually active.

Between 2002 and 2008, data shows an increase in knowledge about STIs amongst young Australians. There has also been an increase in school student confidence discussing sexual health with parents. Most students surveyed (88%) had actively searched for information regarding sexual health. For 39% of Australian adolescents, doctors were the most trusted source of information on sexual health [28].

Industrialized and developing countries have distinctly different rates of teenage pregnancy and related socio-economic ramifications. In developed region, such as Australia, teen parents tend to be unmarried and adolescent pregnancy is seen as a social issue. By contrast, teenage parents in developing regions such as Eastern Europe (including Georgia and in some areas like: Asia, Latin America, Pacific Islanders, Africa) are often married, and their pregnancy may be welcomed by family and society. However, in these societies, early pregnancy may combine with malnutrition and poor health care to cause medical problems.

In the latest Organisation for Economic Co-operation and Development report, Australia's birth rate for 15–19 year old women (14.2 births per 1,000 women, using 2013 data) [22] was the same as the OECD average of 25 countries. Korea had the lowest teenage birth rate (1.7 births per 1,000 women) while Mexico had the highest (73.6 per 1,000) [22]. In 2015 teenage birth rate in Australia was 11.4 births per 1,000 women aged 15–19. Georgia's birth rate in 2010 was 39 births per 1,000 women aged 15–19).

A woman's decision to become a parent is often embedded in a range of cultural and societal constructs. However, the face of parenting and of families has changed significantly in Australia over recent decades and there is now a diversity of arrangements that people choose to embark on in order to raise their children, including single parenting.

Whether in a 'traditional' family unit or not, some women will face many challenges in raising their children. It is important that women and their children are supported through these challenges. There is extensive social assistance available in Australia for teenage single mothers.

One third (31%) of Australian teenagers starting their sexual experiences only use condoms for contraception. Similarly, in Georgia, there is a deficiency of knowledge regarding appropriate contraception use amongst sexually active teenagers. Only 30% of 17–19 year olds use contraception for their first experience, and 10% of all young adults surveyed had no knowledge of contraception.

When comparing reported sexual experience among Georgian teenagers, rural women have higher proportions of reported

sexual experience. Similarly, in Australia, teenage mothers in very remote areas were almost 3 times as likely to be aged 15 as teenage mothers in major cities. It appears that in both countries there is a link between remoteness of residence and earlier sexual activity/pregnancy.

Fertility rates of Georgian ethnic minorities, particularly among the Azeri group (2.4 children per woman) were higher than those of Georgians (2.0 children per woman). Contrastingly, the majority of teenage mothers in Australia were born in Australia (89.0%). Only 10.6% belonged to other, overseas ethnic groups [30]. Furthermore, the Indigenous population is overrepresented in Australian teenage pregnancies, with 24% of all teenage mothers being of Aboriginal and/or Torres Strait Islander descent.

Georgian data regarding labour and birth for teenage mothers was not accessible to us. However, data for all age groups show that the vast majority of Georgian births (98%) since 2005 were delivered in health care facilities. This is assumed to reflect trends of delivery for teenage mothers. Similarly, in Australia, the large majority (98%) of teenage mothers gave birth in the hospital setting in 2015.

With respect to sexual health literacy, recent years has seen an increase in knowledge of STIs and confidence in discussion of sexual health matters for Australian young adults. This pattern is also observed in Georgian society, with increased school and family based sexual health education to improve sexual health literacy. Interestingly, for 39% of Australian teenagers, doctors were the most trusted source of information on sexual health [28]. Higher proportions (52%) of Georgian young adults believe the best source of sexual education is the obstetrician & gynecologist and 30% trust media for sexual health education.

Australian data showed decreased risk of Caesarean section associated with adolescent pregnancies. However, the explanation for this observed decrease in risk is not yet clear. A previous report showed an increased risk for Caesarean section in adolescent women when restricted to those with indication for presumed cephalo-pelvic disproportion, suggesting that differences in indication for Caesarean section may be confounding the results. Another study showed increased risk of failure to progress or cephalo-pelvic disproportion in adolescent women. [24].

Georgian data from a reproductive health survey in 2010 provides a comprehensive overview of socioeconomic and cultural contexts for teenage pregnancy in Georgia. However, there was not much data to be found regarding teenage pregnancy and birth outcomes in Georgia, and it is somewhat difficult to make more sophisticated comparisons with Australian data. It is noted, however, that Georgian teenagers have more family support during pregnancy and birth. This support is not as readily available for Australian counterparts, whilst the opposite trend is observed regarding social support from healthcare system which is more robust in Australia.

One huge difference worth highlighting is age difference of partners. Among teenage Georgian women who have their first sexual experience before age 18, more than half have partners who were 5 or more years older [3]. Georgian governments are seemingly unconcerned by this, whilst Australian governments heavily regulate these issues by law.

Conclusion. By preventing and reducing teenage pregnancy we can significantly improve maternal and perinatal health outcomes of teenage pregnancy as well as socioeconomic repercussions of early pregnancy in both parts of the world. Preventing teenage pregnancy should be a priority for the Department of Public Health in both countries.

Specifically, more targeted sexual health and contraception education is required in rural and remote areas of both Georgia and Australia to address disparities in early sexual activity and early pregnancy rates when comparing with urban areas. Furthermore, future interventions for vulnerable populations should support Indigenous Australians and ethnic minorities in both Georgia and Australia.

Doctors also appear to be seen as a reliable source of sexual health/pregnancy education in both countries studied, which needs to be reflected by more conscientious practice by physicians.

Further survey is required to evaluate teenage pregnancy and birth outcomes in Georgia in contrast to those over 20 years of age.

REFERENCES

1. Child marriage in Georgia. <https://www.girlsnotbrides.org/child-marriage/georgia/>
2. Kristesashvili J, Surmanidze L, et al. Adolescents' Reproductive Health Survey in Georgia, Tbilisi, Georgia: EU, UNFPA, EPF. 2009.
3. Reproductive Health Survey Georgia 2010. Final Report. National Center for Disease Control and Public Health (NCDC) Ministry of Labor, Health, and Social Affairs (MoL-HSA) National Statistics Office of Georgia. Division of Reproductive Health, Centres for Disease Control and Prevention (DRH/CDC) ATLANTA, GEORGIA USA. United Nations Population Fund (UNFPA) United States Agency for International Development (USAID) The United Nations Children's Fund (UNICEF)
4. A Larson 'Investigating an increase in teenage pregnancies in regional Australia' Crikey 24 January 2013. Available online at <http://blogs.crikey.com.au/croakey/2013/01/24/investigating-an-increase-in-teenage-pregnancies-in-regional-australia/>
5. AIHW (Australian Institute of Health and Welfare) 2012. A picture of Australia's children. Cat. no. PHE 167. Canberra: AIHW.
6. AIHW 2016b. Perinatal deaths in Australia 1993–2012. Cat. no. PER 86. Canberra: AIHW
7. Alan Guttmacher Institute. Sex and America's teenagers. New York: AGI, 1994.
8. Bonell C, et al. Influence of family type and parenting behaviours on teenage sexual behaviour and conceptions. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2006;60:502–506.
9. Brosens, I. et al. The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 217: 546–555.
10. Burstein, GR, Gaydos, CA, Diener-West, M, et al. Incident Chlamydia trachomatis infections among inner-city adolescent females. *JAMA* 1998; 280: 521–526.
11. Ganchimeg, T. et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multi-country study. *BJOG* 2014; 121(Suppl 1): 40–48.
12. Han, Y, Coles, FB, Hipp, S. Screening criteria for Chlamydia trachomatis in family planning clinics: accounting for prevalence and clients' characteristics. *Fam Plann Perspect* 1997; 29: 163–166.
13. Hilger, T, Smith, EM, Ault, K. Predictors of Chlamydia trachomatis infection among women attending rural Midwest family planning clinics. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 3–8.
14. Kawakita, T. et al. Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Adolescent Pregnancy. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2016; 29: 130–136.
15. Kramer M.S., Seguin, L., Lydon, J., Goulet, L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2000; 14: 194–210.
16. Lindsay, J, Smith, A, Rosenthal, D. Conflicting advice? Australian adolescents' use of condoms or the pill. *Fam Plann Perspect* 1999; 31: 190–194.
17. Lindsay, J, Smith, A, Rosenthal, D. Secondary students, HIV/AIDS and sexual health 1997. Melbourne: La Trobe University, Centre for the Study of Sexually Transmissible Diseases, 1997. Monograph Series. Report No.
18. Mirza, T, Kovacs, GT, McDonald, P. The use of reproductive health services by young women in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998; 38: 336–338.
19. Marino JL, Lewis LN, Bateson D, Hickey M, Skinner SR 2016. Teenage mothers. *Australian Family Physician* 45:712–717.
20. Malabarey, O.T., Balayla, J., Klam, S. L., Shrim, A., Abenhaim, H.A. Pregnancies in young adolescent mothers: a population-based study on 37 million births. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2012; 25: 98–102.
21. McArthur M., Barry E. Younger mothers: stigma and support. Research to practice series 3:1–6. Canberra: Institute of Child Protection Studies. 2013.
22. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) 2017. OECD Family Database. Viewed 22 November, 2017, <https://www.oecd.org/els/soc/SF_2_3_Age_mothers_childbirth.p
23. Olausson PO, Haglund B, Weitoft GR, Cnattingius S. Teenage childbearing and long-term socioeconomic consequences: a case study in Sweden. *Family Planning Perspectives*. 2001;33:70–74.
24. Oranganje C, et al. Interventions for preventing unintended pregnancies among adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 2: 5215.
25. Paranjothy, S., Broughton, H., Adappa, R., Fone, D. Teenage pregnancy: who suffers? *Archives of Disease in Childhood* 2009; 94: 239–245.
26. Phipps, M. G., Blume, J. D. & DeMonner, S. M. Young maternal age associated with increased risk of postneonatal death. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100: 481–486.
27. Pradhan, R., Wynter, K., Fisher, J. Factors associated with pregnancy among adolescents in low-income and lower middle-income countries: a systematic review. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2015; 69: 918–924.
28. Smith A, Agius P, Mitchell A, Barrett C, Pitts M. Secondary Students and Sexual Health 2008. Monograph Series No. 70, Melbourne: Australian Research Centre in Sex, Health & Society, La Trobe University: 2009.
29. Teenage fertility' Australian Demographic Statistics 2000, Australian Bureau of Statistics. Available online at <http://www.abs.gov.au>
30. Teenage mothers in Australia 2015. AIHW Published May 2018 <https://www.aihw.gov.au>
31. Thornberry TP, et al. Adolescent risk factors for child maltreatment. *Child Abuse & Neglect*. 2014;38:706–722
32. Tyrberg, R.B., Blomberg, M., Kjolhede, P. Deliveries among teenage women - with emphasis on incidence and mode of delivery: a Swedish national survey from 1973 to 2010. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013; 13: 204.
33. Webb RT, Marshall CE, Abel KM. Teenage motherhood and risk of premature death: long-term follow-up in the ONS Longitudinal Study. *Psychological Medicine*. 2011;41:1867–1877.

SUMMARY

INCIDENCE OF TEENAGE PREGNANCY IN GEORGIA AND AUSTRALIA. PATTERNS OF SOCIAL ACCEPTANCE AND RELATED HEALTHCARE CONCERNS

¹Abuladze N., ¹Vincent R., ¹Draper J., ²Asatiani T.

¹Logan Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Queensland, Australia; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Teenage pregnancy has been a target for prevention in many countries. Teen motherhood may adversely influence social determinants of health, including education attainment, employment and reliance on welfare support. We compared socioeconomic factors and geographical influencers affecting teenage pregnancy and birth outcomes across Georgia and Australia.

Georgia has a teenage pregnancy rate three times higher than Australia. However, there are similar proportions of contraceptive use between Georgian and Australian teenagers as well as increasing rates of sexual health literacy in both countries. Both countries, however, show a comparative deficiency in sexual health literacy for rural populations resulting in earlier sexual experiences in Georgia and higher teenage pregnancy rates in Australia with Indigenous teenage mothers over-represented.

More age-appropriate sexual health and contraception education is required in both Georgia and Australia, especially for rural areas, Indigenous populations and ethnic minorities. Further research is needed to supply teenage pregnancy and birth data from Georgian population.

Keywords: teenage pregnancy, adolescent pregnancy, cultural aspects of teenage pregnancy, child marriage.

РЕЗЮМЕ

ПОКАЗАТЕЛИ ПОДРОСТКОВОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ГРУЗИИ И АВСТРАЛИИ. СОЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД И ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹Абуладзе Н.Н., ¹Винсент Р.М., ¹Дреппер Дж.М.,
²Асатиани Т.И.

¹Логан Госпиталь, отделение акушерства и гинекологии, штат Квинсленд, Австралия; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Профилактике подростковой беременности уделяется значительное внимание во многих странах, так как материнство в этом возрасте может отрицательно влиять на социальные детерминанты здоровья, в том числе на уровень образования, занятость и зависимость от социальной помощи. Проведено сравнение различных факторов (социальных, экономических географических) в Грузии и Австралии, оказывающих влияние на беременность и роды в подростковом периоде.

В результате исследования выявлено, что показатели уровня подростковой беременности в Грузии в 3 раза выше,

чем в Австралии. Тем не менее, выявлена одинаковая частота использования противозачаточных средств, а также растущий показатель грамотности в области сексуального здоровья среди подростков обеих стран. Однако, наблюдается сравнительный дефицит грамотности в области сексуального здоровья среди сельского населения в обеих странах, что приводит к более раннему сексуальному опыту в Грузии и более высокому уровню подростковой беременности в Австралии.

Как в Грузии, так и в Австралии требуется соответствующее возрасту образование в области сексуального здоровья и контрацепции, особенно в сельских районах и среди этнических меньшинств. Для более углубленного изучения данных о подростковой беременности и родах в Грузии необходимы дальнейшие исследования.

რეზიუმე

საქართველოსა და ავსტრალიის თინეიჯერ ორსულთა მაჩვენებლები. სოციალური მიდგომები და ჯანმრთელობის დაცვის პრობლემები

¹ნ. აბულაძე, ¹რ. ვინსენტ, ¹ჯ. დრეიპერ, ²თ. ასათიანი

¹ლოგანის კლინიკური საავადმყოფო, სამედიცინო გინეკოლოგიური განყოფილება; ქვინსლენდის შტატი, ავსტრალია; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

თინეიჯერთა ორსულობა მრავალი ქვეყნის პრევენციის მიზანია. ადრეულ ასაკში ორსულობამ შესაძლოა უარყოფითი გავლენა მოახდინოს სოციალურ პარამეტრებზე, მათ შორის განთლების მიღების, დასაქმებისა და სოციალურ დახმარებაზე დამოკიდებულების მაჩვენებლებზე. ჩვენ შევადარეთ სოციალურ-ეკონომიური და გეოგრაფიული ფაქტორები, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ თინეიჯერთა ორსულობაზე და მშობიარობის გამოსავალზე საქართველოში და ავსტრალიაში.

საქართველოს თინეიჯერ ორსულთა მაჩვენებელი სამჯერ აღემატება ავსტრალიის მაჩვენებელს. თუმცა, თინეიჯერთა მიერ კონტრაცეპციის გამოყენების სიხშირე იდენტური აღმოჩნდა ორივე ქვეყანაში, ისევე როგორც სქესობრივი ჯანმრთელობის გაუმჯობესებელი განათლების მაჩვენებლები. თუმცა ორივე ქვეყანაში აღინიშნა სქესობრივი განათლების შედარებითი უკმაობის რეგიონულ პოპულაციებში, რამაც გამოიწვია ადრეული სქესობრივი აქტიურობის მაღალი მაჩვენებელი საქართველოში და თინეიჯერთა ორსულობის მაღალი რიცხვი ავსტრალიაში, მათ შორის აბორიგენტთა გადაჭარბებული სიხშირით.

საქართველოსა და ავსტრალიაში აუცილებელია უფრო მეტი ასაკობრივად მიზანმიმართული განათლება სექსუალური ჯანმრთელობის და კონტრაცეპციის საკითხებში, განსაკუთრებით რეგიონული მოსახლეობის, აბორიგენტული პოპულაციისა და ეთნიკური უმცირესობებისთვის. თინეიჯერთა ორსულობისა და მშობიარობის საკითხების უფრო ღრმა შესწავლისათვის მიზანშეწონილია ჩატარდეს შემდგომი კვლევა აღნიშნული მიმართულებით.

ВЛИЯНИЕ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРОЛАКТИНА У ЖЕНЩИН С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ

¹Гуныков С.В., ²Татарчук Т.Ф., ¹Жминько П.Г., ³Регада С.И.

¹ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л. И. Медведя МЗ Украины», Киев; ²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, Украина

В литературе активно обсуждается вопрос этиологии возникновения поликистоза яичников (ПКЯ). Среди возможных причин его возникновения называют гормональные нарушения в организме, вызывающие дисфункцию гипофиза, воспалительные процессы, образ жизни, диета [13].

Марганец относится к эссенциальным микроэлементам, которые играют существенную роль в жизнедеятельности организма. Дефицит марганца рассматривается как одна из причин возникновения ПКЯ. Именно поэтому современные рекомендации по лечению ПКЯ предусматривают использование микроэлементов в том числе и марганца [11].

В предыдущих исследованиях нами было показано, что в Украине у женщин с поликистозом яичников наблюдается существенное увеличение уровней содержания марганца и никеля в сыворотке крови [3]. Полученные нами результаты противоречили данным зарубежных коллег. Более глубокое изучение проблемы показало, что высокие концентрации марганца и никеля в сыворотке крови у женщин с ПКЯ связаны с повышенным уровнем экспонирования населения Украины этими микроэлементами [1,2].

По данным ВОЗ, марганец относится к эндокринным дизрапторам [12]. Никель обладает свойствами металлоэстрогенов и способен нарушать функцию репродуктивной системы. Выявление повышенного количества марганца и никеля в сыворотке у женщин с ПКЯ ставит вопрос о возможном влиянии этих микроэлементов на возникновение ПКЯ.

В патогенезе ПКЯ существенную роль играет нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы и увеличение показателей пролактина [14]. Известно, что марганец повышает уровень пролактина в крови. Поэтому пролактин рассматривают в качестве потенциального маркера экспонирования марганцем [6]. Информация о влиянии никеля на показатели пролактина весьма ограничена и противоречива [5].

Таким образом, предполагается, что в результате повышенного уровня экспонирования марганцем и никелем происходит повышение уровня пролактина, что способствует возникновению синдрома поликистозных яичников.

Проведено достаточное количество исследований, указывающих на роль инфекционных заболеваний в увеличении показателей пролактина. Именно поэтому мы исключили из исследования женщин с патогенными и условно патогенными половыми инфекциями.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между уровнем экспонирования марганцем и никелем и по-

казателями пролактина в крови у женщин с поликистозом яичников.

Материал и методы. Для исследования забраны образцы крови у 73 женщин репродуктивного возраста, из них 35 – женщин с ПКЯ в соответствии с критериями Роттердамского консенсуса и 38 здоровых женщин, которые составили контрольную группу. У всех женщин методом полимеразной цепной реакции исключены патогенные и условно-патогенные половые инфекции. Клиническое обследование женщин проводилось на базе ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины им. Е.М. Лукьяновой». Исследование пролактина проводилось в соответствии с рекомендациями Общества эндокринологов [10]. Пролактин определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов «DRG».

Исследование уровней содержания в сыворотке крови марганца (Mn) и никеля (Ni) проводилось в аккредитованной лаборатории ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л. И. Медведя МЗ Украины». Образцы анализировали в масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Bruker MS 820 (Австралия) с использованием специального программного обеспечения ICP-MS Expert по валидированной методике МУК 4.1.1483-03.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения Statistika 8.0. Для микроэлементов вычисляли показатели медианы, 95-перцентилья (95%) и среднеарифметический показатель (M). Показатели пролактина оценивали по среднеарифметическому показателю и стандартному отклонению (SD). Для оценки статистической значимости полученных данных (P) применены критерии U-Манна-Уитни и t-Стьюдента, для корреляционного анализа - коэффициент Спирмана.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что в сравнении с группой контроля, у женщин с ПКЯ наблюдаются повышенные уровни содержания марганца и никеля в сыворотке крови (таблица 1).

В таблице 1 приведены показатели медианы, среднеарифметические показатели (M) и 95-перцентиль. Теоретически медиана и среднеарифметический показатель должны совпадать или иметь небольшие отличия. Однако, в популяции населения, где имеется повышенный уровень экспонирования определенными веществами, часть популяции населения сильнее подвергается воздействию химических веществ. В результате статистической обработки данных

Таблица 1. Содержание микроэлементов в сыворотке крови (мг/л)

Наименование микроэлемента	Контроль (n- 38)			ПКЯ (n- 35)			P
	Медиана	95 %	M	Медиана	95 %	M	
Марганец	0,0035	0,014	0,0056	0,009	0,14	0,0353	0,0093
Никель	0,001	0,097	0,013	0,039	0,216	0,0522	0,00019

выявлено асимметрическое распределение параметров. При этом среднearифметический показатель смещается в сторону более высоких значений. Показатель медианы составил 50-перцентиль в группе с наибольшей репрезентативностью. Таким образом, показатель медианы является более устойчивым к аномальным отклонениям. Показатель 95-перцентилля показывает верхние пределы экспонирования. По этой причине при проведении экологических исследований статистическую обработку результатов проводят с использованием перцентилей.

В литературе накоплено достаточно информации о последствиях, связанных с экспонированием марганца. Отмечено нарушение функции центральной нервной системы, в том числе и болезнь Паркинсона. Кроме того, показано, что экспонирование марганцем вызывает повышение показателей пролактина в крови [6]. Повышенные показатели пролактина являются одной из причин возникновения ПКЯ, поскольку это вызывает дисфункцию гипофиза [14].

Учитывая имеющиеся данные литературы, представляет интерес изучение взаимосвязи между концентрацией пролактина в крови и уровнем экспонирования марганцем и никелем у женщин с ПКЯ.

Следующим этапом проводимого исследования явилось определение показателей пролактина в обеих группах. Результаты представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 явствует, что показатели пролактина выше у женщин с ПКЯ в сравнении с контролем. Проблема повышенных показателей пролактина у женщин с ПКЯ длительное время обсуждается в литературе [16]. Небольшое количество работ посвящено изучению влияния экологических факторов на изменение уровня содержания пролактина [7].

Проведен корреляционный анализ между показателями пролактина, с одной стороны, и показателями марганца и никеля, с другой - у женщин контрольной группы и с ПКЯ (таблица 3).

Согласно данным таблицы 3, в контрольной группе корреляции между концентрацией пролактина и уровнями марганца или никеля не выявлено. В группе женщин с ПКЯ повышенные концентрации марганца в сыворотке ассоциируются с увеличением показателей пролактина ($P=0,0134$), однако корреляции между показателями пролактина и концентрацией никеля в сыворотке крови не зафиксировано. Полученные результаты подтверждают существующее мнение о том, что экспонирование марганцем может быть причиной повышения уровня пролактина [6]. В ходе проводи-

мого исследования показано, что экспонирование никелем не влияет на показатели пролактина. В целом ряде случаев повышенные показатели пролактина наблюдались у женщин с невысокими концентрациями марганца в сыворотке крови и наоборот.

Патогенетические механизмы эффектов марганца на секрецию пролактина.

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что при экспонировании организма марганцем наблюдается его накопление в преоптической области и медиобазальном гипоталамусе, что, по всей вероятности, вызывает нарушение секреции гонадотропных гормонов [12]. Дальнейшее изучение вопроса показало, что марганец вызывает нарушение функции дофаминергической системы и это связано с дегенеративными изменениями в нейронах, которые синтезируют дофамин [9]. Вследствие таких изменений могут наблюдаться нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС). Известно, что дофамин относится к факторам, которые ингибируют секрецию пролактина. Снижение секреции дофамина вызывает нарушение функции ингибирующих механизмов регуляции секреции пролактина, в результате происходит повышение показателей пролактина в крови. Нарушается функция дофаминзависимых механизмов регуляции секреции рилизинг-гормонов, что приводит к возникновению дисфункции секреции гормонов гипофиза, с которой связывают возникновение ПКЯ.

Токсикокинетика марганца.

В качестве возможных путей поступления в организм марганца рассматривается оральный, ингаляционный и дермальный. По данным ВОЗ значительная часть марганца попадает в организм человека с продуктами питания. Высокие концентрации марганца содержатся в продуктах растительного происхождения. Поэтому вегетарианцы, которые в своём рационе больше употребляют орехов, зелени, фруктов, злаков и бобовых имеют повышенный риск экспонирования марганцем. При экспонировании марганцем через воздух в обычных условиях показатели его накопления в организме в десятки раз меньше, чем при потреблении с пищей. Дермальный путь экспонирования считается незначительным, поэтому практически не рассматривается в качестве основного фактора риска для здоровья. Токсические свойства марганца зависят не только от дозы, но и от способа экспонирования. Считается, что в основном марганец попадает в организм через желудочно-кишечный тракт, но при этом его токсичность не высокая. Проходя через желудочно-кишечный тракт марганец попадает в гепато-билиарную систему, значительная его часть выводится из организма с желчью. Это основной путь элиминации марганца из организма.

Таблица 2. Показатели пролактина у женщин с ПКЯ и в контроле (нг/мл)

Наименование гормона	Контроль (n=38)		ПКЯ (n=35)		P
	M	SD	M	SD	
Пролактин	12,26	5,42	17,93	9,57	0,0024

Таблица 3. Показатели корреляции (коэффициент Спирмана) между уровнями содержания микроэлементов и пролактином

Показатели	Контроль			ПКЯ		
	n	коэффициент Спирмана	P	n	коэффициент Спирмана	P
Mn& Пролактин	38	0,1536	0,3571	35	0,4137	0,0134
Ni& Пролактин	38	0,1525	0,3606	35	0,1369	0,4329

Проходя через печень, часть его попадает в кровь и распространяется по всему организму. Повышенная тропность к марганцу выявлена структурами мозга. Показано также, что марганец накапливается в органах эндокринной системы: гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, щитовидной и поджелудочной железах, а также гонадах [6,8].

Ещё с XIX века известны нейротоксические свойства марганца при попадании его в организм ингаляционным путем. В частности, у рабочих марганцевых рудников наблюдали расстройства центральной нервной системы. Токсичность ингаляционного пути попадания марганца в организм значительно выше и сопровождается расстройством функции нервной системы. Исследования последних лет показали, что ингаляционный путь экспонирования способствует накоплению марганца преимущественно в структурах мозга. Рассматривают три основных пути попадания марганца в мозг при экспонировании ингаляционным путем: ольфакторный - диффузное проникновение марганца через аксоны в систему «нос-мозг», пульмональный - адсорбция в кровь через легкие и посредством мукоцеллюлярного клиренса [8]. Особенностью ольфакторного пути экспонирования является то, что марганец не попадает в кровь, а следовательно не проходит через гепато-билиарную систему. При этом марганец проникает непосредственно в структуры мозга.

Исходя из этого, становится понятным, почему концентрация марганца в крови далеко не всегда отражает показатели накопления его в организме и может не соответствовать наблюдаемым клиническим проявлениям. Экспериментальные исследования на обезьянах показали, что при ингаляционном пути экспонирования концентрации марганца в центральной нервной системе в десятки раз превышают его показатели в крови [6]. При этом наибольшее накопление марганца наблюдается в обонятельном эпителии и гипофизе [8]. Существование ретроградного ольфакторного пути транспортировки марганца в определенные структуры мозга объясняет, почему ингаляционная безопасная доза намного меньше, чем безопасная доза при поступлении марганца оральным путем [17].

Анализ экологической ситуации.

С целью определения причины высокого уровня экспонирования марганцем и никелем, нами проведен анализ экологической ситуации в г. Киеве. Согласно полученным данным, показатели содержания марганца и никеля в питьевой воде находятся в пределах допустимых норм. Значительно опаснее ситуация с поверхностными водами, которые используются для орошения в сельском хозяйстве. По данным Департамента экологии и природных ресурсов Киевской области наблюдается существенное загрязнение поверхностных водоёмов марганцем. Отмечено превышение предельно допустимых концентраций в 3,2-8,5 раза, а в отдельных районах до 10-28 раз [4]. Концентрации никеля в открытых водоёмах находились в пределах нормы.

Исследование воздуха показало, что концентрации марганца и никеля в нём существенно превышают показатели минимального уровня риска для здоровья человека. [5,15].

Патогенетические механизмы возникновения ПКЯ.

Возникает вопрос о возможной роли повышенного уровня экспонирования марганцем или никелем в развитии ПКЯ. В литературе отсутствуют работы, посвященные изучению влияния высоких концентраций марганца или никеля на возникновение ПКЯ.

При экспонировании через продукты питания марганец попадает в кровь и может накапливаться во многих органах, в том числе железах эндокринной системы, центральной нерв-

ной системе. В результате наблюдения выявлено, что ингаляционный путь поступления марганца является наиболее опасным, поскольку приводит к накоплению высоких его концентраций, преимущественно, в структурах головного мозга. При этом уровни марганца в крови могут оставаться в пределах нормы. Судя по данным литературы, ингаляционный путь экспонирования играет значимую роль в нарушении функции дофаминергической, глутаматергической и ГАМКергической систем мозга [8]. Указанные медиаторные системы выполняют немаловажную роль в регуляции функции гипоталамо-гипофизарной системы и секреции гонадотропинов.

В результате проведенного исследования выявлено, что марганец причастен к повышению уровня пролактина при ПКЯ, а роль никеля в повышении уровня пролактина при ПКЯ не подтверждается. Однако никель, также как и марганец, способен нарушать секрецию гонадотропинов за счет связывания с гонадолиберинем. При этом образуется комплекс никель-Гн-РГ, который значительно активнее, чем гонадолиберин, стимулирует высвобождение ЛГ и ФСГ из гипофиза.

Как марганец, так и никель через кровь попадают в ткани надпочечников и яичников и могут быть причиной возникновения оксидативного стресса и связанного с ним воспалительного процесса. Имеются основания предполагать, что оксидативный стресс в надпочечниках способствует нарушению метаболизма гормонов. Кроме того, никель вызывает гиперплазию мозгового вещества надпочечников, в которых синтезируются кортизол и катехоламины [5].

Таким образом, проведенные исследования показали, что у женщин с ПКЯ наблюдается повышение показателей пролактина, что выявлено экспонированием марганца. Это дает основания предполагать, что повышенный уровень экспонирования марганцем можно отнести к факторам или кофакторам возникновения ПКЯ. Уровень экспонирования никелем не влияет на показатели пролактина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуньков С.В., Макаров О.О., Вихор В.О., Бабич С.В. Вивчення рівня експонування населення України нікелем. Сучасні проблеми токсикології харчової та хімічної безпеки. 2016;74 (2): 62-65.
2. Гуньков С.В., Макаров О.О. Дослідження рівня експонування населення марганцем. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(1):47 – 50.
3. Гуньков С.В., Татарчук Т.Ф., Вихор В.О., Капшук І.М., Ветох Г.В., Бабич С.В. Дослідження балансу есенціальних макро- та мікроелементів у жінок з полікістозом яєчників. Сучасні проблеми токсикології харчової та хімічної безпеки. 2015;4(72):51-53.
4. Міністерство екології та природних ресурсів України. Про стан навколишнього природного середовища Київської області у 2015 році. Регіональна доповідь.- Київ:Департамент екології та природних ресурсів Київської обласної державної адміністрації. 2016; 233.
5. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2005. Toxicological profile for nickel. Atlanta, Georgia: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> [accessed 18 July 2018].
6. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2012. Toxicological Profile for Manganese. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. September, 2012. Available online: <https://www.atsdr.cdc.gov>
7. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S et al. The State-of-the-Science

- of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012.WHO (World Health Organization). UNEP: Geneva: UNEP/WHO. 2013. - 260.
8. Costa L.G., Aschner M. Manganese in Health and Disease. Royal Society of Chemistry, 2015. <http://dx.doi.org/10.1039/9781782622383>
9. Kim DS, Jin H, Anantharam V, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. p73 gene in dopaminergic neurons is highly susceptible to manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2017 Mar; 59:231-239.
10. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Feb; 96 (2): 273-88.
11. Panico A, Lupoli GA, Lupoli R, Verde N, Romano F, Lupoli G. Endocrine effects of two different treatments in polycystic ovary syndrome. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia* 2016; 38(4):354-360.
12. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health. –World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2012; 83.
13. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L et al. International PCOS Network Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018 Sep 1;33(9):1602-1618.
14. The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm healthrisks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
15. Tsiupa I, Bondar K., Korol A., Stakhiv I. Evaluation of atmospheric dust pollution in Kyiv, according to absorption spectral analysis and magnetic susceptibility measurements of air filters. *EAGE*. – 16th International Conference on Geoinformatics - Theoretical and Applied Aspects (15 may 2017) Available online: <http://earthdoc.eage.org>
16. Wang FF, Pan JX, Wu Y, Zhu YH, Hardiman PJ, Qu F. American, European, and Chinese practice guidelines or consensus of polycystic ovary syndrome: a comparative analysis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2018; 19 (5): 354-363.
17. WHO Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines for Europe. 2nd ed. WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark: 2000. [(accessed on 27 November 2017)]. (WHO Regional Publications, European Series). No. 91. Available online: <http://www.euro.who.int>

SUMMARY

EFFECT OF MANGANESE AND NICKEL ON PROLACTIN LEVELS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

¹Gunkov S., ²Tatarchuk T., ¹Zhminko P., ²Regeda S.

¹Medved's research center of preventive toxicology, food and chemical safety, ministry of health Ukraine, Kyiv; ²Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

To study the relationship between the level of exposure to manganese and nickel and prolactin levels in the serum in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

35 women with PCOS and 38 healthy women of reproductive age were examined. All women lived in Kiev. Manganese and nickel indices were determined in serum by the method of an inductively coupled plasma mass spectrometry. The study of the

ecological situation was carried out by analyzing open sources of information.

Our study has shown that women with PCOS show an increase in manganese and nickel serum levels. Also significantly higher levels of prolactin was found. In the group of women with PCOS, elevated serum manganese concentrations correlated with an increase in prolactin levels (P=0.0134). There was no correlation between the levels of prolactin and the concentration of nickel in the serum of patients with PCOS. In healthy women, no correlation of prolactin and manganese or nickel levels was found.

These results confirm the existing view that exposure to manganese may be the cause of increased levels of prolactin. Nickel exposure does not affect prolactin levels.

Women with PCOS show an increase in prolactin levels, that depends on the level of exposure to manganese. This data suggests that an increased level of exposure with manganese can be attributed to factors or co-factors for the occurrence of PCOS. Nickel exposure does not affect prolactin levels.

Keywords: polycystic ovary syndrome, manganese, nickel, prolactin, exposure.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРОЛАКТИНА У ЖЕНЩИН С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ

¹Гунок С.В., ²Татарчук Т.Ф., ¹Жминько П.Г., ²Регада С.И.

¹ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И. Медведя МЗ Украины», Киев; ²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, Украина

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между уровнем экспонирования марганцем и никелем и показателями пролактина в крови у женщин с поликистозом яичников.

Обследованы 35 женщин с поликистозом яичников (ПКЯ) и 38 здоровых женщин репродуктивного возраста, проживающих в г. Киеве. Содержание марганца и никеля в сыворотке крови определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Изучение экологической ситуации проведено путем анализа открытых источников информации. Исследования показали, что у женщин с ПКЯ наблюдаются повышенные показатели марганца и никеля. Выявлен достоверно более высокий показатель уровня пролактина у женщин с ПКЯ. В группе женщин с ПКЯ повышенные концентрации марганца в сыворотке ассоциируются с увеличением показателей пролактина (P=0,0134), однако корреляции между показателями пролактина и концентрацией никеля в сыворотке крови не зафиксировано. У здоровых женщин не выявлено корреляции показателей пролактина и уровнями марганца или никеля. Эти результаты подтверждают существующее мнение о том, что экспонирование марганцем может быть причиной повышения уровня пролактина. Экспонирование никелем не влияет на показатели пролактина.

У женщин с ПКЯ наблюдается повышение показателей

пролактина, что выявлено экспонированием марганца. Это дает основания предполагать, что повышенный уровень экспонирования марганцем можно отнести к факторам или ко-факторам возникновения ПКЯ. Уровень экспонирования никелем не влияет на показатели пролактина.

რეზიუმე

მანგანუმის და ნიკელის გავლენა პროლაქტინის მაჩვენებლებზე ქალებში საკვერცხეების პოლიკისტოზით

¹ს.გუნკოვი, ²ტ.ტატარჩუკი, ¹პ.ჰმინკო, ²ს.რეგედა

¹აკად. ლ.მედვედის სახელობის პრევენციული ტოქსიკოლოგიის, კვებითი და ქიმიური უსაფრთხოების სამეცნიერო ცენტრი, კიევი, უკრაინა; ²აკად. ელჟუიანოვას სახელობის პედიატრიის, მეანობისა და გინეკოლოგიის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექსპონირებული მანგანუმის და ნიკელის დონეს და პროლაქტინის მაჩვენებლებს შორის ურთიერთკავშირის შეფასება ქალებში საკვერცხეების პოლიკისტოზით.

გამოკვლეულია კიევში მცხოვრები რეპროდუქციული ასაკის 35 ქალი საკვერცხეების პოლიკისტოზით

და 38 წანმრთელი ქალი. მანგანუმისა და ნიკელის მაჩვენებლები განისაზღვრა სისხლის შრატში მას-სპექტრომეტრიის მეთოდით ინდუქციურ-შეკავშირებული პლაზმით. ეკოლოგიური სიტუაცია შესწავლილია ღია საინფორმაციო წყაროების ანალიზის საფუძველზე.

კვლევის შედეგება აჩვენა, რომ ქალებში საკვერცხეების პოლიკისტოზით მომატებულია მანგანუმისა და ნიკელის, ასევე, პროლაქტინის მაჩვენებლები. ქალებში საკვერცხეების პოლიკისტოზით მანგანუმის კონცენტრაციის მაჩვენებლები სისხლის შრატში კორელირებს პროლაქტინის მაჩვენებლების ზრდასთან ($P=0,0134$). კორელაცია ნიკელის კონცენტრაციასა და პროლაქტინის მაჩვენებლებს შორის საკვერცხეების პოლიკისტოზის მქონე ქალებში არ დაფიქსირდა. წანმრთელ ქალებში კორელაცია მანგანუმისა და ნიკელის კონცენტრაციას და პროლაქტინის მაჩვენებლებს შორის არ აღინიშნება.

მიღებული შედეგები ადასტურებს არსებულ მოსაზრებას იმის შესახებ, რომ მანგანუმის ექსპონირება შესაძლოა იყოს პროლაქტინის მომატების მიზეზი. ნიკელის ექსპონირება პროლაქტინის მაჩვენებელზე არ მოქმედებს. ეს იდეა საფუძველს ვარაუდისათვის, რომ მანგანუმის ექსპონირების მატება შესაძლოა ჩაითვალოს საკვერცხეების პოლიკისტოზის განვითარების ფაქტორად ან კო-ფაქტორად.

EFFICIENCY OF CHELATING IRRIGATION AGENTS FOR REMOVING A LUBRICATED DENTIN LAYER OF ROOT CANAL

Vadachkoria O., Mamaladze M., Jalabadze N., Chumburidze T., Chipashvili N.

Dental Clinic ZIP /Zahnarzt in Pasing/, Munich, Germany; Tbilisi State Medical University; Center for Structure Researches of Georgian Technical University; Dental Clinic, Training and Research Center – UniDent, Tbilisi, Georgia

The root canal reliable treatment ensuring good endodontic outcomes consists of three main stages: preparation, root canal medication (irrigation) and reliable and precise filling (obturation) [2,5,17]. Evaluation of endodontic treatment should be performed via analysis of radiographic examination results. The latter may clearly indicate the success of the treatment. The endodontic treatment envisages: preliminary preparation, shaping/reconstruction and decontamination. The root canal shaping means its complete filling, while decontamination envisages penetration of filling sealants into decalcified and antimicrobially treated root canal dentin. It is known that at various endodontic diseases, denatured structures, microbes and residues/debris from the infected pulp on one hand are extended periapically to periodontal space and jaw bony structure but on the other hand cause demineralization and infection of the dentin adjacent [10,12]. Therefore, the injured tooth requires disinfection, to be performed using irrigation method. The penetration of irrigants needs time and high pressure, but there is also a factor hindering infusion of disinfecting solution into the dentin tubules. This factor is the smear layer produced during root canal instrumentation that may also contain bacteria and their by-products [9,13,20]. The smear layer is composed of organic

and inorganic components. It can prevent the penetration of intracanal medicaments into dentinal tubules and influence the adaptation of filling materials to canal walls. Its organic phase, represented by the collagen wastes /debris and glycosaminoglycans/ released from the extracellular matrix of pulp cells, is associated with the inorganic phase of the smear layer composed of dentin filings. Eventually, the organomineral smear layer is a bilaminar structure. Its superficial layer, directed towards the canal lumen, is thinner (1-2 μm) and easy to remove, while the deep layer tightly adjusting to the dentin structure was presented in the tubules to a depth of 40 μm [4,8].

The structure and localization of the smear layer were often popular subjects of discussion. Due to its composition (inorganic and organic debris, microbes and bacterial remnants, wastes of odontoblast processes, denatured collagen) the authors sometimes recommended their removal completely, sometimes modification. According to the first concept, removal of the smear layer promotes reliable disinfection of the dentin and its further sealing. As for the authors of the second concept, they suppose, that smear layer prevents penetration of bacteria through the dentinal tubules toward the pulp [14,16,20]. Despite the above-mentioned, today, most researchers support the removal

of the layer from the canal walls, allowing irrigants to infuse dentin thickness and to provide effective antimicrobial activity [5,11,18].

Such an approach raised the question of choosing instruments for removing or modifying the smear layer.

Sodium hypochlorite solution has long been proven safe and practical to use for acting on organic structure of the layer. This compound is still considered to be one of the effective antimicrobial irrigants, but the presence of inorganic components in the smear layer required the use of other types of agents, especially chelate compounds. Chelating agents are believed to aid root canal irrigation and removal of the inorganic component of the smear layer. To that end, using the organic acids producing calcium soluble chelators as a result of interaction with inorganic structure of the dentin has been recommended [3,6].

In endodontic practice chelating agents are used for dual purposes: lubrication of endodontic instruments and destruction of hydroxyapatites [1]. The lubricants of gel consistency include water solutions of low-molecular-weight organic acids (ethylenediaminetetraacetic acid/(EDTA), malein, citric acid), which is added with carbamide peroxide. The latter also helps to improve the tooth color.

A selection of chelating agent type is the issue often considered in the literature. Practitioner doctors/clinicians and manufacturing companies still recommend the use of the chelating agents of gel consistency, and sometimes of liquid chelators; while a number of researchers, when using chelating agents, fairly indicate to the complexity of washing them out of the dental tubules. In addition, the combined use of intracanal irrigants still remains the subject of judgment: application of antibacterial and chelating agents in combination with neutral irrigants (physiological saline solution, distilled water) and alcohol-water solutions.

Thereby, the purpose of this study was to evaluate the effect of different irrigating solutions on the quality of smear layer removal. To achieve the above aim, it is needed to reach the following specific objectives:

1. Morphological characteristic of the smear layer formed on the canal walls at root-canal preparation with Step-Back technique;

2. Investigation of the smear layer modification quality:

- After root canal lubrication with 18% ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) gel;

- After root canal irrigation with 18% ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) solution;

Materials and methods. 50 single-root human teeth, extracted due to the periodontal disease or teeth eruption pathologies have been selected. After teeth washing and removal of periodontal tissues they were stored in 0.1% thymol solution.

Experimental teeth were randomly divided into the following 3 groups: the control group was formed of 20 teeth, the experimental group I - 15 teeth and the group II - 15 teeth, respectively. Coronal portion of teeth was cut for each laboratory sample separately by using the separating disc. The standard average length of the remaining roots was 17mm. Preparation of teeth root canals in all three groups was done with K-Files by using the Step-Back preparation technique (including #10 to #50). Penetration of the first used file into the root-canal lumen was conducted until the steel tip of the file was just visible at the apical foramen. This moment was fixed at 4x magnification with the surgical microscope (Leica F12) and was established as total length of the canal. The working length (WL) was established by deducting 1 mm of the obtained length data.

After this, teeth preparation was conducted with the approach other than a scanning electron microscope (SEM). In particular, the control group teeth canals have not been irrigated. In the experimental group I, ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) gel was used to remove the smear layer formed during the preparation process. But in the II group 18% ethylenediaminetetraacetic acid water solution was used, respectively. In all teeth of both groups, distilled water was used for 1 min to wash out a chelating agent.

The irrigation was applied simultaneously for the same period of time each group and the time for washing the remnants away with distilled water was equal (1 minute) as well. In the control group after preparation the root-canal lumen was washed only using distilled water.

The steps of teeth preparation protocol for the scanning electron microscope (SEM) examination:

- Placement of sterile cotton absorber in the teeth canal lumen;

- Formation of longitudinal sections (fissures) on buccal – lingual surfaces of the tooth up to the lumen edges, without canal penetration;

- Dehydration of so-called twin fragments obtained after osteotomy.

The electron microscope examination was carried out by Scanning Electron Microscope JSM-6510 LV JEOL (Japan). The microscope is equipped with Oxford Instruments X-Maxn 20 type energy-dispersive micro X-ray spectral analyzer. Electronic micro-photographing was performed with different magnifications. To obtain a clearly visible image, the samples were preliminary covered with gold layer of 100Å⁰ (10nm) thickness.

SEM examination was carried out for 3 different areas of the experimental teeth: apical portion (4 mm from the apex), middle portion (8 mm from the apex) and coronal third (12 mm from the apex). From each region 3 images have been obtained ((9 + 9) photos for 2 “twin” samples of 1 experimental tooth). The entire study was based on the analysis of 900 photo- images. Dentin smear layers were characterized according to the criteria suggested by M. Torabinejad [15]:

1. Complete removal – the smear layer is completely removed from the surface of the root canal, dentin tubules are clean and open;

2. Partial removal - the smear layer is mainly removed from the surface of the root canal, but dentin tubules are still occluded by debris;

3. Intact smear layer - heavy smear layer covered the both root canal surface and the tubule lumina.

The statistical analysis of the data obtained was conducted by Kruskal Wallis Test with 5% probability (P=0.05) [7].

Results and their discussion. The studies conducted have shown the following: (Fig.) in the control group teeth (each canal third) prepared root canal was covered with thick smear layer entirely covering the openings of dentinal tubules.

In the I and II experimental groups, the smear layer was most completely removed from the surface of the dentin in the coronal portions of the roots (mostly completely, some partially). Exposed dentinal tubules were visible in these areas.

Examination of middle-thirds revealed more partially clean dentin surfaces as compared to completely clean ones. Consequently, in the middle-thirds, more dentin tubules occluded by debris were revealed as compared to the coronal areas.

The intact thick smear layer on the surfaces of root-canal apical thirds was described more frequently as compared to the coronal and middle thirds. In some samples the dentinal tubules were not even visible.

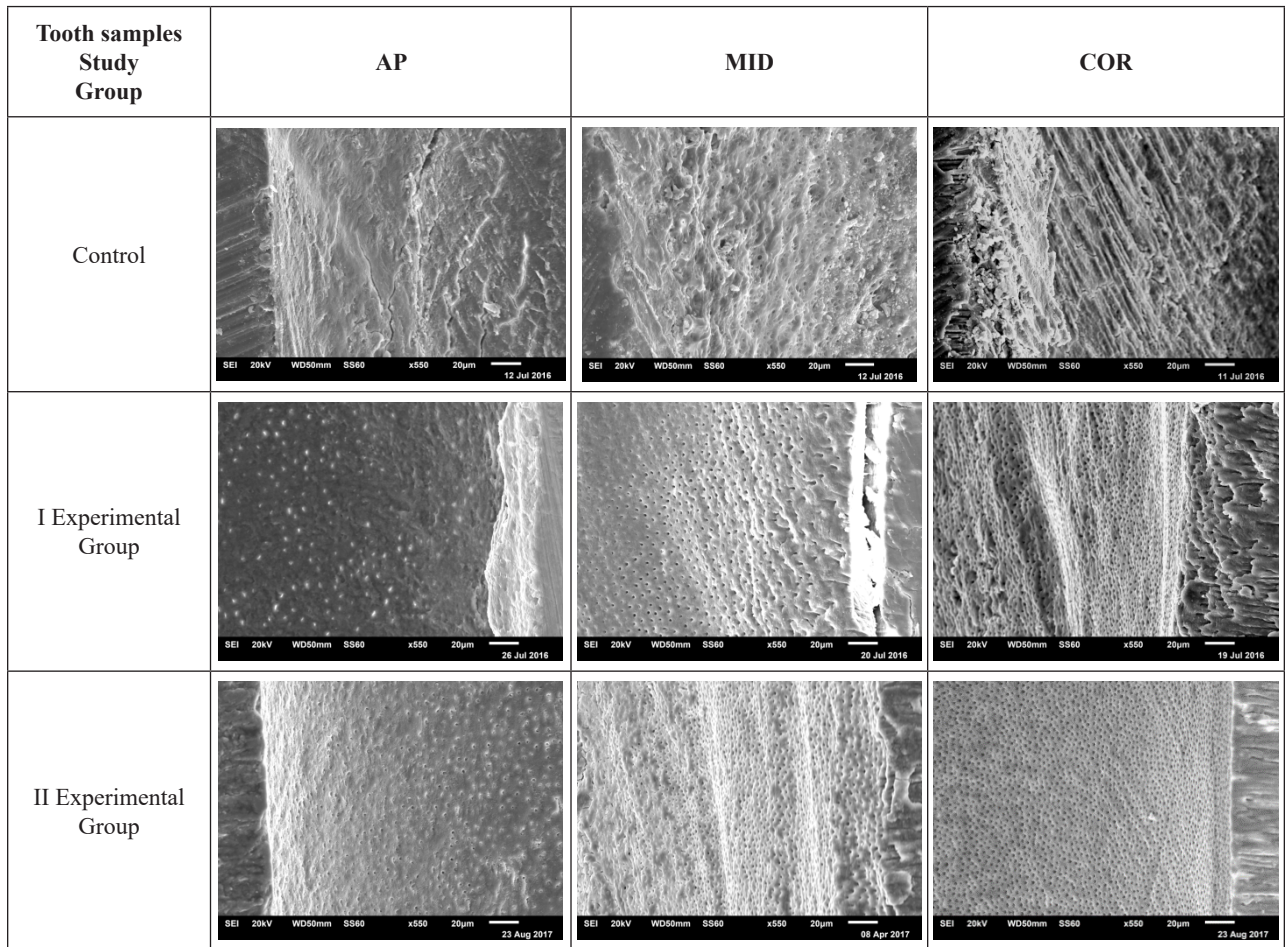


Fig. Scanning Electron Microscope image of root canal smear layer surface affected by chelating agents

Table. Changes in smear layer criteria in control and experimental groups

Groups of Experimental Teeth	Coronal one-third	Middle	Apical one- third
Control	3.00 ± 00	3.00 ± 00	3.00 ± 00
I experimental	2.05 ± 0.69*	2.32 ± 0.71	2.68 ± 0.42
II experimental	1.88 ± 0.43**	1.95 ± 0.51**	2.45 ± 0.36

* - digital data compared with the data of corresponding third of the teeth in control group ($P < 0.05$);

+ - digital data compared with the data of corresponding third of the teeth in group I ($P < 0.05$)

The phase of the study devoted to the comparative assessment and analysis of the data obtained in the I and II groups was very interesting. As it turned out, 18% EDTA gel lubricated the canal walls rather difficult than the water solution of the same concentration. This tendency was spread to all thirds of the experimental teeth, while in the apical thirds dentinal tubules were often completely occluded.

The rate and quality of smear layer removal in study and control groups are given in the Table.

Conclusion. Having based on our study the following conclusions can be made:

1. During instrumentation of tooth root canal, dentine surface from coronary third to the apex is covered with a thick smear layer, blocking the openings of dentinal tubules.
2. Water solution and/or gel of 18% ethylenediaminetetraacetic acid provide removal and/or modification of the smear layer.
3. 18% EDTA water solution provides more effective removal of smear layer formed on the root-canal surface as compared to the same compound of gel-type.

4. More effective removal of smear layer from dentine surface can be provided in the coronary third of the canal then in the middle and finally in the apical third by using the chelating agents.

REFERENCES

1. Branstrom M., Johnson G. The effects of various conditioners and cleaning agents on prepared dentin surfaces: A SEM investigation // J. Prosthet Dent 1974; 31; 422-430.
2. Boutsioukis Ch., Lucas W.M. Syringe Irrigation: Blending Endodontics and Fluid Dynamics – Springer International Publishing Switzerland 2015; #3; 45-51.
3. Cullen J.K., Wealleans J.A., Kirkpatrick T.C., Yaccino J.M. The effect of 8.25% Sodium Hypochlorite on dental pulp dissolution and dentin flexural strength and modulus // J. Endod. 2015; v.6; 620-624.
4. Diamond A., Carrel R. The Smear Layer: a review of restorative progress” //Journal of Pedodontics v.8; 1984; #3; 219-226.

5. Erickson R. L. Surface interactions of dentin adhesive materials // Operative Dentistry vs; 1992; 81-94.
6. Haapasalo M., Shen Y., Wang Z., Goo Y. Irrigation in endodontics // Br. Dent J. 2014; v.6; 299-303.
7. S.M. Hashemina; Reza Bivang, Mahboobe Feizianfard, M. Nasouri. A Comparative Study of the removal of Smear Layer by two Endodontic Irrigants and ND: yas laser (SEM) Study International Scholarly Research Notices (ISRN Dentistry), 2012.
8. Kruskal-Wallis test – Statistics Solutions. <https://www.statisticssolutions.com>
9. Mader CL., Baumgartner JC., Paters DD. Scanning electron Microscopic investigation of the smeared layer on the root canal walls // J. Endod 1984; 10; 477-483.
10. McComb D., Smith DC. A preliminary scanning electron microscopic study of root canals after endodontic procedures // J. Endod 1975; 7; 238-242.
11. Michelich V.J., Schuster G.S., Pashley D.H. Bacterial penetration of human dentin in vitro // J. Dent Res. 1980, 59; 8; 1398-1403.
12. Molina B., Glikman G., Vandvangi P., Khakpous M. Evaluation of Root Canal Debridement of Human Molars Using the Gentle Wave System // J. Endod. 2015; v.41; 1701-1705.
13. Olgart L., Branstrom M., Johnson G. Invasion of bacteria into dentinal tubules: Experiments in vivo and in vitro // Acta Odontologica Scandinavica 1974; 32; 61-70.
14. Pashley DH. Smear Layer: Physiological Considerations // Operative Dent Suppl 1984; 3:13-29.
15. Pashley DH., Michelich V., Kehl T. Dentin Permeability: effects of smear layer removal // J. Prostet Dent 1981; 46; 531-537.
16. Saleh IM., Ruyter IE., Haapasalo M., Orstavik D. Bacterial penetration along different root canal filling materials in the presence or absence of Smear layer // Int Endod. J 2008; 41; 32-40.
17. Solomon M., Paque F., Kaya S., Adiguzel O., Krif A., Yigit-Ozer S. Self Adjusting files in Retreatment: A High-resolution Micro-Computed Tomography Study // JOE; v.38; #9; 1283-1287.
18. Torabinajed M., Khademi A.A., Badagoli J. et al. A new solution for the removal of the smear layer // J. Endod. 2003; 29; 170-175.
19. B. Van Meerbeek et al. Factors effecting adhesion to mineralized tissue // Operative Dentistry 1992; #5; 111-124.
20. Violich DR, Chandler NP. The smear layer in endodontics – a review // International Endodontic Journal 2010; 43: 2–15.

SUMMARY

EFFICIENCY OF CHELATING IRRIGATION AGENTS FOR REMOVING A LUBRICATED DENTIN LAYER OF ROOT CANAL

Vadachkoria O., Mamaladze M., Jalabadze N., Chumburidze T., Chipashvili N.

Dental Clinic ZIP (Zahnarzt in Pasing), Munich, Germany; Tbilisi State Medical University; Center for Structure Researches of Georgian Technical University; Dental Clinic, Training and Research Center – UniDent, Tbilisi, Georgia

The study is aimed at investigating the smear layer, formed on the walls of dental root canals as a result of endodontic treatment, by using scanning electron microscope (SEM) and determining its removal and/or modification quality after applying water solution of 18% ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and gel.

50 extracted teeth preliminary prepared using Step-Back technique has been studied. Experimental teeth were randomly divided into the following 3 groups: control group (20 teeth), study group I (15 teeth) and study group II (15 teeth), respectively, irrigated by water solution of 18% ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). SEM examination was carried out for 3 different areas of preliminary prepared separated dental roots: coronal, middle and apical portions. The entire study was based on the analysis of 900 electron microscope photo-images. SEM study revealed formation of the thick smear layer on the surface of root canal dentin, practically covering the openings of canal tubules. Both the water solution and/or gel of 18% ethylenediaminetetraacetic acid provided partial or complete removal of the mentioned smear layer; among them, EDTA 18% water solution appeared to be more effective for coronal and middle thirds of dental root ($P < 0.05$). Removal of the smear layer from root canals by using the chelating agents was less effective in the apical third. Having studied these areas, the portions covered with the smear layer and blocked dentinal tubules on canal surfaces were revealed.

Keywords: ethylenediaminetetraacetic acid, scanning electron microscope.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЕЛАТНЫХ ИРРИГАЦИОННЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ СМАЗАННОГО СЛОЯ ДЕНТИНА КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ

Вадачкориа О.З., Мамаладзе М.Т., Джалабадзе Н.В., Чумбуридзе Т.Э., Чипашвили Н.Ш.

Стоматологическая клиника ZIP (стоматология на Пасинг), Мюнхен, Германия; Тбилисский государственный медицинский университет; Центр структурных исследований Грузинского технического университета; Стоматологическая клиника и научно-практический центр «Уни-Дент», Тбилиси, Грузия

Статья посвящена изучению сформированного в процессе эндодонтического лечения смазанного слоя корневого дентина после обработки 18% этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в виде геля и раствора.

Для проведения сканирования электронным микроскопом JSM-6510LV (Япония) подобраны 50 человеческих, одно-корневых зубов, предварительно препарированных техникой Step-Back. Зубы рандомизованно разделены на 3 группы: контрольная ($n=20$), без применения хелатных агентов, I опытная ($n=15$), в процессе препарирования применен гель 18% ЭДТА и II опытная группа ($n=15$), ирригация корневых каналов проведена 18% раствором ЭДТА. Сканирующему электронно-микроскопическому исследованию подверглись 3 участка препарированных корней: коронарный, средний и апикальный. Проанализировано 900 электронно-микроскопических фотоизображений.

В результате проведенного исследования выявлено формирование толстого смазанного слоя по всей длине стенок корневых каналов после их препарирования. Смазанный слой покрывал апертуры дентинных канальцев. ЭДТА гель, также как и раствор, успешно чистил дентинную поверхность каналов. Во II опытной группе выявлены наилучшие результаты. Высокая степень удаления смазанного слоя в обоих опытных группах выявлена в коронарной и средней

трети каналов ($P<0.05$), а в апикальной части все ещё наблюдались участки дентина, покрытые смазанным слоем, закрывавшим вход в дентинные каналы.

რეზიუმე

ხელაღწერილი საირიგაციო ხსნარების ეფექტურობა კბილის ფესვის არხების გაპოხილ შრეზე

ო.ვადაჭკორია, მ. მამალაძე, ნ.ჯალაბაძე, თ.ჭუმბურიძე, ნ.ჭიპაშვილი

სტომატოლოგიის კლინიკა ZIP (სტომატოლოგია პასინგზე), მიუნჰენი, გერმანია; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის სტრუქტურული კვლევების ცენტრი; სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო-კვლევითი ცენტრი «უნიდენტო», თბილისი, საქართველო

სამეცნიერო კვლევა ეძღვნება ენდოდონტიური მკურნალობის პროცესში კბილის ფესვის არხების კედლებზე წარმოქმნილი გაპოხილი შრის შესწავლას მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით და მისი მოცილებისა და/ან მოდიფიკაციის ხარისხის დადგენას ეთილენდიამინტეტრაამარმჟავას (ედტა) 18% წყალხსნარის და გელის გამოყენებისას.

ჩატარდა ადამიანის ექსტრაგირებული 50 კბილის SEM (მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპი JSM-6510LV – იაპონია) კვლევა. კბილები წინასწარ დამუშავდა Step-Back ტექნიკით, რანდომულად დაიყო 3 ჯგუფად: საკონტროლო ($n=20$), I საკვლევი ჯგუფი ($n=15$), რომელთა დამუშავება განხორციელდა ედტა-ს 18% გელით; II საკვლევი ჯგუფი ($n=15$), რომელთა ირიგაცია ჩატარდა ედტა-ს 18% წყალხსნარით. SEM კვლევების შედეგად კბილების წინასწარ მომზადებული და სეპარირებული ფესვების 3 უბანი: კორონარული, შუა და აპიკალური. კვლევისას ჩატარდა 900 ელექტრონულ-მიკროსკოპული ფოტოგამსახულების ანალიზი.

კბილების SEM კვლევაში გამოავლინა გაპოხილი შრის სქელი ფენის ფორმირება არხის დენტინის ზედაპირზე, რაც ფაქტობრივად ფარავდა არხის შესახვევლებს. ეთილენდიამინტეტრაამარმჟავას გელიც და წყალ-ხსნარიც ამ შრის ნაწილობრივ და/ან სრულ მოცილებას ახდენდა, მათ შორის ედტა-ს 18% წყალხსნარი უფრო ეფექტური აღმოჩნდა ფესვების კორონარულ და შუა მესამედებში ($P<0.05$). ჰელატური აგენტებით არხების დამუშავებისას გაპოხილი შრის მოცილება უფრო ნაკლები ეფექტურობით ხდება აპიკალურ მესამედში. ამ უბნების შესწავლისას არხის კედლების ზედაპირზე გამოვლინდა გაპოხილი შრით დაფარული უბნები და დენტინის დაბლოკილი მილაკები.

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ СТИРАНИЕМ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

¹Орджоникидзе З.Р., ¹Орджоникидзе Р.З., ²Арутюнов А.С., ³Брутян Л.А., ³Ахмедов Г.Дж., ³Арутюнов С.Д.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Распространенность повышенной стираемости зубов (ПСЗ) в разных странах составляет 3-100% [1,4,7,19,21].

Заболевание приводит к изменениям в зубных и пародонтальных тканях, нарушению функций жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Наряду с этим, морфологические и эстетические изменения значительно снижают качество жизни (КЖ) пациентов [13].

Трудности диагностики, лечения и комплексной реабилитации этой категории пациентов обусловлены разнообразием и полиморфизмом клинических и морфологических проявлений заболевания [3,5,6,10].

Клиническому осмотру полости рта отводится решающая роль при постановке диагноза, выборе врачебной тактики лечения и мониторинге его исходов [11]. Врачи-стоматологи не располагают протоколом диагностики и прогнозирования убыли твердых тканей зубов [9], учитывающим артикуляцию нижней челюсти, траектории которой формируют рельеф окклюзионной поверхности зубных рядов, их взаимоотношения, функцию зубочелюстного аппарата. Наряду с этим, для таких

пациентов важен психоэмоциональный фон, являющийся этиопатогенетической составляющей возникновения ПСЗ [18,20]. Игнорирование этих фактов ведет к развитию мышечно-суставной дисфункции, особенно, у лиц пожилого и старческого возраста, адаптационно-компенсаторные возможности организма которых резко ограничены [8].

Положение окклюзионной плоскости (ОсР) является основным ориентиром для анализа морфометрических характеристик лицевого отдела черепа и реконструкции зубных рядов при конструировании протезов [14,15]. Важно определить индивидуальные особенности уровня расположения, направления и наклона ОсР [16,17]. Эти сведения позволяют построить оптимальную протетическую плоскость в соответствии с особенностями клинической картины заболевания. Таким образом, лечение пациентов с ПСЗ является трудновыполнимой задачей и связано с врачебными ошибками и погрешностями на этапе диагностики заболевания, что диктует необходимость дальнейших исследований этой проблематики.

Целью исследования явилось создание диагностического ресурса и алгоритма комплексного лечения пациентов с повышенной стираемостью зубов, включающих дефиницию психоэмоционального статуса и морфофункциональные характеристики, посредством объективных клинико-инструментальных и аппаратно-функциональных методов.

Материал и методы. В исследование включено 24 пациента (14 женщин и 10 мужчин в возрасте 18–65 лет) с декомпенсированной, I и II степени глубины поражения, горизонтальной и смешанной формы, генерализованной ПСЗ - I (основная) группа. II группу (контроль) составили 20 лиц в возрасте 20–22 года (8 мужчин и 12 женщины) с интактными коронками естественных зубов, нейтральным (ортогнатическими прямым) прикусом, без признаков мышечно-суставной патологии. Всем обследуемым проводили клинико-инструментальные и аппаратно-функциональные исследования, определяли оптимальные значения уровня расположения, направления и наклона ОсР по разработанной нами методике для апробации полученных результатов в клинике [17].

Диагностический ресурс обследования был направлен на выявление этиологических и патогенетических аспектов заболевания.

В стоматологической клинике осуществлялась психодиагностика с использованием специальных опросников «Интегративный тест тревожности», «Опросник определения уровня невротизации» и разработанного нами опросника «Диагностика психоэмоционального состояния пациентов с ПСЗ», включающего экспресс-опросник «Психоэмоциональный статус».

Стоматологический статус пациента регистрировали портретными и внутриротовыми фотографиями, отражающими привычную окклюзию справа и слева, окклюзионную поверхность зубных рядов верхней и нижней челюстей с контрастером для визуализации стирания режущих краев зубов, сколов, клиновидных дефектов; изготавливали оттиски и окклюзионные регистраты; осуществляли цефалостатический анализ телерентгенограммы головы в боковой проекции.

Клинико-инструментальные исследования включали изучение диагностических гипсовых моделей челюстей в артикуляторе Reference SL ("Gamma Dental", Austria), электроаксиографические исследования (ЭАГ) — с помощью прибора Cadiax Compact, лицевой дуги и программного обеспечения Gamma Dental Software (фирма "Gamma Dental" GmbH). Электроокклюзиографию (ЭОГ) проводили при смыкании челюстей в привычной окклюзии. Полученные данные анализировали с помощью предложенной нами комплексной методики окклюзиографии, включающей: регистрацию фасеток стирания артикуляционной бумагой и окклюзионной фольгой, исследование аппаратом T-Scan III (Tekscan, США) силу контакта, процент его участия в общей окклюзии, баланс окклюзии, мониторинг исследуемой и воспроизводимой окклюзии и разработанный нами клинико-цифровой метод определения площади фасеток стирания. При диагностике психоэмоционального состояния анализировали различия в выраженности личностной и ситуативной тревожности, уровень невротозации в основной и контрольной группах. Исследовали корреляцию этих показателей с данными о наличии бруксизма, мышечно-суставной дисфункции и миалгии в краниомандибулярной области.

ЭАГ исследования проведены по методике R. Slavichek [12], включающей пробы: открывание/закрывание рта, протрузия и медиотрузия вправо и влево. Изучали траектории и

симметричность движений головок нижней челюсти справа и слева, расхождение по шарнирной оси, скорость перемещения и расстояние между началом и концом движения, углы положения ОсР по сагиттали и трансверсали.

Для обработки результатов исследования использованы коэффициенты корреляции Пирсона (r), ранговой корреляции Спирмена (ρ), кластерного анализа (информационный критерий Акаике - AIC, Log-правдоподобия, метод К-средних, U-критерий Манна-Уитни (U-test), Q-критерий Розенбаума, критерий соответствия «хи-квадрат» (χ^2), вычислялись показатели и их ошибки репрезентативности, коэффициент взаимной сопряженности Пирсона (C) для определения тесноты связи между качественными признаками. Оценка достоверности результатов проводилась по достоверной вероятности $P \geq 0,95$ и $p \leq 0,05$. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Exel, Statistica 10.0, IBM SPSS 11.

Результаты и их обсуждение. По всем параметрам личностной и ситуативной тревожности показатели у пациентов I группы были выше, чем во II группе. Особенно высокие показатели фобии выявлены в основной группе (7,32 при SD (стандартном отклонении) 1,3), в то время как в контрольной группе они почти в 2 раза ниже (3,8 при SD 2,2). Следом идут показатели эмоционального дискомфорта личностной тревожности (7,37 при SD — 1,38 и 4,8 при SD — 1,79 соответственно), что отражает наличие эмоциональной напряженности, неудовлетворенность жизненной ситуацией, неуверенность в себе, осознание собственной бесполезности.

Показатели астенического компонента личностной тревожности у пациентов I группы также существенно выше, чем во II группе (7,37, при SD 1,29 и 4,8 при SD 1,48 соответственно), что свидетельствует об усталости, расстройствах сна, быстрой утомляемости. По показателю вероятности невротизации статистически значимых различий не выявлено (I группа – 2,36, SD 1,64; II группа – 3,00, SD – 2,74, Манна-Уитни U test – 1,00).

Результаты исследования личностной тревожности по методике «Интегративный тест тревожности», а также степени невротизации подвергнуты двухэтапному кластерному анализу (AIC, Log-правдоподобия) [2]. По результатам анализа получена модель, включающая 2 кластера. Силуэтная мера связанности и разделения кластеров составила 0,5, что указывает на достаточный уровень надежности кластеризации данных. В соответствии с этим I группа разделена на 2 подгруппы: Ia – пациенты с высоким уровнем личностной тревожности высокой значительной невротизации (n=9), IIa – пациенты со средним уровнем личностной тревожности и низкой вероятностью невротизации (n=10). Используя кластерный анализ (метод К-средних) сравнили общие показатели тревожности, наличия и отсутствия невротизации в подгруппах. Общий показатель тревожности превалировал у пациентов Ia подгруппы и составил 8,56 при SD-0,53 против 6,3 при SD0,95. Далее более подробно проанализированы показатели личностной тревожности в подгруппах. По всем параметрам они были выше в Ia подгруппе. По результатам исследования установлено, что чем выше уровень невротизации, тем чаще встречаются расстройства, связанные с мышечно-суставной дисфункцией. Наряду с этим наблюдались достоверные корреляции между проблемами со стороны височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и общим показателем тревожности,

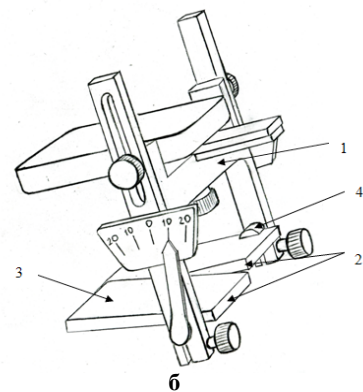
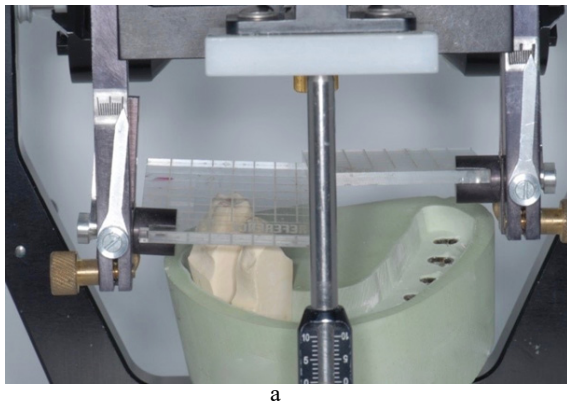


Рис. 1. Модернизированный окклюзионный столик: а) определение наклона ОП в трансверсальном направлении с помощью усовершенствованного столика в регулируемом артикуляторе, б) схема: 1 - окклюзионный столик, 2 - прозрачные пластины, 3 - измерительная сетка, 4 - фиксирующий цилиндр, удерживающий измерительную шкалу трансверсали

эмоциональным дискомфортом, астеническим компонентом, между проблемами со стороны кранио-мандибулярных мышц и тревожной оценкой перспективы, фобическим компонентом, а также между степенью ПСЗ и астеническим компонентом.

На основе полученных данных нами разработан экспресс-опросник для оценки психоэмоционального состояния обследуемых, включающий 10 вопросов с вариантами ответов, что позволяет осуществить экспресс-диагностику и психологическую подготовку пациента [17].

По результатам клинического обследования установлено, что развитие бруксизма зависит от степени стираемости зубов ($\chi^2=7$ при $n'=2$, $p\leq 0,05$). Чем более выражена ПСЗ, тем чаще выявляются проблемы с ВНЧС ($\chi^2=20,45$ при $n'=2$, $p\leq 0,001$) – между признаками установлена прямая связь средней силы (коэффициент взаимной сопряженности Пирсона 0,46). ПСЗ связана с миалгией краниомандибулярных мышц ($\chi^2=10,7$ при $n'=2$, $p\leq 0,01$), между ними установлена прямая связь средней силы (коэффициент Пирсона 0,35). Определено, что наличие и выраженность ПСЗ, бруксизма и проблем с ВНЧС не зависят от пола и возраста ($p>0,05$). От возраста зависит миалгия в кранио-мандибулярной области ($\chi^2=11,6$ при $n'=5$, $p\leq 0,05$), между данными признаками имеется связь средней силы (коэффициент Пирсона 0,37).

В I группе при клиническом осмотре, коротком Гамбургском тесте и определении окклюзионного индекса из опросника первичной диагностики Center of Interdisciplinary Dentistry (CID) [12] выявлен бруксизм в 76±4,9% случаев, проблемы с ВНЧС - 52±5,7%, миалгия - 40±5,6%. По Гамбургскому тесту лишь в 36% случаев выявлена и клинически подтверждена одна жалоба, в то время как у 40% пациентов – 2 жалобы, у 17,3% - 3. Только в 6,7% случаев жалобы на боли в области жевательных мышц и ВНЧС отсутствовали, в анамнезе не отмечались указания на бруксизм. Начальная (I) степень ПСЗ выявлена у 9 (37,3±5,6%) больных, средняя (II) также у 9 (37,3±5,6%), а выраженная (III) у 6 (25,3±5,02%). Таким образом, у 24 (93,3%) пациентов выявлена мышечно-суставная дисфункция.

В ходе анализа гипсовых моделей в артикуляторе Reference SL выявили неравномерность стирания зубов, асимметричность правой и левой сторон ОсР зубного ряда нижней челюсти в основной группе. Мы определили уровень расположения, направление и наклон ОсР справа и слева у пациентов основной группы в возрасте 20–50 лет с

ПСЗ различной степени выраженности и у лиц контрольной группы. Им всем изготовлены гипсовые модели челюстей – неразборные верхней и разборные нижней. Гипсовые модели монтировали в артикулятор с помощью лицевой дуги и межокклюзионного регистрата в центральном соотношении.

Для решения задачи определения ОсР в трех плоскостях было усовершенствовано устройство (окклюзионный столик фирмы "Gamma", Австрия), ранее использовавшееся для определения уровня расположения и наклона ОсР только в сагиттальной проекции. Мы модернизировали столик, установив дополнительную шкалу, что позволило проводить измерения ОсР по трансверсали. Такой столик закрепляется в межрамочное пространство полностью регулируемого артикулятора Reference SL. Имитатор ОсР выполнен из двух плексигласовых прозрачных пластин, нефиксированных между собой, с нанесенной измерительной сеткой и двумя крепежными элементами, состоящими из крестообразной втулки и фиксирующего цилиндра, обеспечивающего ее перемещение в вертикальном направлении, тем самым позволяя осуществлять наклон ОсР в трансверсальном направлении и регистрировать параметры на измерительной шкале. С помощью этого столика можно определять положение ОсР в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, ее отношение как к правой, так и левой сторонам зубной дуги и выполнять построение искусственных зубных рядов с учетом морфологических особенностей положения ОсР [17] (рис. 1).

Функциональные возможности столика после монтажа в артикулятор позволяют определить уровень расположения и направление ОП по вертикали и сагиттали, а также и наклон по трансверсали. Шкала измерения по трансверсали изготовлена в диапазоне 0 - 50 с шагом в 10, а по сагиттали — в диапазоне 0 - 200 с шагом в 10.

Результаты анализа наклона ОсР с использованием модернизированного столика позволили установить, что у всех обследованных контрольной группы величины положения ОсР по сагиттали почти совпадают, т.е. наблюдается симметрия. По трансверсали отмечается общая тенденция к симметрии двух сторон. В контрольной группе наклоны ОсР справа и слева по трансверсали асимметричны: у 80% ОсР наклонена медиально, у 15% – латерально, а у 5% – угол наклона равен нулю (ОсР параллельна нижней раме артикулятора, нулевому отсчету).

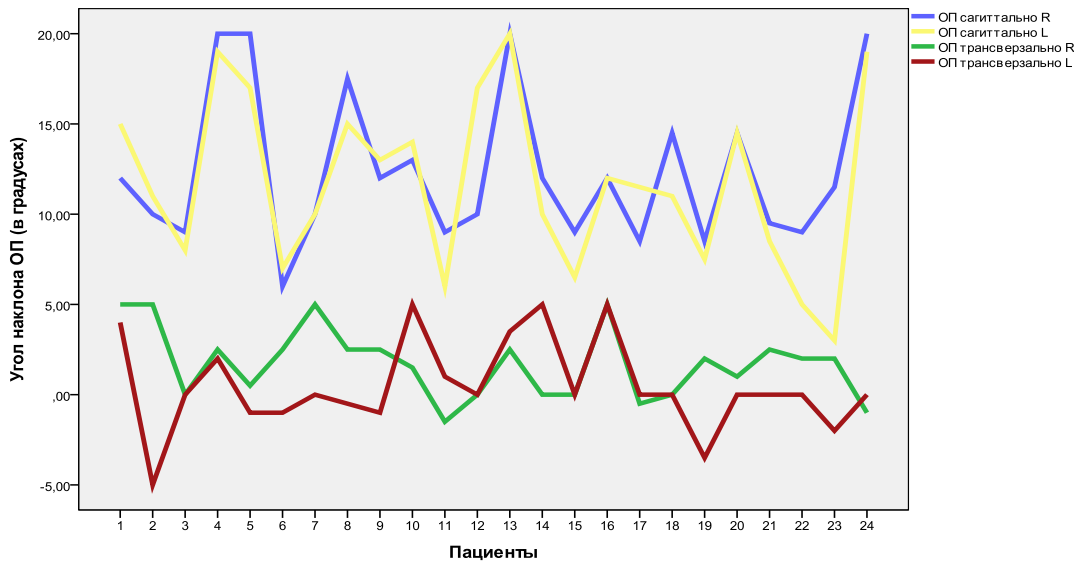


Рис. 2. Наклон окклюзионной плоскости у каждого пациента основной группы с ПСЗ (правая R и левая L стороны)

Таблица 1. Корреляция парных выборок в контрольной и основной группах

Параметры окклюзионной плоскости Корреляция		Контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=24)	
		Значения	Корреляция	Значения	Корреляция
Пара 1	Сагиттально_R Сагиттально_L	,902	,000	,791	,000
Пара 2	Трансверсально_R Трансверсально_L	,175	,460	,021	,923
Пара 3	Сагиттально_R Трансверсально_R	,590	,006	-,061	,777
Пара 4	Сагиттально_L Трансверсально_L	-,133	,576	,318	,130
Пара 5	Сагиттально_R Трансверсально_L	-,138	,562	,244	,251
Пара 6	Сагиттально_L Трансверсально_R	,679	,001	,039	,856

При сравнении угла наклона окклюзионных плоскостей у пациентов основной группы по сагиттали и трансверсали видно, что в сагиттальной проекции эти величины имеют общую тенденцию, однако не совпадают, а по трансверсали достаточно сильно расходятся (рис. 2).

В контрольной группе выявлена прямая сильная корреляция между углами наклона ОсР по сагиттали справа и слева ($r=0,9$ $p<0,01$), что указывает на окклюзионную и суставную симметрию.

При анализе корреляций в основной группе наблюдали прямую сильную достоверную связь между углами наклона ОсР по сагиттали справа и слева ($r=0,79$). Все остальные связи статистически не значимы, что характерно для таких пациентов с утратой окклюзионных ориентиров (таблица 1).

Таким образом, измерения по трансверсали угла наклона ОсР в контрольной группе демонстрируют весьма сильную зависимость к углам наклона ОсР в сагиттальной проекции справа и слева и приняты нами за условную норму и служат контролем для корректной реконструкции этих параметров у пациентов с ПСЗ.

Расчет площади окклюзионных контактов различной интенсивности осуществляли с использованием компью-

терных окклюзиограмм аппарата T-Scan (Tekscan, США). Данные окон двухмерного фильма сохраняли в едином разрешении и дальнейшие измерения проводили с ними. Затем выключали все дополнительные параметры в программе T-Scan, чтобы остались только окклюзионные контакты, в таком виде сохранялись все графики, с последующим их воспроизведением в программе Adobe Photoshop (рис. 3).

Измеряли ширину в области основания и разветвления датчика аппарата T-Scan, которые всегда составляют 25 и 10 мм соответственно; выставляли виртуальным инструментом линейка ширину в области основания и разветвления 25 мм и 10 мм, соответственно. При помощи виртуальной линейки считали, сколько пикселей приходится на 10 мм длины, что составило 106 пикселей, следовательно, в 1 мм 10,6 пикселей, а в $1\text{мм}^2 = 112,36$ ($10,6 \times 10,6$).

При вычислении площадей окклюзионных контактов выделяли следующие цвета: фиолетовый, красный, оранжевый, желтый, зеленый (все оттенки зеленого цвета объединяли), бирюзовый, синий (все оттенки синего и голубого объединяли). Затем при помощи виртуального инструмента «волшебная палочка» выделяли определенный цвет, например, зеленый, «волшебная палочка» запоминала и в дальнейшем выделяла только его. Затем в гисто-

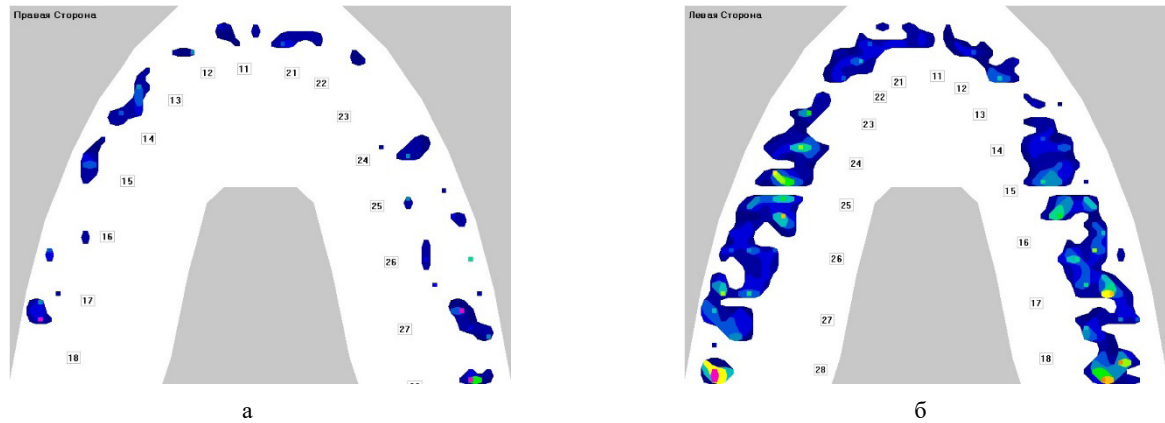


Рис. 3. Пример окклюзиограммы: а) в контрольной и б) в основной группе

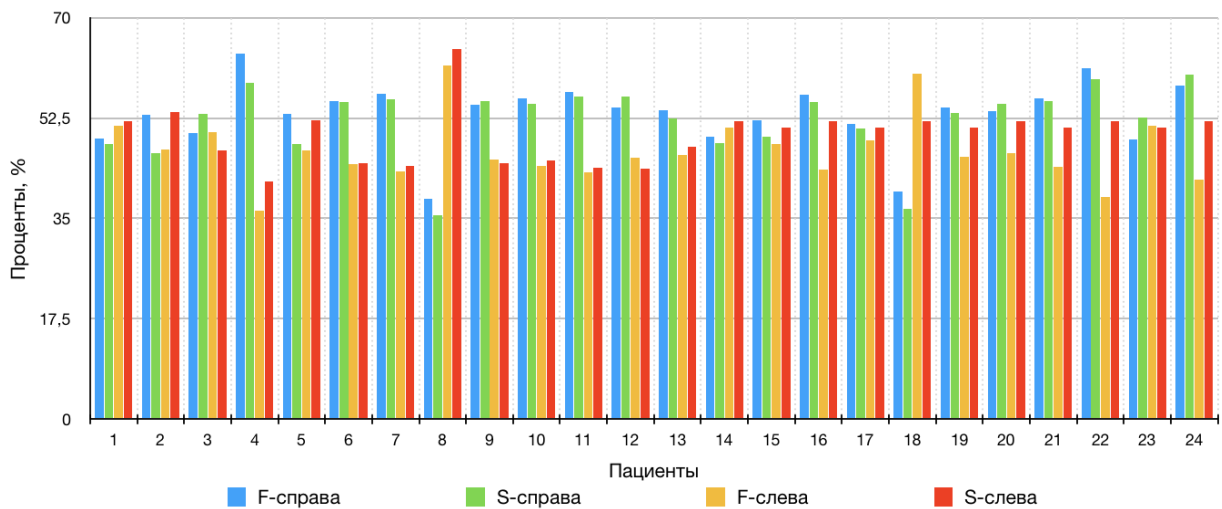


Рис. 4. Суммарная площадь и сила окклюзионных контактов в основной группе (n=24)

грамме определяли сколько пикселей заняли выделенные контакты.

Результаты цифрового анализа окклюзионных контактов в обеих группах. Для оценки результатов все окклюзионные контакты по интенсивности разделены на сильные, средние и слабые. Группу сильных контактов индексировали фиолетовым, красным и оранжевым цветами, соответствующими цветовой легенде интенсивности окклюзионных контактов аппарата T-Scan, группу средних контактов – желтым и зеленым, слабых – бирюзовым, голубым и синим. При вычислении площадей окклюзионных контактов каждого цвета отдельно подсчитывали площади контактов правой и левой сторон зубных рядов для учета привычной стороны жевания и особенностей окклюзии. Для этого при помощи виртуальной линейки и карандаша делили скриншоты пополам в области середины нижней части датчика. Для подсчета площадей сильных контактов суммировали ранее рассчитанные площади фиолетовых, красных и оранжевых участков. Площади средних и слабых по интенсивности контактов рассчитывали аналогично.

Установлено значительное превалирование всех групп контактов у пациентов основной группы в сравнении с контрольной, эта разница особенно видна при оценке слабых окклюзионных контактов, что закономерно, так как при стирании твердых тканей зубов окклюзионные контакты

из точечных становятся плоскостными. Заметно также превалирование площади контактов разной интенсивности на правой стороне.

У пациентов с ПСЗ различной степени выраженности суммарная площадь сильных окклюзионных контактов составила 3 мм² на правой и 1,06 мм² на левой стороне зубных рядов, а у лиц условной нормы – справа 0,4 мм² и слева 0,73 мм². Суммарная площадь средних по интенсивности окклюзионных контактов у пациентов с ПСЗ составила 5,93 мм² на правой и 4,15 мм² на левой стороне. В контрольной группе суммарная площадь средних по интенсивности окклюзионных контактов составила 3,17 мм² справа и 1,56 мм² слева. Суммарная площадь слабых контактов у пациентов основной группы составила 222,31 мм² на правой стороне и 206,11 мм² на левой. В контрольной группе суммарная площадь слабых контактов составила 103,63 мм² справа и 106,51 мм² слева (рис. 4).

У 19 пациентов основной группы превалировала суммарная площадь средних по интенсивности окклюзионных контактов на правой стороне зубного ряда. Минимальная площадь этих контактов составила 0,99 мм², а максимальная - 15,94 мм². Наибольшая суммарная площадь слабых контактов у пациентов с ПСЗ на одной из сторон зубных рядов составила 371,22 мм², а минимальная - 97,30 мм². Суммарные площади слабых окклюзионных контактов справа и слева зубного ряда были довольно близки по своим значениям.

При сравнении суммарной площади окклюзионных контактов в основной группе у пациентов с различной степенью ПСЗ установили, что наименьший показатель - в случаях с I степенью, наибольший - при III.

По данным, полученным посредством аппарата T-Scan III, проанализирована взаимосвязь между показателями суммарной площади окклюзионных контактов справа и слева и их силой (F). Для удобства сравнения единицы мм² переведены в проценты. Показатели суммарной площади и силы левых окклюзионных контактов у пациентов основной группы в процентном соотношении практически совпадают друг с другом, как и в случае с правыми контактами. В контрольной группе между показателями суммарной силы правых и левых контактов статистически достоверных различий не установлено ($p > 0,05$), как и между показателями общей суммарной площади контактов справа и слева.

С помощью Q-критерия Розенбаума определены статистически достоверные различия между суммарной площадью окклюзионных контактов в основной и контрольной группах. Выявлены достоверные различия ($p < 0,01$) при сравнении сильных контактов справа, средних контактов слева, слабых справа и слева. Однако не установлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$) при сравнении показателей суммарной площади сильных окклюзионных контактов слева и средних справа в группах сравнения.

Таким образом, суммарная площадь и сила окклюзионных контактов у пациентов основной группы существенно превалируют над таковыми в контрольной.

Выводы.

Разработанный экспресс-опросник, позволяет определить психоэмоциональное состояние пациентов с повышенным стиранием зубов, необходимость в их психологической подготовке и сопровождении при лечении.

Создан, апробирован и внедрен во врачебную практику опросник «Диагностика повышенного стирания зубов», позволяющий выявить индивидуальные факторы этиологии и патогенеза повышенного стирания зубов, определить психоэмоциональное состояние пациента, причинно-следственную связь с особенностями клинической картины, провести картирование врачом-стоматологом диагностического процесса, оценить потребность в дополнительных инструментально-аппаратных методах исследования, создать информационную базу для мониторинга заболевания.

С помощью модифицированного окклюзионного столика, определяющего уровень расположения, направления и наклона окклюзионной плоскости, в контрольной и основной группах установлены достоверные различия ($p \leq 0,001$) при их сравнении. Определенные параметры положения OcP могут быть приняты за условную норму для оптимального программирования окклюзии при конструировании зубных протезов на этапе стоматологического ортопедического лечения пациентов с ПСЗ.

Разработанная и предложенная комплексная методика окклюзиографии, включающая: анализ контактов на гипсовых моделях челюстей в полностью регулируемом артикуляторе Reference SL, который запрограммирован по данным электронной аксиографии, анализ уровня расположения, направления и наклона ОП с помощью усовершенствованного окклюзионного столика [17], вмонтированного в артикулятор Reference SL, анализ окклюзии в полости рта с помощью окклюзионной бумаги и фольги

на естественных зубах, цифровой регистрации окклюзии посредством аппарата T-Scan III, методика компьютеризированного расчета площадей контактов зубов позволяют определить истинное функциональное межзубное давление, осуществлять мониторинг убыли твердых тканей, что весьма значимо при выборе тактики стоматологического лечения, материала для реконструкции разрушенных зубов и создания конструкций протезов с помощью цифровых стоматологических технологий.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Ahmed S.N. Dental Erosion: The Unrecognized Epidemic. / S.N. Ahmed, T.E. Donovan, E.J. Swift // J. Esthet. Restor. Dent. -2015.- Vol. 27.- 3.- P. 119–121.
2. Akaike H. A new look at the statistical model identification /H. Akaike — IEEE Transactions on Automatic Control. — 1974. — V.19. — P.716-723.
3. Banerji S. Clinical management of pathological tooth wear in general dental practice / S. Banerji, SB Mehta // Br. Dent. J. - 2016. Vol. 220, № 4. - P. 209–210.
4. Bartlett DW. Prevalence of tooth wear on buccal and lingual surfaces and possible risk factors in young European adults / DW Bartlett, A. Lussi, NX West et al. // J. Dent. - 2013. -Vol. 41, № 11.- P. 1007–1013.
5. Carvalho T.S. Consensus report of the European Federation of Conservative Dentistry: erosive tooth wear-diagnosis and management / T.S. Carvalho, P. Colon, C. Ganss, M.C. Huysmans, A. Lussi, N. Schmalz, R.P. Shellis, A.B. Tveit, A. Wiegand // Clin. Oral Investig. - 2015. - Vol. 19, № 7 - P. 1557–1561.
6. Grippo J.O. Abfraction, abrasion, biocorrosion, and the enigma of noncarious cervical lesions: a 20-year perspective / J.O. Grippo, M. Sim-ring, T.A. Coleman // J. Esthet. Restor. Dent. - 2012. - Vol. 24. № 1. - P. 10–23.
7. Jaeggi T. Prevalence, incidence and distribution of erosion / T. Jaeggi, A. Lussi // Monogr. Oral Sci. - 2014.- Vol. 25.- P. 55–73.
8. Land MF. Survival rates of all-ceramic systems differ by clinical indication and fabrication method / M.F. Land, C.D. Hopp // J. Evid. Based. Dent. Pract. - 2010. - Vol. 10. № 1. - P. 37–38.
9. Lopez-Frias F.J. Clinical measurement of tooth wear: Tooth wear indices / F.J López-Frías, L. Castellanos-Cosano, J. Martín-González, JM Llamas-Carreras, JJ Segura-Egea // J. Clin. Exp. Dent. - 2012. - Vol. 4. № 1. - P. e48-53.
10. Lucas P.W., van Casteren A. The wear and tear of teeth. // Med. Princ. Pract. 2015. T. 24 Suppl. 1. C. 3–13.
11. Lussi A. Erosive tooth wear: a multifactorial condition of growing concern and increasing knowledge / A. Lussi, T.S. Carvalho // Monogr. Oral Sci. - 2014.- Vol. 25.- P. 1–15.
12. Slavicek R. Computerized axiography in TMD patients before and after therapy with 'function generating bites' / R. Slavicek, M.G. Piancino, L. Roberi, G. Frongia, M. Reverdito // J. Oral Rehabil. - 2008. - 35(2) -P. 88-94.
13. Wei Z. Prevalence and Indicators of Tooth Wear among Chinese Adults / Z. Wei, Y. Du, J. Zhang, B. Tai, M. Du, H. Jiang // PLoS One. -2016.- Vol. 11. № 9.- P. e0162181.
14. Арутюнов С.Д. Биомеханика зубочелюстной системы / С.Д. Арутюнов, М.М. Антоник, И.Ю. Лебедеенко, А.С. Арутюнов, Д.И. Грачев, А.Г. Степанов, С.С. Наумович // учеб. пособие. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Практическая медицина. 2018. – 112 с.
15. Арутюнов С.Д., Брутян Л.А., Адамян Р.А., Антоник М.М. Новая техника определения уровня расположения,

направления и наклона окклюзионной плоскости при повышенном стирании твердых тканей зубов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26037>

16. Арутюнов С.Д., Брутян Л.А., Антоник М.М., Щербаков В.В. Новая техника расчета площади фасеток стирания зубов. // Вестник Казахского национального медицинского университета. Научно-практический журнал. 2018. – №1. – С.530-533.

17. Арутюнов С.Д., Янушевич О.О., Антоник М.М., Арутюнов Д.С., Адамян Р.А., Брутян Л.А. Устройство для ортопедической реабилитации пациентов с патологией окклюзионных взаимоотношений зубных рядов и челюстей // Патент РФ на полезную модель №129383

18. Брутян Л.А., Сирота Н.А., Арутюнов С.Д. Личностная тревожность как психологический фактор развития повышенного стирания зубов. // Живая психология. — 2017. — Том 4. - №3. - 38460

19. Кравченко Д.О. Патологическая стираемость зубов. Актуальные аспекты / Д.О. Кравченко // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. - №3. - С. 39-42.

20. Трезубов, В.Н. Закономерность развития психосоматической природы дисфункции ВНЧС организма человека (диплом научного открытия № 386) / В.Н. Трезубов, Е.А. Булычева // Научные открытия 2013 (Сб. кратких научных открытий и науч. гипотез). – М.: Изд-во РАЕН, 2012. – С.16-17.

21. Фелькер, Е.В. Распространенность и локализация дефектов зубных рядов среди населения г. Курска / Е.В. Фелькер, Л.А. Ячменева, Е.И. Евдокимова // Международный журнал экспериментального образования. - 2015. - №. 5 (часть 1) - 42-43.

SUMMARY

CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF PATIENTS WITH INCREASED DENTAL HARD TISSUE ABRASION

¹Ordzhonikidze Z., ¹Ordzhonikidze R., ²Arutynov A., ³Brutyayn L., ³Ahmedov G., ³Arutynov S.

¹Tbilisi State Medical University; ²Federal State Institution Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation; ³Federal State Institution of High Education "The A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry", Ministry of Health of the Russian Federation, Russia

A special questionnaire for gathering information about the psycho-emotional status, pathogenetic factors and the clinical picture of dental hard tissues abrasion was developed, which allows to assess the severity of symptoms, the presence, severity and risks of disease progression in patients. The occlusal table was modified to determine the position of the occlusal plane in three mutually perpendicular planes, which is important for the full analysis of occlusion and optimization of the occlusal surface of dentures. The technique of computer calculation of the areas of occlusive contacts, registered with the help of clinical and digital control of occlusion of teeth, which contributes to the efficiency of dental rehabilitation measures, is developed.

Keywords: tooth wear, dental hard tissues abrasion, modification of occlusal tables.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ СТИРАНИЕМ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

¹Орджоникидзе З.Р., ¹Орджоникидзе Р.З., ²Арутюнов А.С., ³Брутян Л.А., ³Ахмедов Г.Дж., ³Арутюнов С.Д.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Разработан специальный опросник, информирующий о психоэмоциональном статусе, патогенетических факторах и клинической картине стирания твердых тканей зубов, позволяющий оценить у пациентов выраженность симптоматики, наличие, тяжесть и риски прогрессирования заболевания. Модифицирован окклюзионный столик позволяющий определить положение окклюзионной плоскости в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, что важно для полноценного анализа окклюзии и оптимизации окклюзионной поверхности зубных протезов. Разработана методика компьютерного расчета площадей окклюзионных контактов, зарегистрированных с помощью клинического и цифрового контроля окклюзии зубов, которая способствует повышению эффективности реабилитационных стоматологических мероприятий.

რეზიუმე

კბილების მაგარი ქსოვილების მომატებული ცვეთის მქონე პაციენტების კომპლექსური კლინიკურ-სოციალური დიაგნოსტიკა

¹ზ. ორჯონიკიძე, ¹რ. ორჯონიკიძე, ²ა. არუთინოვი, ³ლ. ბრუთიანი, ³გ. ახმედოვი, ³ს. არუთინოვი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო; ²სტომატოლოგიისა და ყბა-სახის ქირურგიის ცენტრალური სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, მოსკოვი; ³მოსკოვის ა.ევდოკიმოვის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

შემუშავებულია სპეციალური კითხვარი ინფორმაციის მიღებისათვის კბილების მაგარი ქსოვილების ცვეთის მქონე პირთა ფსიქოემოციური სტატუსის, ცვეთის პათოგენეზური ფაქტორების და კლინიკური სურათის შესახებ, რაც შესაძლებლობას ქმნის, განისაზღვრის ამ პაციენტებში დაავადების სიმპტომების

გამოხატვის ხარისხი, დაავადების პროგრესირების არსებობა, სიმძიმე და რისკები. მოდიფიცირებულია ოკლუზიური მაგიდა, რომელიც იძლევა ოკლუზიური სიბრტყის მდგომარეობის განსაზღვრის საშუალებას სამ ურთიერთპერპენდიკულარულ სიბრტყეში; ეს კი მნიშვნელოვანია ოკლუზიის სრულფასოვანი ანალიზისა და კბილის პროთეზების ოკლუზიური ზედა-

პირის ოპტიმიზებისათვის. შემუშავებულია კბილების ოკლუზიის კლინიკური და ციფრული კონტროლის საშუალებით რეგისტრირებული ოკლუზიური კონტაქტების ზედაპირის კომპიუტერული გამოთვლის მეთოდოლოგია, რომელიც ხელს უწყობს სარეაბილიტაციო სტომატოლოგიური ღონისძიებების ეფექტურობის ამაღლებას.

TEETH IMPACTION: CHALLENGES AND SOLUTIONS

Chipashvili N., Kublashvili T., Beshkenadze E.

Tbilisi State Medical University, Department of Orthodontics; Department of Odontology;
Dental Clinic and Training-Research Center «UniDent», Tbilisi, Georgia

Impacted teeth cause serious difficulties in tooth eruption and movement as well as esthetic and functional outcomes [1,3,6]. Proper treatment planning including good biomechanical control is essential in order to avoid side effects during traction and aligning of the impacted and teeth [2,5,7]. Tooth impaction is a frequent phenomenon, it is clinically common, involving 20% of the population. The majority of impacted teeth are third molars followed by maxillary canines and the mandibular premolars [3,4].

Impaction belongs to the tooth eruption anomaly, named, delayed period of physiological eruption [1,2]. The reasons of delayed tooth eruption can be of local and systematic nature. From local factors there might be distinguished:

1. Space deficiency in dental arch, tooth crowding (tighten position of teeth);
2. Delayed replacement of deciduous/milk teeth;
3. Supernumerary/supplemental teeth inhibiting tooth eruption;
4. Tooth ankylosis;
5. Tooth germ injuries/trauma;
6. Deformed root, so-called root dilacerations;
7. Presence of thickened mucosa;
8. Cyst, benign formations;

Factors of systemic nature include:

1. Endocrinopathies – hypothyroidism;
2. Premature babies may have approximately 18 months delay of tooth eruption;
3. Deficiency of vitamin D and Calcium;
4. Developmental anomalies: cleft palate, Gardner's syndrome (inherited disease characterized by multiple colorectal

polyps and various types of tumors in different parts of the body, supernumerary/supplemental teeth), osteoporosis (osteosclerosis), cerebral palsy (eruption failure of the milk and permanent teeth), hypopituitarism (growth hormone);

5. Deficiency - dwarfism, dental arches and alveolar processes are not developed [1,4,5].

According to the above mentioned, the aim of the study was investigation of statistics of impaction and semi-impaction in permanent dentition in the population of Georgia, revealing the correlation and feedback of expressed adentia and retention in different groups of teeth. Study was also aimed to determine any regularity in reduction of tooth number of the skeleto-dental system. To comply with this goal, 1000 panoramic images of patients, 12 to 35 of ages 651 women and 349 men have been examined.

The statistical processing of obtained materials was performed in SPSS version. Correlation analysis was made to reveal the correlation between impaction and adentia in different groups of teeth.

The results of the study showed that the most frequent is the third molar retention (wisdom tooth) - in 70% of cases. Retention is also common for the maxillary canine especially for 1.3 tooth – 58%, the second mandibular premolar – 26%, maxillary second molar – 12% and maxillary second premolar – 8%, respectively. The wisdom tooth impaction in the dental arch was revealed with the following interesting results: all four teeth or germs were observed in 894 clinical cases (89.4%). Among them, 677 teeth were retained (67.7%) - 321 teeth fully retained (32.1%) and 356 teeth semi-retained (35.6%). 193 retained maxillary teeth (19.3%) and 484 retained mandibular teeth (48.4%) appeared to be wisdom (Table 1).

Table 1. Statistics of impacted wisdom tooth

1000 ortho-pantomographic Images	Wisdom tooth germs and impaction				
	Four germs	Three germs	Two germs	One germ	Full adentia
	894	43	44	12	7
	Retained third molar				
	n= 677		Full impacted n= 321		Semi-impacted n= 356
	Upper Jaw (Maxilla) n=193		107		86
Lower Jaw (mandibule) n=484		214		270	

The correlation analysis of the study has shown certain regularity and ties between the teeth groups. Some interesting correlations are presented below:

The inverse proportionality and dependence of the maxillary third molars (1.8/2.8), primary adentia and impaction of maxillary canines (1.3/2.3) were observed (Diagramm 1). In particular, if the patient has adentia of 1.8/2.8 teeth, the less likely it is to observe 1.3/2.3 tooth impaction and on the contrary 1.3 tooth impaction is mostly revealed in patients with 1.8 tooth erupted or semi-retention ($r=0.87$).

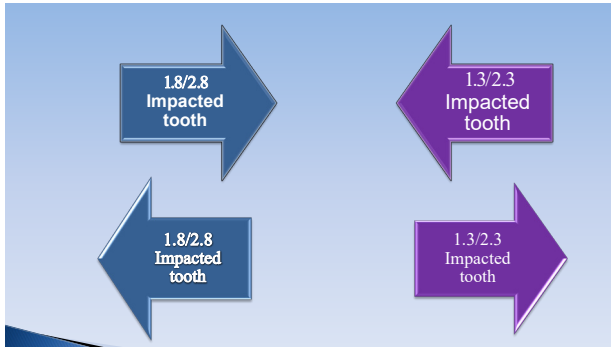


Diagramm 1. Correlation of impacted teeth

Positive correlation of impaction towards the both sexes has been found. Especially, in women, 3.5/4.5 teeth impaction was seen in 22% of cases (Diagramm 2).

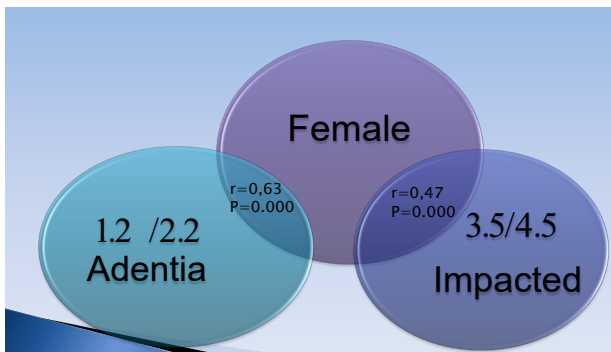


Diagramm 2. Gender correlation of impaction

In order to eliminate the problems related to the presence of retained teeth and provide proper treatment, above all, precise diagnosis is needed. Early diagnosis of retained teeth should be conducted on the base of clinical and X-ray examinations (ortho-pantomogram, three-dimensional (3D) X-ray computer tomography (CT))[4,6,7]. Computer tomography (CT) makes it possible to determine precise location of the retained tooth in skeleto-dental structures. If tooth retention is caused by space deficiency in dental arch, orthodontic treatment will help to create a space in dental arch.

In permanent occlusion, when the greater part of the tooth root is completely formed without any eruption potential, the tooth should be surgically exposed and orthodontically pulled with the special bracket back to the dental arch.

Case Report. Patient N.J. 14 year old boy, reported with the chief complaint of aesthetic concerns.

An anomaly of angle class III malocclusion complicated with severe maxillary and moderate mandibular crowding. The patient had palatal impaction of tooth #13; this tooth had no room in the dental arch. There was also a deep bite, upper frontal teeth were overlapping lowers (Overbite) by 40%, the sagittal space between frontal teeth (Overjet - 0 mm) (Fig. 1).

The results of Cephalometric analysis showed that the patient had Angle Class III of skeletal type, vertical growth of the skull, proclination and protrusion of maxillary incisors, retroclination and retrusion of mandibular incisors, nasolabial angle was obtuse and patient had prominent chin.

The treatment aim was improving of facial esthetics and achieving a functional occlusion. It was decided to create space for # 13 tooth and pull it back to the dental arch (Fig. 2 a,b,c).

The treatment was conducted using Roth .018 - slot braces/brackets, manufactured by the company Dentsply GAC. For enlargement of upper dental arch and providing vertical control 13mm orthopedic screw was used.

During the treatment teeth were leveled and aligned, dental arches were coordinated. A room for retained canine was created. Then #13 tooth was exposed surgically and "golden chain" attached to the exposed canine pulling it back to the dental arch (Fig. 3. a,b). At the same time occlusion was corrected and Angle Class I molar and canine relationship was achieved.



Fig. 1. Facial photos of the patient before treatment



Fig. 2. a,b,c - Pre treatment frontal and buccal photos of the dentition

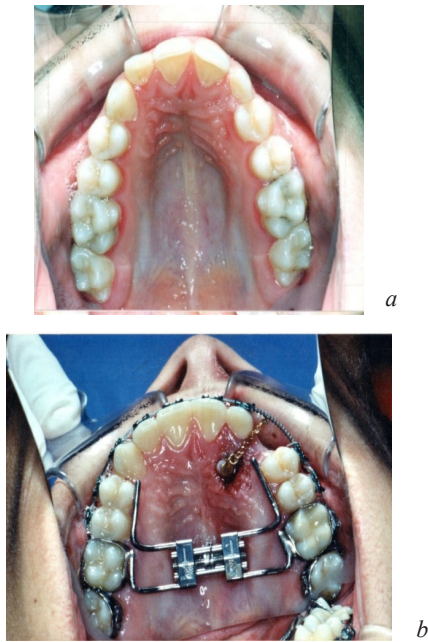


Fig. 3 a,b. Palatal photos of dentition before(a) and during treatment(b)

The final results were satisfactory for the patient as well as for us (Fig. 4.a,b,c). The patient was followed up at 1 month, 6 months and 1 year. After treatment, consequently, facial esthetics was notably improved.

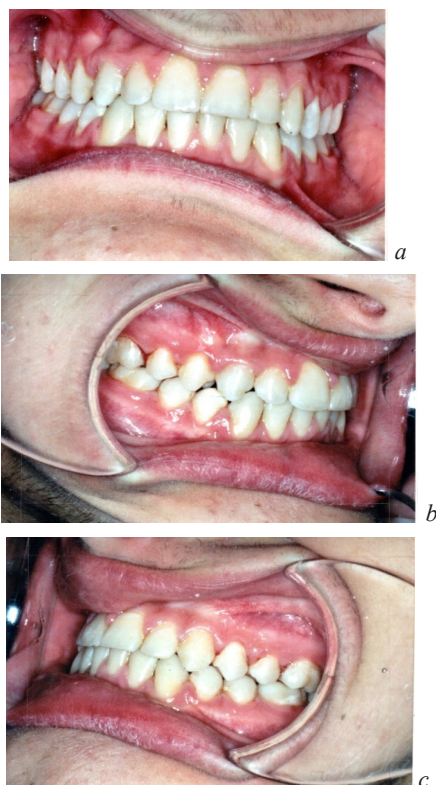


Fig. 4.a,b,c. Post treatment frontal and buccal photos of the dentition

The patient is on nighttime retention. Mandibular 3-3 bonded retainer was attached. On the upper jaw the patient is wearing removable Hawley retainer at night (Fig. 5 a,b,c).

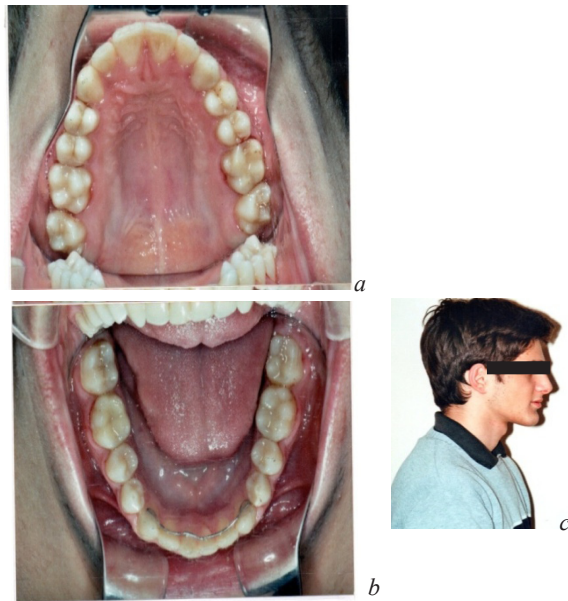


Fig. 5 a,b,c. Post treatment palatal and lingual photos of the dentition and profile

Case report 2. The patient, a 13-year-old girl, reported with the chief complaint of aesthetic concerns. Patient had Angle class I malocclusion with moderate maxillary and mandibular crowding (Fig. 6 a,b).



Fig. 6 a,b. Palatal and lingual photos of dentition before treatment

The patient had impacted #23 tooth, which was observed at the base of nasal cavity. The upper right deciduous canine was kept. Upper frontal teeth were overlapping lowers (Overbite) by 20%, the sagittal space between frontal teeth (Overjet) - 2 mm. Carious injury of #36 and #46 teeth was revealed (Fig. 7 a,b,c,d,e).

The results of Cephalometric analysis showed that the patient had Angle Class I of skeletal type, vertical growth of the skull, retroclination and retrusion of maxillary incisors.

The treatment was aiming at improving facial esthetics and achieving functional occlusion. It was decided to extract deciduous canine and to leave # 23 tooth in its position and its replacement by #24 tooth. The treatment was conducted for 24 months using Roth .018 - slot brackets, manufactured by the company Dentsply GAC. During the treatment teeth were leveled and aligned, dental arches were coordinated. After correction of malocclusion, on the left side- we got Angle Class I molar relationship and the right side was in functional Class II relationship (Fig. 8 a,b,c).



Fig. 7 a,b,c,d,e. Pre treatment front and buccal photos of the dentition and facial front and profile photos

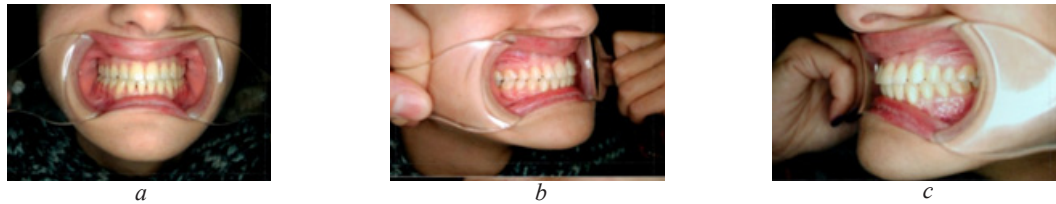


Fig. 8 a,b,c. Post treatment front and buccal photos of the dentition

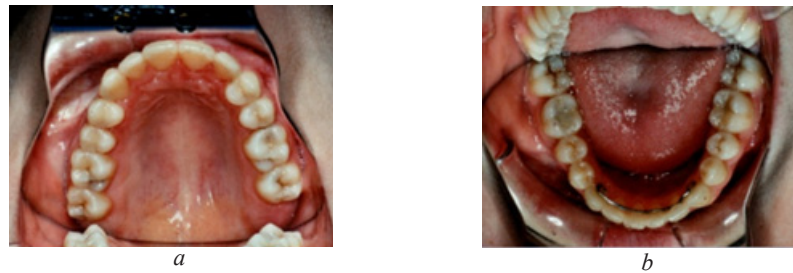


Fig. 9 a,b. Post treatment palatal and lingual photos of the dentition



Fig. 10 a,b,c,d,e,f. Pre treatment front and buccal photos of the dentition and panoramic x-ray

After treatment, proclination of the maxillary front teeth caused protrusion of upper lip, consequently, facial esthetics was notably improved.

The patient is on nighttime retention. Mandibular 3-3 bonded retainer was attached. On the upper jaw the patient is wearing removable Hawley retainer at night (Fig. 9 a,b).

Case report 3. The patient, 13-year-old girl applied with aesthetic complaints.

Patient had Angle class II subdivision left malocclusion complicated with moderate maxillary and severe mandibular tooth crowding. Patient had impacted # 45 tooth (Fig. 10 a,b,c,d,e,f).

Malocclusion was complicated with 60% overbite and 0-1mm overjet. Caries affected teeth - # 16, 26, 36, 46, 47.

The results of Cephalometric analysis showed that the patient

has Angle Class I of skeletal type, normal development of the skull, retroclination and retrusion of maxillary incisors.

The treatment aim was improving facial esthetics and achieving functional occlusion. It was decided to create space for #45 tooth and elongate dental arch.

The treatment was conducted for 19 months using Roth .018 - slot braces/brackets, manufactured by the company Dentsply GAC.

During the treatment leveling, aligning and coordination of teeth and dental arches were performed. After treatment Angle Class I molar and canine relationship was achieved.

After treatment, proclination of the maxillary anterior teeth caused protrusion of the lips, consequently, facial esthetics was notably improved (Fig. 11. a,b,c,d,e).

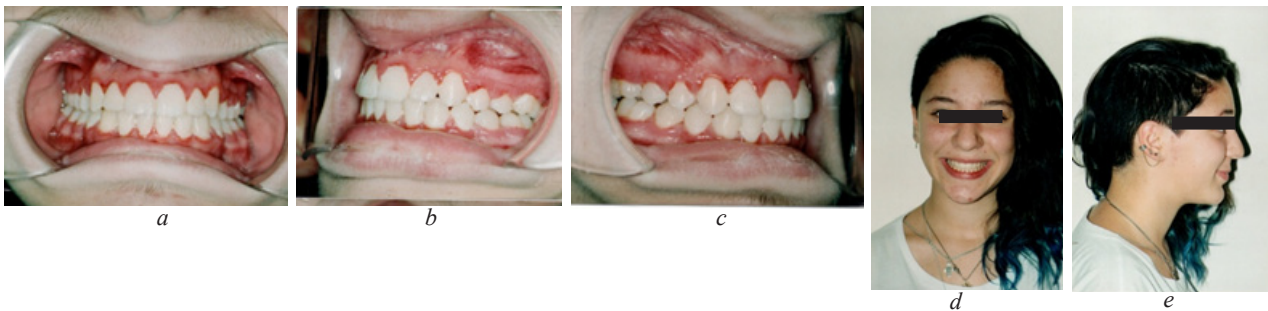


Fig. 11 a,b,c,d,e. Post treatment frontal and buccal photos of the dentition

The patient is on nighttime retention. Mandibular 3-3 bonded retainer was attached. On the upper jaw the patient is wearing removable Hawley retainer at night.

When tooth impaction is caused by presence of various inhibiting factors (super-numerary tooth, cementomas, thickened mucus and etc.), these formations should be removed surgically to ensure tooth eruption within the dental arch through orthodontic approach. In the rare cases retained tooth can be “ankylosed” and consequently, luxation of ankylosed tooth (surgical procedure) should be performed, if this manipulation is ineffective and orthodontic pulling fails, extraction is indicated.

In some cases, when patients refuse orthodontic and surgical interventions, it would be desirable to explain to them all complications and risks associated with the presence of impacted tooth (root resorption of the neighboring teeth, its degeneration into cyst or tumor formation); in such cases alternative treatment should be offered.

If the patient refuses to be treated orthodontically, esthetic improvement can be achieved with restorations.

Case Report 4. The patient, 20-year-old girl applied with aesthetic complaints.

The patient has impacted #23 tooth, the tooth is located between the roots of 22 and 24 teeth and the mentioned space and missed area are covered by a removable plate construction. The patient refused to be treated by orthodontic treatment (Fig. 12).



Fig. 12. Impacted #23 tooth

The aim of the treatment was to improve the facial esthetics by achieving functional occlusion.

It has been decided to create a space for # 23 tooth on dental arch, its reconstruction using Maryland Bridge and biomimetic restoration of front teeth.

The adhesive bridge is quite durable construction. Its main purpose is to restore cosmetic defects, however, it is also capable of performing a chewing function.

The restoration is a construction carried out using light-

cured material on fiberglass tape or dowel/splinter that are fixed on supporting/permanent teeth.

Aesthetic treatment was carried out by light-cured composite (Estet-X) manufactured by DENTSPLY.



Fig. 13. After treatment

After treatment, esthetics had been improved, teeth 13–23 restored (one visit), and the smile line and smile esthetics corrected (Fig. 13).

Impacted teeth are those that have not erupted during their normal time and remain in the jaws, surrounded completely or partially by hard or soft tissues[1,2]. An impacted tooth is one that is erupted, partially erupted, or unerupted and will not eventually assume a normal arch relationship with the other teeth and tissues. The authors in the present article utilised a combination of orthodontic and conservative techniques in treating the impacted teeth. So proper diagnosis and treatment planning is necessary before starting treatment. There were lots of strategies for dis-impaction. Orthodontists should choose the proper treatment plan to give the best esthetic and functional result and also shorten the treatment duration.

REFERENCES

1. Becker A, Chaushu S. Etiology of maxillary canine impaction: a review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015 Oct;148(4):557-67.
2. Hudson AP, Harris AM, Mohamed N. Early identification and management of mandibular canine ectopia. *SADJ.* 2011; 66(10):462-4, 466-7.
3. Kılıç N, Oktay H. Orthodontic Intervention to Impacted and Transposed Lower Canines. *Case Rep Dent.* 2017;2017:410
4. Litsas G. A review of early displaced maxillary canines: Etiology, diagnosis and interceptive treatment. *Open Dent J.* 2011;5:39–47.

5. Sajnani AK. Permanent maxillary canines - review of eruption pattern and local etiological factors leading to impaction. J Investig Clin Dent. 2015; 6(1):1-7.
6. Sajnani AK, King NM. The sequential hypothesis of impaction of maxillary canine - a hypothesis based on clinical and radiographic findings. J Craniomaxillofac Surg. 2012; 40(8); 375-85.
7. Uribe P, Ransjö M, Westerlund A. Clinical predictors of maxillary canine impaction: a novel approach using multivariate analysis. Eur J Orthod. 2017; 39(2):153-160.

SUMMARY

TEETH IMPACTION: CHALLENGES AND SOLUTIONS

Chipashvili N., Kublashvili T., Beshkenadze E.

Tbilisi State Medical University, Department of Orthodontics; Department of Odontology; Dental Clinic and Training-Research Center «UniDent», Tbilisi, Georgia

The aim of the study was investigation of statistics of impaction and semi-impaction in permanent dentition in the population of Georgia, revealing the correlation and feedback of expressed adentia and retention in different groups of teeth. Study was also aimed to determine any regularity in reduction of tooth number of the skeleto-dental system. To comply with this goal, 1000 panoramic images of patients, from 12 to 35 years of age 651 women and 349 men have been examined.

In our study cases 1 and 3 were similar. In both situations possible cause of impaction was dental crowding and space deficiency. Similarities were found in facial features as well.

Case 1 (N. J.) - NLA (nasolabial angle) was obtuse and patient had prominent chin. E-Line to lower lip was (-5) mm. Therefore tooth extraction could cause adverse esthetic outcome.

Case 2 (N.G.) – patient had class I dental and skeletal malocclusion and tendency towards vertical growth (Sn-GoGn- 34°, FMA- 31°). Maxillary right canine was horizontally impacted and was located close to the nasal cavity. Technically it was very difficult to expose canine surgically and put it orthodontically into the dental arch. Deciduous canine was extracted, space was closed and missing canine was substituted with first bicuspid. We ended treatment with right side in functional class II malocclusion and left side in class I molar and canine relationship.

Case 3 (N.S.) – Sn-GoGn angle was 28° and FMA -22° -patient had Low Mandibular Plane angle, square Gonial angle and tendency towards “horizontal facial growth”.

In both cases treatment was without tooth extraction. Spaces were created for retained teeth and facial esthetics was improved.

In some cases, the restorative approach can be considered as an alternative to orthodontic treatment. Improvement of facial aesthetics, taking into consideration individual cases and approaches, can be achieved by aesthetic restoration.

Despite the considerable number of cases reported in the literature, to find guideline of proper outcome of treatment therapy of abovementioned abnormalities is difficult. That's why, the aesthetic rehabilitation has been suggested, to depend upon the patient's desires, but at the same time, avoid treatment plans with aggressive management.

Keywords: tooth impaction, ortodontic treatment.

РЕЗЮМЕ

РЕТЕНЦИЯ ЗУБОВ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЕ

Чипашвили Н.Ш., Кублашвили Т.Г., Бешкенадзе Е.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии; департамент ортодонтии; Клиника стоматологии и учебно-исследовательский центр «Унидент», Тбилиси, Грузия

Восстановление и лечение поврежденных зубов имеет важное значение с точки зрения эстетики и функции. Клиницисты должны разработать план лечения с учетом наилучших интересов пациентов, которые также должны быть осведомлены о различных вариантах лечения. Если оценка и лечение пациента происходит должным образом, врачи-клиницисты могут снизить частоту эктопического прорезывания и ретенции зубов. В наших исследованиях случаи 1 и 3 были аналогичны. В обоих случаях возможной причиной ретенции являлись скученность зубов и отсутствие свободного пространства между зубами. Сходства также обнаружены и в чертах лица.

Случай 1 (Н.Дж.) - носогубный угол (NLA) - тупой, пациент с выдающимся подбородком. Е-линия до нижней губы (-5) мм, поэтому удаление зуба может привести к неблагоприятным эстетическим последствиям.

Случай 2 (Н.Г.) - пациент с дентальной и скелетной малокклюзией I класса, тенденция к вертикальному росту (Sn-GoGn-34°, FMA-31°). Технически очень трудно обнажить клык хирургическим путем и поместить его в арку зубной дуги. После экстракции временного (молочного) клыка пространство закрывали и отсутствующий клык заменяли первым премоляром. Закончили лечение с правой стороны малокклюзии II функционального класса и с левой стороны соотношения моляр - клык I класса.

Случай 3 (Н.С.) - Sn-GoGn угол - 28°, FMA -22° - пациент с плоским углом мандибулярной линии, квадратным углом нижней челюсти и тенденцией к «горизонтальному росту лица». В обоих случаях лечение проходило без экстракции зуба. Созданы пространства для ретинированных зубов и эстетика лица улучшена.

В некоторых случаях реставрацию можно рассматривать как альтернативу ортодонтическому лечению. Улучшение эстетики лица с учетом индивидуальных случаев и подходов может быть достигнуто путем эстетической реставрации. Несмотря на значительное количество случаев в литературе, найти гайдлайн для получения соответствующего результата лечения вышеуказанных аномалий весьма сложно, почему предложена эстетическая реабилитация с учетом потребностей пациента, избегая применения агрессивных методов лечения.

რეზიუმე

კბილთა რეტენცია: გამოწვევები და გადაჭრის გზები

ნ. ჭიპაშვილი, თ. კუბლაშვილი, ე. ბეშკენაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ორთოდონტიის დეპარტამენტი; ორთოდონტიის დეპარტამენტი; სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო კვლევითი ცენტრი «უნიდენტი», თბილისი, საქართველო

თანკბილვის ორთოდონტული მკურნალობა ძალზედ მნიშვნელოვანია სახის ესთეტიკის გაუმჯობესების

და პირის ღრუს სწორი ფუნციონირებისათვის. კლინიციისტი ვალდებულია პაციენტის ინტერესების გათვალისწინებით შეიმუშავოს მკურნალობის ოპტიმალური გეგმა და გააცნოს პაციენტს. დროული და სწორი დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის შემთხვევაში კლინიციისტი შეუძლიათ შეამცირონ კბილების ექტოპიური ამოჭრის, მათი რეტენციის სისშირე და შემდგომი გართულებები.

1 და 3 კლინიკურ შემთხვევათა მიზეზ-შედეგობრივი სურათი ერთმანეთის ანალოგიური იყო. ორივე შემთხვევაში რეტენციის სავარაუდო მიზეზი იყო კბილების მჭიდროდ დგომა და მათ შორის თავისუფალი სივრცის ნაკლებობა. დაფიქსირდა სახის ნაკვეთების მსგავსების სურათი.

პირველ შემთხვევა (ნ.ჯ.) - ბლავგი ნაზოლბიალური კუთხე (NLA), პაციენტს აღენიშნებოდა წინ წამოწეული ქვედა ყბა. E-ხაზი ქვედა ტუნის მიმართ (-5) მმ. აქედან გამომდინარე, კბილის ექსტრაქციას შესაძლებელია გამოეწვიოს უარყოფითი ესთეტიკური შედეგი.

მეორე კლინიკური შემთხვევის განხილვისას (ნ.გ.) პაციენტს აღენიშნებოდა ენგლეს I კლასის თანკბილვის ანომალია, ვერტიკალური ზრდის ტენდენციით (Sn-GoGn-34°, FMA-31°), ასევე ზედა ყბის ეშვის პორიზონტალური რეტენცია და მისი ლოკაცია ცხვირის ღრუსთან ახლოს. ტექნიკურად რთული განსახორციელებელი იყო ეშვის გაშიშვლება, ექსპოზიცია ქირურგიული გზით და შემდგომ ორთოდონტულად მისი რეპოზიცია კბილთა მწკრივში. ჩატარებული

ორთოდონტული მკურნალობის შედეგად მიღებულია მარჯვენა მოლარების ფუნქციური ენგლეს II კლასის შეთანასოვნება. მარცხენა მხარეს მიღწეულია მოლარებისა და ეშვების ენგლეს I კლასის ურთიერთლოკაციის აღდგენა.

მე-3 კლინიკური შემთხვევის განხილვისას (Sn-GoGn kuTxe - 28°, FMA -22°) პაციენტს აღენიშნებოდა “სახის პორიზონტალური ზრდის” ტენდენცია. მკურნალობა ჩატარდა კბილის ექსტრაქციის გარეშე. რეტენირებული კბილებისათვის შეიქმნა სივრცეები, განხორციელდა რეტენირებული კბილის კბილთა რკალში ჩაყენება, რის შედეგადაც გაუმჯობესდა სახის ესთეტიკა.

ზოგიერთ შემთხვევაში (კლინიკური შემთხვევა №4), კბილთა რესტავრაცია შეიძლება ჩაითვალოს ორთოდონტული მკურნალობის ალტერნატიულ მეთოდად. ინდივიდუალური შემთხვევებისა და მიდგომების გათვალისწინებით მხატვრული რესტავრაციისა და რეკონსტრუქციის მეშვეობით, შესაძლებელია სახის ესთეტიკური მაჩვენებლების გაუმჯობესება.

მიუხედავად იმისა, რომ ლიტერატურაში აღწერილია მრავალი კლინიკური შემთხვევა, ძალზე ძნელია მოიძიო ზემოაღნიშნული ანომალიების მკურნალობის კონკრეტული გაიდლაინები და სტანდარტული მკურნალობის მეთოდები. აქედან გამომდინარე, რეკომენდირებულია კომპლექსური ორთოდონტიული მკურნალობა პაციენტის სურვილის გათვალისწინებით, ინდივიდუალურად მისაღებ ნორმებში და იქნეს გავითვალისწინებული სახის ესთეტიკა და თანკბილვა.

AEROBIC MICROFLORA IN THE PATHOGENESIS OF MAXILLARY SINUSITIS AFTER THE TREATMENT OF CARIES COMPLICATIONS

¹Varzhapetian S., ²Makarenko O., ¹Sydoryako A., ³Baleha M., ⁴Bunyatyan Kh.

¹SE “Zaporizhia’s Medical academy Postgraduate Education of the Ministry Health of Ukraine”;

²I.I. Mechnikov National University of Odessa; ³Uzhhorods National Universitet;

⁴SE “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”

Paranasal sinus foreign are lately more and more frequent. The most commonly involved sinus is the maxillary sinus (75.0%) and most of these are introduced iatrogenic (60,0%) [17]. Most of the sinusitis are the result of periapical infection caused by caries or periodontal disease The role of bacteria in the initiation of pulpal and periapical inflammation has been well demonstrated. It is well known that microorganism colonizing in an oral environment can be conducive to pulpal and periapical pathosis. A periapical infection can occasionally reach the maxillary sinus causing stomatogenous sinusitis due to proximity of the upper posterior teeth [4].

Other causes of stomatogenous maxillary sinusitis are maxillary dental trauma, antral foreign bodies secondary to dental procedures (dental roots in traumatic extraction, dental materials, parts of broken instruments), oroantral fistula, placement of dental implants, sinus floor elevation procedures [6]. We proposed an etio-pathogenetic classification of the maxillary sinusitis, depending on the stomatogenic cause of the disease. Systematization will facilitate the process the in-depth study of individual forms of oral sinusitis. Stomatogenic maxillary sinus-

itis, which developed as a result of the spread of bacterial infection from periapical foci of previously treated teeth, was isolated as the group of infectious-allergic iatrogenic maxillary sinusitis of the stomatogenous genesis.

Purpose: studying the composition of the microbial flora and the state of the organism’s reactivity in the pathogenesis of the infectious-allergic form of iatrogenic maxillary sinusitis of a stomatogenous origin.

Material and methods. The study involved 17 patients (in the age of 40,5±12,7 in average) with iatrogenic group of stomatogenous maxillary sinusitis with severe clinical signs of exacerbation of inflammation in the maxillary sinus who had established a periapical infection of previously treated teeth in the sinus in the etiology of the disease [7]. All patients were hospitalized in the Department of Surgical Dentistry and Maxillo-facial Surgery of the Hospital of Emergency and Emergency Medical Care of Zaporozhye city.

In 8 (47,0%) patients the species composition of microflora in sinus, was identified. Since the microflora of the nasal cavity is considered “path-related” and has no etiologic significance,

while the causative agent of recurrent sinusitis is microflora isolated from the maxillary sinus, one of the conditions of this study was collection of clinical samples directly from the cavity of the maxillary sinus. Another condition was the absence of pus in the taken material. Material was taken from the walls of the maxillary sinuses during "maxillary sinusotomy" surgery using sterile swabs of standard transported tubes for seeding with Ames media. In all observed patients antibiotics were canceled 24 hours before the operation. To obtain information on quantitative composition of microorganisms in the sampled material the "swab-loop" seeding method was used. To isolate aerobic microbes the following was used: 5% blood agar, boiled blood agar ("chocolate agar"), Endo agar, Chistovich's medium. To identify fungi of genus *Candida* Sabouraud's medium with chloramphenicol was used. Cultivation was performed in incubator at 37°C under aerobic conditions by counting the colonies: after 24 and 48 hours of incubation – for aerobic microorganisms; in 72-120 hours – for genus *Candida*. Identification of isolated aerobic cultures and fungi was performed with the help of "Vitek 2-compact" ("bioMérieux", France). Antibiotic susceptibility of isolated microorganisms was determined with the use of bacteriological analyzer "Vitek 2-compact" ("bioMérieux", France).

In 9 (53,0%) patients the venous blood sampling was carried out in accordance with the guidelines of the Zaporozhye's Synevo laboratory (Belgium). An important condition for ensuring the quality of laboratory blood testing is taking the material on an empty stomach, in the morning (before 12:00). 12 hours before the study drinking alcohol, smoking, eating, physical activities were excluded, taking medication was excluded. The immunity indices were determined by the method of immunoenzymatic analysis and flow cytometry [5].

We used the Student-Fisher's exact two-tailed method to estimate the level of reliability of differences in the results obtained a confidence level of at least 95%, which is generally accepted for biological and medical research ($p < 0.05$); Differences in proportions between groups were tested by the χ^2 . The average arithmetic values and the error of the mean value were used.

Results and their discussion. The growth of microorganisms under aerobic conditions was noted in 100.0% of samples ($n=8$), 10 strains of microorganisms of the genus were sown: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, fungi of the genus *Candida*. The entire microbial landscape was represented by Gram-positive flora (Table 1).

From Table 1 it follows that with the infectious-allergic form of iatrogenic maxillary sinusitis was more often *St. aureus* (40.0%).

Monocultures of bacteria were found in 75.0% of patients. In the remaining 25.0%, associations from two strains of microorganisms were sown. In the first case, the aerobic association was *Streptococcus pneumoniae* (10^5 cfu) with *Candida albicans* fun-

gus (10^3 CFU) in the second case - *Streptococcus pneumoniae* (10^3 CFU) with *Staphylococcus aureus* (10^3 CFU). The indicator of contamination by bacteria of the maxillary sinuses was 10^3 CFU in 50.0% of cases; 10^4 CFU - in 30.0% of cases; 10^5 CFU - in 20.0% of cases. The degree of dissemination of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* was 10^3 CFU in 66.7% of cases, and 10^5 CFU - in 22.3% of cases. The degree of dissemination of *Staphylococcus epidermidis* was 10^3 CFU (50.0 %) and 10^4 CFU (50.0%). The degree of dissemination of *Streptococcus pneumoniae* was 10^3 CFU (50.0%) and 10^5 CFU (50.0%).

In 33.3% of patients reported a decrease in the value of the T-suppressor/T-cytotoxic cells (CD4-, CD8 +), which is significantly less ($p_2=0.16$) than in the number of patients with normal (CD4-, CD8 +) cells and significantly more than the number of patients (0%) with a high value of this indicator ($p_1=0.059$). We found a decrease in the value of cytotoxic (CD3 +, CD56 +) cells in 66.7% of patients, which is unreliable more than the number of patients with a normal value of this indicator ($p_2=0.16$) and significantly more than the number of patients with a high value of this indicator ($p_1=0.026$). In 33.3% of patients, the Immunoregulatory index (CD4 +, CD8+/CD4-, CD8+), $p_1=0.059$; $p_2=0.16$, was overestimated. In 22.2% of patients had a low NK-cell count (CD3-, CD56+), 44.4% had a high ($p_1=0.30$); in total the inconsistency with the norm of this indicator was noted in 66.7 % of patients ($p_2=0.20$). The concentration of B-lymphocytes in all patients with infectious-allergic iatrogenic sinusitis was within the normal range. In 33.3% of patients there was a low value of monocytes in the blood ($p_1=0.059$, $p_2=0.16$). Despite this, the average values of the lymphocyte subpopulations in patients with an infectious-allergic form of iatrogenic maxillary sinusitis were within the limits specified by the laboratory. We found that the values (rbtI) with the myogen Con. A were low in 44.4% of patients, which significantly exceeded cases with a high value of this indicator ($p_1=0.024$), and was significantly less than cases with normal indices ($p_2=0.634$). RbtI can be bacterial, medical, household and pollen allergens, and with non-specific stimulator of phytohemagglutinin (PHA). In total the mean values of the indices of the functional activity of immune cells were within the normal range.

IgG and IgM values were high in 11.1% of cases, which was significantly inferior to the frequency of cases with a normal index ($p_2=0.0001$) and there were unreliably more cases with a low value of this index ($p_1=0.30$). A high IgE value was noted in 33.3% of patients ($p_1=0.059$, $p_2=0.16$). An insignificant decrease in the content of C3 components of the complement in the blood to 0.75 g/l, (the lower limit 0.9 g/l) and an the high value of the C 4-2 component to 0.44 g/l (upper limit 0.1-0.4 g/l) were in 11.1% of patients ($p_1=0.30$, $p_2=0.001$). The average values of the parameters of humoral immunity of patients with an infectious-allergic form of iatrogenic sinusitis are given in Table 2.

Table 1. Bacteria isolated under aerobic conditions from the maxillary sinuses

The names of isolated strains		Number of isolated strains (n = 10)			P
Bacteria genus	Type of bacteria and Gram staining	abs.	%	CI = 95	
Staphylococcus	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	4	40,0	40 [16,8;68,7]	$p > 0,05$
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (+)	2	20,0	20 [17,3;64,3]	$p > 0,05$
Streptococcus	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)	2	20,0	20 [17,3;64,3]	$p > 0,05$
Candida	<i>Candida albicans</i>	2	20,0	20 [17,3;64,3]	$p > 0,05$

note. abs. - absolute number; % - percentage (portion);

CI - Credible interval; differences in values in the study groups are significant for $p < 0.05$

Table 2. Mean values of indices of humoral immunity

Investigated immunity indices	In norm	Values in the group	
		M±m (%)	Me [Q ₁ ;Q ₃]
IgA, (whey)	0,7-4,0 g/l	2,46±0,29	2,24 [1,95;2,51]
IgM, (whey)	0,7-2,3 g/l	1,56±0,19	1,38 [1,09;2,05]
IgG, (whey)	7,0-16,0 g/l	11,82±0,88	10,73 [9,61;13,91]
IgE, (total, whey)	100,0 IU/ml	173,38±76,7	66,78 [6,57;270,8]
complement component 3 (C 3)	0,9 – 1,8 g/l	1,09±0,54	1,07 [1,06; 1,17]
complement component 4-2 (C 4-2)	0,1 – 0,4 g/l	0,27±0,07	0,30 [0,25;0,32]

Table 3. The mean values of circulating immune complexes in the blood

Investigated immunity indices	In norm	Values in the group	
		M±m	Me [Q ₁ ;Q ₃]
Major CIC	befor 20,0 OU	6,67±0,80	6,0 [4;9]
Medium CIC	60,0-90 OU	89,00±3,50	93,0 [82;94]
Small CIC	130,0-160 OU	170,22±4,23	173 [168;179]

As can be seen from Table 2, the mean IgE value in the study group exceeded the norm by almost 1.73 times, to 173.3±76.7 IU/ml.

In 55.5% of patients the index of medium circulating immune complexes was high (p1=0.0086, p2=0.634); in 88.9% of patients the value of the small circulating immune complexes was high, p1.2 = 0.001 (Table 3).

As can be seen from Table 3, the average value of small CICs exceeded the upper limit of the norm (160 OE) by 1.06 times.

The studies showed that the pulp can be infected due to fault restorative procedures and via cavity preparation, which frequently opens up extensive dentinal tubular access. [14]. Secondary infections are caused by microorganisms that are resistant to the chemical-mechanical procedures or invaded the canal during or after endodontic treatment. However to conserve the tooth a revision of the endodontic treatment becomes necessary, because otherwise persistent microorganisms or secondary infections mainly caused by insufficient coronal restoration can lead to loss of the tooth.

Microorganisms isolate in 35-100% of root-filled teeth with periradicular lesions [14]. Endotoxins (antigens), penetrate into the apical periodontium, lead to the launch of a whole cascade of reactions at the cellular, microcirculatory, immune levels, resulting in the destruction of the apical periodontal and the adjacent bone [3]. Studies of the microbiota from the canals of teeth with failure of endodontic therapy have revealed that a total 80% gram-positives and 58% facultative anaerobic microorganisms. The bacterial genera most frequently recovered were Enterococcus, Streptococcus, Peptostreptococcus and Actinomyces. It was concluded that microbial flora in canals after endodontic failure comprised predominantly facultative anaerobes and gram-positive species [16]. Simultaneously in chronic forms of apical periodontitis, representatives of the genus Staphylococcus (62.5%) and Streptococcus (50.0%) and fungi of the genus Candida (4.2%) prevail in the root canals of the teeth. In the case of exacerbation of chronic periodontitis in the landscape of microflora, the leading position continues to be occupied by staphylococci (55.5%). Significantly increased the role of streptococci (44.4%), but the fungi of the genus Candida were not detected [10].

In primary infection belong the most frequently detected the Gram-negative genera bacterium, as well as facultative or mi-

croaerophilic Streptococci have revealed the composition of root-canal microbiota after failed treatment differs from that normally found in untreated teeth. There is some diversity in species isolated from root filled teeth with persistent periapical disease, but there is a consensus amongst most studies that there is a high prevalence of Enterococci and Streptococci and Candida albicans. As-yet-uncultivated phylotypes correspond to 55.0% of the taxa detected in treated canals [13].

Among aerobic flora, Staphylococcus aureus was the common cause of acute and chronic odontogenic sinusitis in all studies (Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis [11]. Same Streptococci were the second most predominant aerobic floras in acute and chronic maxillary sinusitis with dental sources, which were common in most studies [1].

The pathogenic role of immunoglobulin E (IgE) antibodies in triggering and maintaining allergic inflammation in response to allergens is due to the binding of multivalent allergens to allergen-specific IgEs on sensitized effector cells. These interactions trigger effector cell activation, resulting in release of potent inflammatory mediators, recruitment of inflammatory cells, antigen presentation, and production of allergen-specific antibody responses. Since its discovery in the 1960s, the central role of IgE in allergic disease has been intensively studied, placing IgE and its functions at the heart of therapeutic efforts for the treatment of allergies [8].

The CIC is able to stimulate the development of the body's immune response. Normally, these complexes are quickly eliminated from the blood, but with prolonged exposure to antigens, the level of the CIC in the blood rises. Also, the increase occurs in diseases characterized by the development of autoimmune processes [12]. Circulating immune complexes (CIC) are heterogeneous population in size and composition of to antibodies and antigens. When are the excess antigens or antibodies, small complexes are formed, when their ratios was equimolar formed large complexes with a predominance of antibodies. An essential factor that is important for the manifestation of the pathogenic properties of the CIC is their size Low-molecular complexes are worse in comparison with large complexes that activate complement [9]. Thus, by determining the size of the CIC, one can indirectly assess their biological properties and possible negative consequences. The greatest pathological potential is inherent in

soluble immune complexes of medium size, formed with a small excess of antigen, capable of activating complement. The detected increase in the level of circulating immune complexes of small and medium sizes in the serum can be an indication of the predisposition of this category of patients to the development of immunopathological reactions [15].

Conclusions

1. In the iatrogenic maxillary sinusitis which developed during the treatment of complications of caries of the upper jaw, aerobic bacteria are sown in 100.0% of patients and are represented by Gram-positive flora of Staphylococcus and Streptococcus (80.0%) and Candida fungi (20.0%).

2. Monocultures were found in 75.0% of patients, associations - in 25.0%.

3. The maximum indicator of bacterial contamination is 10^5 CFU, revealed in 20.0% of cases; the minimum indicator was 10^3 CFU, - was detected in 50.0% of cases.

4. The high values of IgE (173.3 ± 76.7 IU/ml) and of the smalls CICs (160 OU) indicate the presence of an allergic component in the pathogenesis of the disease and an adequate response of immune system on sensitization and inflammation in patients in this group.

REFERENCES

1. Brook I. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin. *Laryngoscope*. 2005;115(5):823–5.
2. Brook I. Microbiology of acute sinusitis of odontogenic origin presenting with periorbital cellulitis in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007; 116(5): 386–8.
3. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2014 Feb;64(1):57-80.
4. Cymerman JJ, Cymerman DH, ODwyer RS. Evaluation of odontogenic maxillary sinusitis using cone-beam computed tomography: three case reports. *J. Endod*. 2011;37(10):1465–1469.
5. Faksh VA. *Laboratorniy spravochnik Sinevo*, 2015. 879.
6. Fusetti S, Emanuelli E, Ghirotto C, Bettini G, Ferronato G. Chronic oroantral fistula: Combined endoscopic and intraoral approach under local anesthesia. *Am J Otolaryngol*. 2013 Jul-Aug;34(4):323-6.
7. Gulyuk AG, Varzhapetian SD. Obosnovanie klassifikatsii yatrogenykh verkhnechelyustnykh sinusitov stomatogennovo proishozhdeniya. *Innovatsii v stomatologiyi*, 2015; 2: 27-38.
8. Karagiannis SN, Karagiannis P, Josephs DH, Saul L, Gilbert AE, Upton N, Gould HJ. *Microbiol Spectr. Immunoglobulin E and Allergy: Antibodies in Immune Inflammation and Treatment*. *Microbiol Spectr*. 2013 Oct; 1(1).
9. Merle NS, Church SE, -Bacchi VF, Roumenin LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation/ *Front Immunol*. 2015; 6: 262. doi: 10.3389/fimmu.2015.00262/
10. Mozgovaya LA, Zadorina II., Bikova LP, Golodova AP. Mscroflora kornevikh kanalov zubov v dinamike khronicheskikh form apikalnovo periodontita. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2013 Jul.; 9 (3): 447–449.
11. Puglisi S, Privitera S, Maiolino L, Serra A, Garotta M, Blandino G, Speciale A. Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol*. 2011 Sep; 60(9): 1353-9.
12. Michael D. Rosenblum, Kelly A. Remedios, Abul K. Abbas.

Mechanisms of human autoimmunity *J Clin Invest*. 2015 Jun 1; 125(6): 2228–2233.

13. Sakamoto M, Siqueira JF Jr, Rôças IN et al. Molecular analysis of the root canal microbiota associated with endodontic treatment failures. *Oral Microbiol Immunol* 2008).

14. Singhal DK, Acharya S, Thakur AS. *Dent Res J (Isfahan)*. Microbiological analysis after complete or partial removal of carious dentin using two different techniques in primary teeth: A randomized clinical trial. 2016 Jan-Feb;13(1):30-7.

15. Skibo YUV, Kurmaeva NSH, Cibul'kina VN, Mustafin IG, Abramova ZI. Kharakteristika tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov syvorotki bol'nykh atopicheskoy bronkhial'noj astmoj raznoj stepeni tyazhesti. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 2013; 94 (5): 744-748.

16. Vineet RV, Moksha Nayak, Subbannayya Kotigadde/ Association of endodontic signs and symptoms with root canal pathogens: A clinical comparative study. Original article. 2016. 6 (2):82-86.

17. von Arx T, Fodich I, Bornstein MM. Proximity of premolar roots to maxillary sinus: a radiographic survey using cone-beam computed tomography. *J Endod*. 2014 Oct; 40(10): 1541-8.

SUMMARY

AEROBIC MICROFLORA IN THE PATHOGENESIS OF MAXILLARY SINUSITIS AFTER THE TREATMENT OF CARIES COMPLICATIONS

¹Varzhapetian S., ²Makarenko O., ¹Sydoryako A., ³Baleha M., ⁴Bunyatyan Kh.

¹SE "Zaporizhia's Medical academy Postgraduate Education of the Ministry Health of Ukraine"; ²I.I. Mechnikov National University of Odessa; ³Uzhhorods National Universitet; ⁴SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

Most sinusitis is the result of a periapical infection caused by caries or periodontal disease. The role of bacteria in the initiation of inflammation of the pulp and periapical zones has been well demonstrated. It is well known that colonization of microorganisms in the oral cavity can contribute to the development of pathology of the pulp and periapical organs.

Purpose - to study the pathogenesis of maxillary sinusitis, which developed during the treatment of complications of caries of the upper jaw.

The study involved 17 patients (mean 40.5 ± 12.7 years) with maxillary sinusitis after treatment of complications of dental caries of the upper jaw. In 8 (47.2%) patients, the species composition of microflora in the sinuses was revealed. Material for the study was taken from the maxillary sinuses during the operative intervention. 24 hours before the operation, antibiotics were discontinued.

Identification of isolated aerobic cultures and fungi was carried out using a Vitek 2-compact (BioMérieux, France). The susceptibility of antibiotics to the isolated microorganisms was determined using a Vitek 2-compact bacteriological analyzer.

In 9 (53.0%) patients venous blood sampling was carried out in accordance with the recommendations of the Zaporizhzhya laboratory Synevo (Belgium) for the study of general immunity.

Aerobic bacteria were sown in 100.0% of patients. Gram-positive flora - staphylococcus and streptococcus (80.0%) and fungi - candida (20.0%).

Monocultures were detected in 75.0% of patients, associations - in 25.0%. The maximum bacterial contamination index is 105 CFU, detected in 20.0% of cases; the minimum figure was 10³ CFU, was found in 50.0% of cases. High Ig E values (173.3±76.7 IU/ml) and low CIC values (160 OU) indicate the presence of an allergic component in the pathogenesis of the disease and an adequate immune system response to sensitization and inflammation in patients in this group.

Keywords: maxillary sinusitis, aerobic microflora, iatrogenic forms of maxillary sinusitis, differential diagnosis, classification of sinusitis.

РЕЗЮМЕ

АЭРОБНАЯ МИКРОФЛОРА В ПАТОГЕНЕЗЕ МАКСИЛЛЯРНОГО СИНУСИТА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ КАРИЕСА

¹Варжапетян С.Д., ²Макаренко О.А., ¹Сидоряко А.В.,
³Балега М., ⁴Бунятян Х.А.

¹ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»;
²Национальный университет им. И.И. Мечникова, Одесса;
³Ужгородский национальный университет; ⁴ГЗ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Синуситы являются в большинстве случаев являются результатом периапикальной инфекции, вызванной кариесом или пародонтозом. Известно, что колонизация микроорганизмов в полости рта может способствовать развитию патологии пульпы и периапикальных органов.

Цель исследования - изучить патогенез верхнечелюстного синусита, развившегося в результате лечения осложненных кариеса верхней челюсти.

В исследовании приняли участие 17 пациентов (средний возраст 40,5±12,7 года) с гайморитом верхней челюсти, развившегося после лечения осложненных кариеса зубов верхней челюсти. У 8 (47,2%) больных выявлен видовой состав микрофлоры в пазухах. Материал для исследования забран из верхнечелюстных пазух во время оперативного вмешательства. За 24 часа до операции антибиотика были отменены.

Идентификация изолированных аэробных культур и грибов проводилась с использованием Vitek 2-compact (BioMérieux, France). Восприимчивость антибиотиков к изолированным микроорганизмам определяли с использованием 2-компактного бактериологического анализатора Vitek.

У 9 (53,0%) пациентов забор венозной крови для изучения общего иммунитета проводился в соответствии с рекомендациями запорожской лаборатории Синево филиал Бельгии.

Аэробные бактерии высеялись у 100% пациентов. Грамположительная флора - стафилококк и стрептококк (80%), грибок Candida - (20%).

Монокультуры выявлены у 75% пациентов, ассоциации - у 25%. Максимальный индекс бактериального загрязнения - 10⁵ КОЕ обнаружен в 20% случаев; минимальный показатель (10³ КОЕ) - в 50,0% случаев. Высокие значения IgE (173,3±76,7 МЕ/мл) и низкие значения циркулирующих

иммунных комплексов (160 МЕ) указывают на наличие аллергического компонента в патогенезе заболевания и адекватную реакцию иммунной системы на сенсibilизацию и воспаление у пациентов этой группы.

რეზიუმე

აერობული მიკროფლორა მაქსილარული სინუსიტის პათოგენეზში გართულებული კარიესის მკურნალობის შემდეგ

¹ს.ვარჯაპეტიანი, ²ო.მაკარენკო, ¹ა.სიდორიაკო,
³მ. ბალეგა, ⁴ხ.ბუნიატიანი

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ზაპოროჟეს დიპლომის შემდგომი განათლების აკადემია”; ²ი. მეჩნიკოვის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, ოდესა; უკროვის ეროვნული უნივერსიტეტი; ⁴სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია”, უკრაინა

სინუსიტების უმეტესობა გამოწვეულია პერიაპიკალური ინფექციით, რომელიც ვითარდება კარიესის და პაროდონტოზის გართულების მკურნალობის შემდეგ. ცნობილია, რომ პირის ღრუში მიკროორგანიზმების კოლონიზაცია ხელს უწყობს პულპისა და პერიაპიკალური ორგანოების პათოლოგიის განვითარებას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ზედა ყბის კარიესის გართულებების მკურნალობის შემდეგ განვითარებული სინუსიტის პათოგენეზის შესწავლა.

კვლევაში ჩართული იყო 40,5±12,7 წ. საშუალო ასაკის 17 პაციენტი ზედა ყბის გაიმორიტით, რომელიც განვითარდა ზედა ყბის კარიესის გართულებათა მკურნალობის შემდეგ. 8 (47,2%) ავადმყოფს აღმოაჩნდა მიკროფლორის სხვადასხვა სახეობა ყბის წიაღში. გამოსაკვლევი მასალა აღებული იყო ზედა ყბის წიაღიდან ოპერაციული ჩარევის დროს. ანტიბიოტიკოთერაპია შეწყვეტილი იყო ოპერაციამდე 24 საათით ადრე. იზოლირებული აერობული კულტურების და სოკოს იდენტიფიკაცია ჩატარდა “Vitek 2-compact”-ის (“BioMérieux”, საფრანგეთი) მეშვეობით. 9 (53%) პაციენტისგან ვენური სისხლი იმუნიტეტის შესწავლის მიზნით აღებული იყო ლაბორატორია “სინევი”-ს (ბელგია) რეკომენდაციების შესაბამისად.

აერობული ბაქტერიები აღმოაჩნდა ყველა (100%) პაციენტს, მათგან 80% - გრამდადებითი ფლორა - სტაფილოკოკი და სტრეპტოკოკი და 20% - სოკო Candida.

მონოკულტურები აღმოაჩნდა 75% პაციენტს, ასოციაციები - 25%-ს. ბაქტერიული დაბინძურების მაქსიმალური ინდექსი, რომელიც აღმოჩნდა 20% შემთხვევაში, შეადგენდა 10⁵ CFU მინიმალური მანვენებელი 10³ CFU აღმოაჩნდა გამოკვლეულთა 50%.

IgE მაღალი მანვენებელი (173,3±76,7), ხოლო მაკროფულირებული იმუნური კომპლექსების დაბალი მანვენებელი (160 ME) მიუთითებს პაციენტებში დაავადების პათოგენეზში ალერგიული კომპონენტის არსებობაზე და იმუნური სისტემის ადეკვატურ რეაქციაზე სენსიბილიზაციისა და ანთეზაზე.

THE ROLE OF MYOSTATIN AND PROTEIN KINASE-B IN THE DEVELOPMENT OF PROTEIN-ENERGY WASTING IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON HEMODIALYSIS

¹Kuzyarova A., ²Gasarov M., ¹Batyushin M., ³Golubeva O., ¹Najeva M.

¹FSAEI HE «Rostov State Medical University», Internal Medicine Department №2;

²Internal Medicine Department №1; ³SLL «Hemodialysis Centre Rostov», Rostov-on-Don, Russia

The increase in the number of patients with CKD5D requires a continuous analysis of the causes leading to the development of renal pathology assessing associated clinical conditions. One of these conditions is PEW, which has a significant impact on the quality of life and lifespan of patients with CKD5D. Changes characterizing PEW, according to various registers, occur in 20–70% of CKD patients on HD [1]. The main cause for the development of PEW include both insufficient intake of exogenous protein and impaired metabolism of endogenous proteins due to activation of the systemic inflammatory response, oxidative stress, hormonal disorders and physical inactivity.

An important clinical manifestation of PEW is sarcopenia (from the Greek: sarx - body, flesh, penia - loss), which in 2016 was included in the ICD-10-CM. Today, sarcopenia is defined as a syndrome characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life and death.

The EWGSOP highlighted the stages of progression of muscle loss: presarcopenia is characterized by a decrease in muscle mass without reducing its strength and function; moderate sarcopenia - a decrease in skeletal muscle mass, its strength or function; severe sarcopenia - accompanied by a decrease in all three parameters [2].

Pathogenetic models of development of PEW are determined by the imbalance of anabolism and catabolism in favor of the latter and occur through several mechanisms, in particular, the IGF-1/PI3K/AKT signaling pathway and through the activation of the ubiquitin-proteasome system. The implementation of this signaling pathway occurs predominantly due to MSTN overexpression and its suppression of AKT phosphorylation. At the same time, activation of AKT leads to an increase in protein synthesis and suppresses its degradation, stimulating the growth of muscle mass. Through signaling and nuclear activation of the transcription factor FoxO AKT reduces the expression of ubiquitin ligases, leading to hypotrophy and hypoplasia of the muscle fibers [3]. In addition, intermolecular interactions of IGF-1, PI3K and AKT stimulate mTOR, which contributes to the activation of protein synthesis [4,5].

Myostatin level (MSTN) is negatively related to muscle growth and development. Its role is to activate the signaling pathway mediated by Smad2/Smad3 messengers, which lead to the stimulation of proteolysis, muscle atrophy and blocking the catabolic effects of AKT [5]. The prevalence of catabolism over anabolism in patients with ESRD leads to progressive loss of mass, strength and functioning of muscle fibers. MSTN and AKT act as regulators of the development and progression of sarcopenia. Therefore, research into the relationship between these biomarkers is of scientific interest.

The aim of our study was to assess the contribution of these molecular markers of muscle metabolism to the development of PEW in patients with CKD5D.

Material and methods. The study involved 80 patients (47 men and 33 women) with CKD5, receiving renal replacement therapy with HD. The average duration of HD was 33.5 (0.5;

236) months. The average age of the patients was 51.7 ± 11.6 years. All patients underwent anthropometric research, hand dynamometry (MEHD-120-0.5, Russia) and bio-impedancemetry (bio-impedancemetry body composition analyzer Diamant AIST- mini (Russia)). To determine the stage of PEW, a comprehensive assessment was used in modification of G.L. Bilbrey and T.L. Cohen. MSTN and AKT levels were determined in the blood by ELISA. The data analysis was carried out using the computer software “Statistica 10.0” and “Microsoft Office 2016”.

The statistical significance of the differences between the two means was determined using Student’s t-test with a normal distribution of the trait, and with a difference from the normal, with the Mann-Whitney test, χ^2 , Brown-Forsythe test. Using the Pearson coefficient and the Spearman coefficient, correlation analysis was performed depending on the sample distribution. A linear regression single- and multi-factor analysis was performed as well. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and their discussion. No correlation between PEW and the average blood levels of MSTN (8.47 ± 1.27 ng/ml) or AKT (3.15 ± 2.15 ng/ml) was found. However, their joint effect on regulation of muscle synthesis was revealed. We have proposed and calculated the CMTI, which reflected the direction of the synthesis and breakdown of muscle proteins depending on the activity of AKT and MSTN. It is graded on 3 degrees, where 0 - low CMTI, in which the predominance of anabolic processes (low MSTN, high AKT), 1 - moderate CMTI, in which anabolic and catabolic processes are balanced (low MSTN, low AKT or high MSTN, high AKT), and 2 - high CMTI, which means the predominance of catabolism (high MSTN, low AKT).

The results of the study show the distribution of the activity of catabolic processes in the study group as follows: low level - 20%, moderate level - 40%, high level - 20% of cases (Fig. 1).

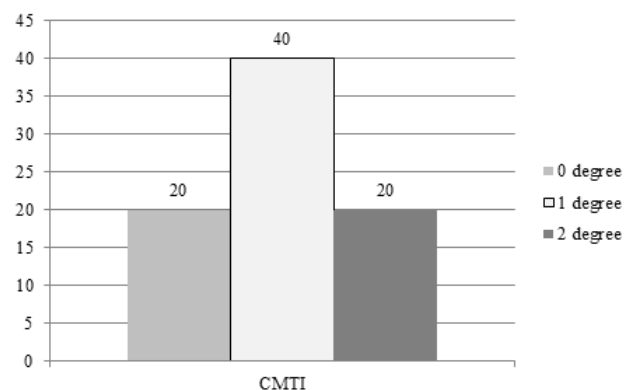


Fig. 1. The absolute number of patients with different values of CMTI

The prevalence of PEW in the study group was detected in 91.5% of men and in 87.9% of women. Logistic regression analysis showed that with a high CMTI, the likelihood of developing

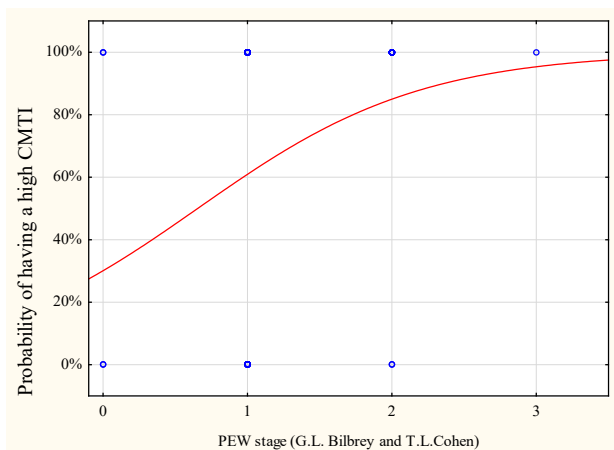


Fig. 2. The probability of an increase in CMTI depending on the progression of PEW

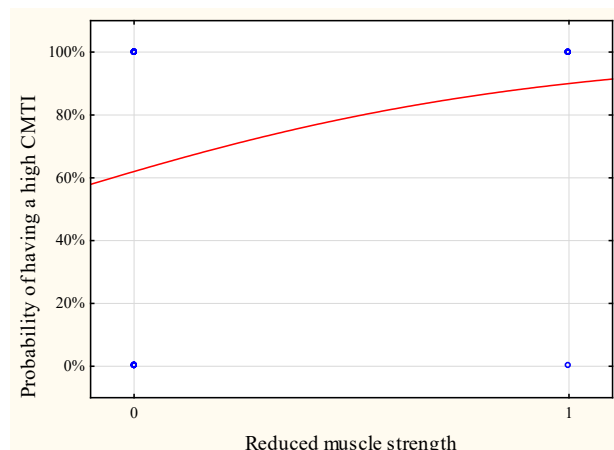


Fig. 3. Probability of increase in CMTI depending on the level of muscle strength (0 - normal, 1 - decrease)

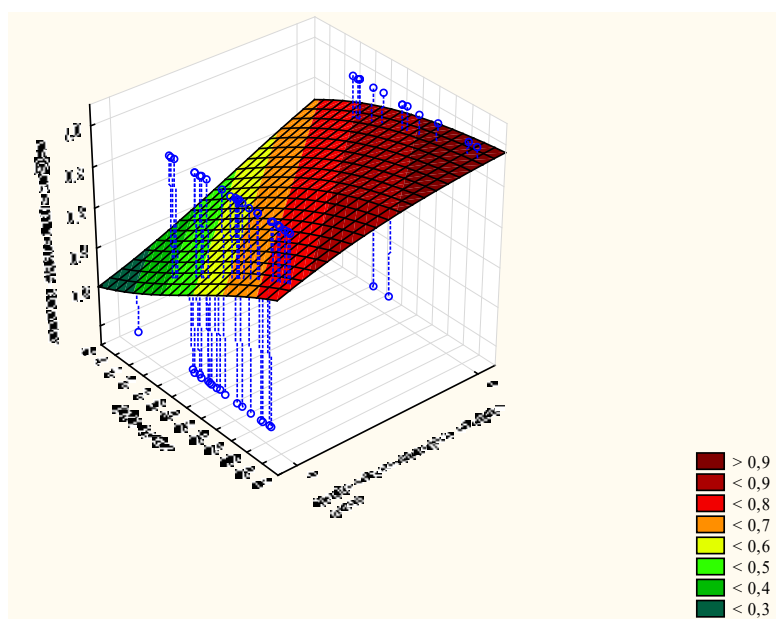


Fig. 4. The graph and equation of logistic regression of the dependence of increase in CMTI from the intake of keto-analogues of amino acids and BMI

PEW in HD patients increases ($\chi^2=3.67$, $p=0.048$). In patients with CMTI - 0, the risk of developing PEW was 10%. With an increase in CMTI to 1, the risk of PEW is higher (18%), and with marked catabolic disturbances, the development of PEW occurred in 31% of cases. We also noted an increase in CMTI with an increase in the severity of PEW ($\chi^2=6.4$, $p=0.012$) (Fig. 2).

In order to assess muscle mass, we carried out an anthropometric assessment of the diameters of various segments of the upper and lower limbs. The measurement of the shoulder diameter was statistically significant, which is associated with the active metabolism of muscle fibers in this area. Thus, an increase in CMTI up to 40% is observed in a group of patients with a shoulder circumference of 35 cm, with a decrease in diameter to 25 cm, the CMTI increases to 73%, with 15 cm, the probability of an increase in CMTI becomes 91% ($\chi^2=3.6$, $p=0.049$).

Decreased muscle strength in patients with CKD5D, as a manifestation of uremic sarcopenia, did not have a strong correlation with MSTN and AKT separately. However, when calculating the CMTI and comprehensive assessment of its relationship with the indicators of hand dynamometry, feed-

back was established: the higher the CMTI, the lower the indicators of muscle strength (Fig. 3).

Among all markers of systemic inflammation evaluated in the study, transferrin played an important role in the diagnosis of nutritional disorders. In the study group, we found a strong correlation between the decrease in transferrin and increase in CMTI ($r=-0.37$, $p=0.03$).

The growth of CMTI is also observed in patients receiving keto-analogs of amino acids in order to maintain the nutritional status of HD patients ($\chi^2=4.03$, $p=0.045$). In turn, the results of a logistic regression analysis showed that taking keto-analogs of amino acids against a background of reduced BMI is associated with an increase in value of the studied index, which can be explained by correcting the progressive breakdown of the endogenous proteins associated with the development of PEW (Fig. 4).

At the same time, none of the statistical analysis methods performed revealed a connection with the sex and age of patients, as well as with parameters of body composition with the index we developed, which requires further study.

The features of functional changes in skeletal muscles that develop in CKD5D patients have been known for a long time, however, they are still being studied. The development of PEW in patients with CKD and associated sarcopenia result from an imbalance between the anabolic and catabolic processes that control muscle tissue metabolism [6]. Sarcopenia in CKD develops as a result of uremic intoxication and is manifested by a loss of muscle mass, strength and a decrease in its function [7,8].

It is important to remember that the loss of muscle mass and strength is also an unfavorable predictor of cardiovascular morbidity and mortality in patients with CKD5D. In a study of Wang X.H. et al. [9] it was shown that stimulation of the breakdown of muscle proteins, rather than a decrease in synthetic processes, is important in case of CKD-induced muscle atrophy. Molecular markers such as MSTN, AKT, whose imbalance creates prerequisites for the development of sarcopenia and the progression of nutritive disorders, play an important role in muscle tissue metabolism in patients with CKD.

In our study, we developed a catabolic muscle tissue index CMTI, which allows us to estimate the direction of the processes of muscle metabolism. The degree of CMTI increased in proportion to the increase in frequency of occurrence and the stage of PEW, which was characterized by high sensitivity of CMTI in a comprehensive assessment of muscle catabolism. The increase in CMTI in response to a decrease in the diameter of the shoulder makes the measurement of this anatomical area the most relevant in assessing the presence of sarcopenia, as also demonstrated by Nazanin Noori et al. [10]. At the same time, the combination of anthropometry data with a decrease in muscle strength associated with an increase in CMTI makes it possible to use it in the diagnosis of sarcopenia without the use of additional methods, but it requires further improvement.

Several studies have suggested that greater BMI is associated with greater survival of CKD patients on HD [11,12] and, at the same time, low BMI was associated with high mortality. According to our data, intake of analogues of keto-amino acids in combination with low BMI increases the CMTI, which is probably due to the activation of muscle fibers degradation processes and the development of muscle depletion.

Conclusion.

The study confirmed the complex effect of MSTN and AKT on muscle degradation and synthesis processes, as well as on development of PEW. The proposed index can be used in assessing the severity of sarcopenia and determining the prognosis of patients with CKD receiving HD. Thus, the intermolecular interaction of the studied markers in IGF-1/PI3K/AKT signaling plays a key role in maintaining muscle tissue in patients with ESRD and can act as additional markers of uremic sarcopenia.

REFERENCES

1. Vetchinnikova ON, Pichugin IS. Protein-energy deficiency in patients with chronic kidney disease on dialysis therapy. *MON-IKI 1775*, Moscow, 2015; page 4.
2. Gasanov MZ. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in patients with chronic kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology Journal*. 2018; 22(5): 9-16.
3. Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NY, Rumyantsev AS. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology Journal*. 2017; 21(4): 9-29.
4. Avin KG, Moorthi RN. Bone is not alone: the effects of skeletal

muscle dysfunction in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2015; 13(3):173–179.

5. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014; 29(9): 1655–1665.
6. Gaugler M, Brown A, Merrell E, DiSanto-Rose M, Rathmacher JA, Reynolds TH. PKB signaling and atrogenic expression in skeletal muscle of aged mice. *J Appl Physiol* (1985). 2011; 111(1): 192–199.
7. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 543-554.
8. Miyamoto T, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P et al. Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation, and survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1001-1008.
9. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB et al. Mid-Arm Muscle Circumference and Quality of Life and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12): 2258–2268.
10. Schar dong J, Marcolino MZ, Plentz RM. Muscle Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018; In the book. *Atrophy of muscles*: 393-412.
11. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(9): 504–516.

SUMMARY

THE ROLE OF MYOSTATIN AND PROTEIN KINASE-B IN THE DEVELOPMENT OF PROTEIN-ENERGY WASTING IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON HEMODIALYSIS

¹Kuzyarova A., ²Gasanov M., ¹Batyushin M., ³Golubeva O., ¹Najeva M.

¹FSAEI HE «Rostov State Medical University», Internal Medicine Department №2; ²Internal Medicine Department №1; ³SLL «Hemodialysis Centre Rostov», Rostov-on-Don, Russia

In patients with chronic renal failure receiving hemodialysis, the development of protein-energy wasting (PEW) has a significant impact on the quality and duration of life. Myostatin (MSTN) and protein kinase-β (AKT) play an important role in this process. The aim of our study was to assess the contribution of these molecular markers of muscle metabolism to the development of PEW in patients with chronic kidney disease stage 5D (CKD5D).

The study included 80 patients with CKD5D. All patients underwent anthropometric research, hand dynamometry, bio-impedancemetry. MSTN and AKT levels were determined in the blood by ELISA.

In the study, the prevalence of PEW was 90%. We have proposed a catabolic muscle tissue index (CMTI), which takes into account the complex effect of the relationship between MSTN and AKT on the development of PEW. An increase in this index in degrees from 0-2 characterizes the prevalence of catabolic processes in muscle tissue. There is an increase in CMTI with the progression of nutritional disorders in patients on hemodialysis (HD). An increase in CMTI is associated with a decrease in muscle strength, muscle mass (measured by the diameter of the shoulder). No correlation was found between CMTI and gender, age, or bio-impedance indicators, which requires further investigation.

Keywords: chronic kidney disease, protein-energy wasting, sarcopenia, myostatin, protein kinase- β .

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ МИОСТАТИНА И ПРОТЕИНКИНАЗЫ- β В РАЗВИТИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹Кузярова А.С., ²Гасанов М.З., ¹Батюшин М.М.,
³Голубева О.В., ¹Нажева М.И.

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней №2; кафедра внутренних болезней №1; ³ООО «Гемодиализный центр Ростов», Ростов-на-Дону, Россия

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом, значительное влияние на качество и продолжительность жизни оказывает развитие белково-энергетической недостаточности. Значимую роль в ее развитии играют миостатин и протеинкиназа- β .

Целью исследования явилась оценка вклада миостатина и протеинкиназы- β в развитие белково-энергетической недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии на гемодиализе.

Обследовано 80 пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии, получающих терапию хроническим гемодиализом. Всем участникам проведен сбор анамнестических данных, антропометрия, оценка мышечной силы методом кистевой динамометрии, компонентный состав тела оценивался с помощью биоимпедансометрии. Миостатин и протеинкиназа- β определялись в крови методом иммуноферментного анализа.

В проведенном исследовании выявлена высокая распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) (90% против 10% с ее отсутствием). Авторами предложен индекс катаболизма мышечной ткани, который учитывает комплексное влияние взаимосвязи миостатина и протеинкиназы- β на развитие БЭН. Увеличение данного индекса в рангах от 0-2 характеризует превалирование катаболических процессов в мышечной ткани. Отмечается повышение индекса катаболизма мышечной ткани при прогрессировании нутриционных нарушений у пациентов на гемодиализе. Увеличение исследуемого индекса ассоциируется со снижением мышечной силы, массы мышечной ткани, учитываемой по диаметру плеча. Однако не прослеживается взаимосвязи с поло-возрастными различиями, биоимпедансометрическими параметрами с разработанным нами индексом, что требует дальнейшего изучения.

რეზიუმე

მიოსტატინისა და პროტეინკინაზა- β მნიშვნელობა ცილოვან-ენერგეტიკული უკმარისობის განვითარებაში ჰემოდიალიზზე მყოფი, თირკმლის ქრონიკული დაავადებით პაციენტებში

¹ს. კუზიაროვა, ²მ. გასანოვი, ¹მ. ბატიუშინი,
³ო. გოლუბევა, ¹მ. ნაჟევა

¹როსტოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან სნეულებათა კათედრა №2; ²შინაგან სნეულებათა კათედრა №1; ³შპს «ჰემოდიალიზის ცენტრი როსტოვი», დონის როსტოვი, რუსეთი

ქრონიკული თირკმლის უკმარისობით დაავადებულ და ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში ცხოვრების ხარისხსა და ხანგრძლივობაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ცილისა და ენერჯის დეფიციტი. მის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მიოსტატინი და პროტეინკინაზა- β .

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული თირკმლის უკმარისობით (სტადია 5 D) დაავადებულ და ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში მიოსტატინისა და პროტეინკინაზა- β წვლილის შეფასება ცილისა და ენერჯის დეფიციტის განვითარებაში.

გამოკვლევული იყო ქრონიკული თირკმლის უკმარისობით (სტადია 5 D) დაავადებული და ჰემოდიალიზის თერაპიაზე მყოფი 80 პაციენტი. ყველა მონაწილეს ჩატარდა ანთროპომეტრიული კვლევა, კუნთოვანი ძალის შეფასება მაჯის დინამომეტრიით, სხეულის შემადგენლობის შეფასება ბიომპედანსომეტრიით. მიოსტატინი და პროტეინკინაზა- β სისხლში განისაზღვრა იმუნოფერმენტული ანალიზით.

ჩატარებული კვლევის შედეგად აღმოჩნდა ცილისა და ენერჯის უკმარისობის მაღალი გავრცელება (90%/10% წინააღმდეგ). ავტორების მიერ შემოთავაზებულია კუნთოვანი ქსოვილის კატაბოლიზმის ინდექსი, რომელიც ითვალისწინებს მიოსტატინისა და პროტეინკინაზა- β კომპლექსურ ურთიერთკავშირს ცილისა და ენერჯის უკმარისობის განვითარებაში. ამ ინდექსის მნიშვნელობის ზრდა 0-2-მდე, ასახავს კატაბოლური პროცესების პრევალენტობას კუნთოვან ქსოვილებში. ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ პროგრესიული კვებითი დარღვევები, აღინიშნებათ კუნთოვანი ქსოვილის კატაბოლიზმის ინდექსის ზრდა. აღსანიშნავია, რომ კვლევის პერიოდში ავტორების მიერ მოწოდებული ინდექსით არ დაფიქსირდა კორელაცია სქესის, ასაკისა და ბიომპედანსომეტრიულ პარამეტრებს შორის, ამიტომ საჭიროა დამატებითი შესწავლა.

HIGHER LESION NUMBERS RESULT IN HIGHER RECURRENCE RATES: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN CONDYLOMATA ACUMINATA TREATED WITH ELECTROCAUTERIZATION

Pekmezci E.

Gözde Hospital, Department of Dermatology, Malatya, Turkey

Condylomata acuminata (anogenital warts /CA) is caused by human papillomavirus (HPV) infections and results in considerable morbidity, and even mortality. The major risk factor for HPV infection in both genders is the number of sexual partners [1,2]. CA is the most frequent sexually transmitted disease worldwide [1], and generally seen in sexually active young people. It is estimated that approximately 80% of sexually active people will be infected in their lifetime although not all of them will develop CA [3]. Epidemiological studies have revealed that infection prevalence is highest immediately after the beginning of sexual activity in the late adolescence or early adulthood. Later it decreases with age, probably due to immune response development [4]. The incidence of CA is 47-163/100 000 for males and 23-110/100 000 for females in reports of large-scale observations. The differences in the specialty of the physicians which CA patients referred, primarily due to the healthcare system of each country, might be the cause of variabilities in the reported incidence rates [5].

The HPV family (*Papillomaviridae*) comprises more than 120 viruses which have affinity to cutaneous or mucosal epithelia [6]. HPV type 6 and 11 are non-oncogenic types and responsible for more than 90% of clinical manifestations of anogenital infections which break out as external warts [1]. The virus may persist at the infected regions for one year without any manifestation of the disease. The oncogenic types like 16 and 18 may generate malignancies of anogenital skin or mucosa [2], and they are also the cause of approximately 70% of invasive cervical neoplasias [1,7]. Co-infection with multiple HPV types is also possible and may combine both non-oncogenic and oncogenic types [1].

Although CA is cosmetically unacceptable and associated with serious discomfort, it is reported that the emotional stress is often greater than the medical effects of the disease [8]. The leading causes of stress are generally feeling ashamed due to diagnosis, the uneasiness of treatment, and the fears of cancer, recurrence and transmission to the partner [1]. Currently, there is no effective manner of preventing HPV transmission. Infection can only be avoided with complete refrainment from all forms of sexual activity as even condoms do not provide complete protection from the virus. The disease can also be transmitted by non-intromissive sexual activities [3]. Prophylactic quadrivalent HPV vaccines offer significant decreases in the incidence of HPV infection, CA, and cytologic aberrations [9].

Treatment of CA may be a disturbing experience for both physician and patient. Although there are numerous treatment modalities, none are completely successful in total elimination of the virus and therefore recurrence is a notable problem [8]. Current physician applied therapies are composed of both cytotoxic and ablative modalities [6,8]. However, the high recurrence rate (25-40%) may discourage clinical use [6]. Cytotoxic agents that treat CA destroy the affected tissue either by chemo-destructive

or antiproliferative modes of action. Physically ablative therapies include cryotherapy, laser therapy, surgical excision, and electrosurgery or electrocauterization [8]. Electrocauterization is a quite effective technique with an initial success rate over 90%, but can be painful and requires generally local or sometimes intravenous anesthesia as in excisional surgery [6].

In this five-year retrospective analysis, besides the demographic features of the referred CA patients, it is depicted the recurrence rates and discussed the factors affecting recurrences after therapy with electrocauterization at a private hospital dermatology clinic in a conservative mid-sized Eastern Anatolian city.

Material and methods. 237 male and female patients with CA who referred to our hospital dermatology clinic, treated with electrocauterization after local anesthesia, and adjusted the follow up protocol, between 2012-2017 were retrospectively recruited. All the patients were immunocompetent with no previous sexually transmitted disease history, and there was no declared pregnancy.

The lesion numbers were recorded in the first visit of each patient. The counting process was performed by considering each island as one lesion, whether flat, papular or vegetative, and ignoring its diameter. The lesions on pubis, penis, scrotum, vulva, labium major, labium minor, perineal region, perianal region and both inguinal regions were included in counting process.

All the visible lesions were destroyed and cleared in all patients in their first sessions. The disease was confirmed by biopsy in all patients. The female patients were also referred to gynecologist for vaginal and cervical examinations. After the treatment, the patients were followed up every three months for one year. If the treatment was repeated due to recurrence, the follow up protocol was continued again for one year. Student's t test (two-tailed, unpaired, homoscedastic) was used for statistical analyses.

Results and their discussion. Gender distributions, mean ages and mean disease durations recorded at the first visit; for all patients, for the patients with at least one recurrence and for the patients without any recurrence during the subsequent five-year period, are depicted in Table 1.

The female patients who were referred to gynecologist for vaginal and cervical examinations were all reported clean. The treatment sessions were repeated in recurrences, again to obtain complete clearance. Although in decreasing ratios, up to five recurrences were recorded in male patients. For the male patients who showed recurrence the mean total number was 1.6. In female patients no recurrence was encountered more than one. Mean total recurrence periods were 16.1 and 5.8 months. Total recurrence ratios and the relevant patient numbers were 26.4% (n=53) and 22.2% (n=8) for male and female patients respectively. The recurrence statistics for male and female patients are demonstrated in Table 2.

Table 1. Gender, mean age and mean disease durations \pm standard deviations of the patients at their first visits

	Males			Females		
	n	Age	Duration (Month)	n	Age	Duration (Month)
All patients	201	36.7 \pm 10.4	2.6 \pm 1.2	36	30.8 \pm 8.5	2.5 \pm 0.9
Patients with recurrence	53	37.4 \pm 9.9	2.6 \pm 1.1	8	30.8 \pm 8.7	2.5 \pm 0.7
Patients without recurrence	148	36.6 \pm 10.6	2.6 \pm 1.3	28	30.8 \pm 8.4	2.2 \pm 0.9

Table 2. Patient distribution according to recurrence numbers. Mean recurrence number and period values are demonstrated with \pm standard deviation

	Males		Females		All patients	
	n	%	n	%	n	%
Patients with 1 recurrence	36	18	8	22.2	44	18.6
Patients with 2 recurrences	9	4.4	0	0	9	3.8
Patients with 3 recurrences	5	2.5	0	0	5	2.1
Patients with 4 recurrences	2	1	0	0	2	0.8
Patients with 5 recurrences	1	0.5	0	0	1	0.4
All patients with recurrence	53	26.4	8	22.2	61	25.7
Mean total recurrence number	1.6 \pm 0.9		1.0 \pm 0.0		1.5 \pm 0.9	
Mean total recurrence period (Month)	16.1 \pm 13.8		5.8 \pm 5.7		14.7 \pm 13.5	

Table 3. p values of age, recurrence number, recurrence period, and disease duration comparisons of male and female patients

	p
Age (All patients)	=0.0015
Total recurrence number	=0.0001
Total recurrence period	=0.0447
Duration	=0.1065

In both male and female patients there were no significance in age and disease duration comparisons among the groups of all patients, patients with recurrence and patients without recurrence (i.e. intragroup comparisons in Table 1). On the other hand, comparing male to female patients, the results were significant in age, recurrence number, recurrence period, but insignificant in disease duration (i.e. intergroup comparisons in Table 1 and Table 2). In Table 3 it is shown the p values of intergroup comparisons.

For both male and female patients the lesion numbers recorded in the first visits were found significantly higher in the patients with at least one recurrence, compared to the patients without recurrence. In Table 4 it is shown the mean lesion numbers of all patients, patients with recurrence and patients without recurrence, and the p values of comparisons of the last two. Here it is seen that the patients with recurrence have significantly higher lesion numbers in both males and females.

The epidemiological data approves that CA incidence is the highest in young males and females, coinciding to the age of increased new partner acquisition [5]. Although this is so, the mean age, incidence and prevalence of the infection may vary to a some extent in different populations, even in the same country, according to the level of conservativity and social approaches to sexuality. In a survey performed in Turkey to reveal the prevalence of CA in female patients, it was declared that the prevalence was 12.5-fold higher in Aegean region compared to Eastern region (i.e. 326 vs. 26 women in 100 000). In the same survey it was also found a strong correlation between the prevalence of CA and time lapse among the

first and subsequent marriages: As the time between the previous and subsequent marriage increased, prevalence of CA pursued an exponential increase which implies that the divorced women feel more free sexually [10]. It was reported that female patients contracted the infection at a younger age than male patients [11]. The significantly smaller age of female patients compared to males in our analysis (Table 3), is compatible with the literature data. The earlier peak among females may be related to sex partner selection patterns, as younger females tend to choose older males, or probably to shorter incubation times in females, although no solid data is available currently. According to national database studies in both the US and Germany, most females with CA visited their gynecologists, while males preferred primarily dermatologists [5]. Although we lack accurate data for the patients' specialty preferences in Turkey [10], the lower number of female patients referred to our clinic is also most probably due to gynecologist preference of the majority.

HPV contagion occurs through the sites of destroyed epithelial tissue. The life cycle of the virus begins at the epithelial basal cells and develops with epithelial cell differentiation, resulting in existence of complete virions in the superficial layer. Nevertheless, the prevalence of HPV infection was found much higher in samples obtained by tissue excision compared to collection of exfoliated genital cells by scratching [12], which represents the greater viability of the virus in the deep epidermis. The risk of transmission is greatest in the presence of active lesions, as they show a fertile HPV infection [8]. It is still a matter of debate if the virus can completely be eradicated or stay latent to reactivate later. With the current state of the art polymerase chain reaction methods, it is still probable to remain a viral load under the detectability threshold, even in the obvious clearance of the virus [4]. The male and female total recurrence rate (i.e. 25.7) observed in our patients (Table 2), may be considered as in line with the literature data for ablative modalities [6], though in the lowest ratio reported. The higher recurrence number and related recurrence period in males compared to females (Table 3) are probably due to the social realities and structure of the relevant population. In this kind of conservative societies, generally

Table 4. Mean lesion numbers±standard deviations of the subgroups.
In the last column it is shown the p values of comparisons of the patients with and without recurrence

	All patients (A)	Patients with recurrence (B)	Patients without recurrence (C)	p (B vs. C)
Males	6.2±2.5	7.0±1.4	5.8±2.7	=0.0027
Females	5.9±2.3	8.3±2.4	5.2±1.8	=0.0006

males are sexually freer and have more partners than females. This might lead up more sexual intercourse with different people for males and more recurrence of HPV lesions.

With the ablative modalities that are aimed to demolish the warts locally, it may not be destroyed the subclinical lesions and the reservoirs of HPV in the surrounding seemingly clear skin [6,8]. This handicap may be the leading cause of recurrence with such methods like excisional surgery and electrosurgery. In a study to investigate the prevalence of abnormal cervical cytology (ACC) in immunocompetent women with CA, the only significant factor associating ACC with features of CA was found the number of lesions. The increased number of lesions signifies more traumatic sites on the surface of the genital tract, including cervix, also increasing the access of oncogenic types of HPV to the cervical basal layer [2]. In a ten-year retrospective study to analyse factors predicting residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia (CIN) after cervical conization with negative margins, patients with persistent HPV infection were found to be at high risk for recurrence and recommended for close surveillance and monitoring [13]. In another study to search the risk factors for recurrence of CIN after loop electrosurgical excision procedure (LEEP), the positive margin left was found the only risk factor for persistent/recurrent disease. Other factors such as patient's age, HPV viral load and HPV typing did not play a role in recurrence [14]. But there are studies associating the HPV type and recurrence also. In a study evaluating the connection of HPV type with recurrence rates in high grade CIN treated by LEEP with negative margins, preoperative infections with multiple HPV types were associated with the highest rate of residual/recurrent lesions, compared to infections with a single HPV type [15]. It was also demonstrated that multiple HPV infections predisposed an individual to more warts, larger warts, a longer disease course, and a greater frequency of recurrence [16]. Patients with multiple HPV infections were found more likely to have high-risk HPV infection [12], and they were related to a more severe disease and a worse prognosis [16].

A quite interesting result of our analysis is the connection of recurrence with the number of lesions (Table 4). The higher number of lesions in the patients with recurrence, both may be due to insufficient clearance because of multiplicity, and/or to more occult virus reservoirs left periphery to the lesion islands. Referring to the association between the multiple HPV infections and higher number of lesions [16], it may also be hypothesized that the recurrence of CA might be related with multiple HPV infections also. It should also be emphasized that some of these recurrences may be due to reinfection with regard to lifestyle of the patients. Nevertheless, this probability enforces the hypothesis that connecting the recurrence rate and multiple HPV infections, because promiscuous sexual relations increase the risk of multiple infections per se. Additionally, the connection between the abnormal cytology and the number of lesions [2], renders this issue more susceptible. From the point of study limitations, this is a non-designed retrospective study only evaluating the data available. Some factors which are thought to be associated with recurrence, such as smoking and oral contracep-

tive use [17] were not recorded in our patients' history. Because there is a controversy about the connection between HPV type and recurrence [14,15], it may be more impressive to perform a prospective study with HPV typing in addition to other relevant factors.

Conclusion. Treatment of CA with electrocauterization is an effective modality with complete clearance of the lesions after each session, and the recurrence rate is relatively low regarding the literature data on recurrence with other ablative methods. The significantly higher recurrence in males may be the result of more sexual freedom presented to males than females in the relevant conservative society. As the recurrence rate is related with the number of lesions, the patients with multiple lesions should be followed up closely.

REFERENCES

- Bhatia N, Lynde C, Vender R, et al. Understanding genital warts: epidemiology, pathogenesis, and burden of disease of human papillomavirus. *J Cutan Med Surg.* 2013; 17(Suppl 2): 47-54.
- Chayachinda C, Boriboonhirunsarn D, Thamkhantho M, et al. Number of external anogenital warts is associated with the occurrence of abnormal cervical cytology. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(3): 1177-1180.
- Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *J Am Osteopath Assoc.* 2006; 106(3 Suppl 1): 2-8.
- Trottier H, Ferreira S, Thomann P, et al. HPV infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res.* 2010; 70(21): 8569-8577.
- Patel H, Wagner M, Singhal P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 39.
- Leszczyszyn J, Lebski I, Lysenko L, et al. Anal warts (condylomata acuminata)-current issues and treatment modalities. *Adv Clin Exp Med.* 2014; 23(2): 307-311.
- Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv.* 2006; 61(6 Suppl 1): 3-14.
- Gall SA. Female genital warts: global trends and treatments. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2001; 9: 149-154.
- Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006; 2006 Suppl 40470.
- Ozgul N, Tuncer M, Abacioglu M, et al. Estimating prevalence of genital warts in Turkey: survey among KETEM-affiliated gynecologists across Turkey. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2011; 12(9): 2397-2400.
- Chuang TY, Perry HO, Kurland LT, et al. Condyloma acuminatum in Rochester, Minn., 1950-1978. I. epidemiology and clinical features. *Arch Dermatol.* 1984; 120(4): 469-475.
- Kwon T, Moon KH, Yang SH, et al. Multiple human papillomavirus infection is associated with high-risk infection in male genital warts in Ulsan, Korea. *J Korean Med Sci.* 2016; 31(3): 371-375.

13. Fan A, Wang C, Han C, et al. Factors affecting residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization with negative margins. *J Med Virol*. 2018; 90(9): 1541-1548.
14. Niu XY, Feng YK. [Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP risk factors for predicting residual disease in high-grade squamous cervical intraepithelial neoplasia following LEEP conisation. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015; 46(2): 321-325.
15. Wu D, Zheng Y, Chen W, et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011; 51(2): 114-118.
16. Cong X, Sun R, Zhang X, et al. Correlation of human papillomavirus types with clinical features of patients with condyloma acuminatum in China. *Int J Dermatol*. 2016; 55(7): 775-780.
17. Wheeler CM: Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008; 35(4): 519-536.

SUMMARY

HIGHER LESION NUMBERS RESULT IN HIGHER RECURRENCE RATES: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN CONDYLOMATA ACUMINATA TREATED WITH ELECTROCAUTERIZATION

Pekmezci E.

Gözde Hospital, Department of Dermatology, Malatya, Turkey

Condylomata acuminata (anogenital warts/CA) is the most frequent sexually transmitted disease with high recurrence rates in young adults resulting in considerable morbidity. An analysis performed on the five-year retrospective data of the CA patients who have visited our dermatology clinic, was aimed at the success rate of treatment with electrocauterization and recurrence dynamics, as well at determining the demographic structure of the patients.

237 patients with CA, who were treated at our hospital's dermatology clinic with electrocauterization under local anesthesia, during 2012-2017 were followed up retrospectively. The lesion number of each patient was recorded at the first visit. All the visible lesions were removed and cleared in all patients in all sessions. After the treatment, each patient was followed up every three months for one year. The data on demographic features, disease duration, lesion counts, treatment efficacy, and recurrence rates were statistically analyzed.

Males were older in age and had higher number of recurrences after treatment compared to females (36.7 vs. 30.8; $p=0.0015$), but there was no statistically significant difference in disease durations prior to the first visit. Total recurrence ratios and the relevant patient numbers were 26.4% ($n=53$) and 22.2% ($n=8$) for male and female patients respectively ($p=0.0001$). For both male and female patients, the lesion numbers recorded at the first visit were found significantly higher in the patients with recurrence, compared to the patients without recurrence ($p=0.0027$ and $p=0.0006$, respectively).

Electrocauterization is an effective modality in treatment of CA and the recurrence rate is relatively low in comparison to the published data on recurrence with other ablative therapy methods. The significantly higher recurrence in males may be the re-

sult of more risky (frivolous) sexual behavior adopted by them. Due to the higher probability of recurrence, the patients with multiple lesions should be followed closely after the treatment.

Keywords: condylomata acuminata, electrocauterization, treatment, recurrence.

РЕЗЮМЕ

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ РЕЦИДИВОВ АНОГЕНИТАЛЬНЫХ БОРОДАВОК, ВЫЗВАННАЯ БОЛЬШИМ КОЛИЧЕСТВОМ НОВООБРАЗОВАНИЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С CONDYLOMATA ACUMINATA, ЛЕЧИВШИХСЯ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОКАУТЕРИЗАЦИИ

Пекмеджи Э.

Больница Гёздэ, отделение дерматологии, Малатья, Турция

Condylomata acuminata (CA, или аногенитальные бородавки) - наиболее часто встречающееся заболевание, передающееся половым путем, с высокой частотой рецидивов среди молодых людей, что приводит к значительной заболеваемости. Проведённый ретроспективный анализ пяти-летних данных пациентов с CA, лечившихся в нашей дерматологической клинике предусматривал как установление эффективности лечения методом электрокаутеризации и динамики рецидивов, так и определение демографической структуры пациентов.

Ретроспективно были обследованы 237 пациентов с CA, проходивших лечение в дерматологической клинике нашей больницы методом электрокаутеризацией под местной анестезией, в период за 2012-2017 гг. При первом осмотре было зарегистрировано количество новообразований у каждого пациента. Все видимые новообразования были удалены у каждого пациента на каждом сеансе. После лечения пациенты наблюдались каждые три месяца в течение года. Статистически проанализированы данные о демографических особенностях, длительности заболевания, количестве поражений, эффективности лечения и частоте рецидивов.

Мужчины были старше по возрасту и имели более высокое число рецидивов после лечения в сравнении с женщинами (36,7 против 30,8; $p=0,0015$), однако статистически значимых различий в продолжительности заболевания до первого посещения не было. Суммарные показатели рецидивов и количество соответствующих пациентов составили 26,4% ($n=53$) среди мужчин и 22,2% ($n=8$) среди женщин ($p=0,0001$). Как для пациентов мужского, так и женского пола, количество поражений, зарегистрированных при первом посещении, обнаружено значительно выше у пациентов с рецидивами в сравнении с пациентами без рецидивов ($p=0,0027$ и $p=0,0006$, соответственно).

Электрокаутеризация является эффективным методом лечения CA, и частота рецидивов относительно низкая в сравнении с опубликованными данными о рецидивах после лечения другими методами абляционной терапии. Значительно более высокий уровень рецидивов у мужчин может быть результатом более рискованного (свободного) сексуального поведения. Ввиду более высокой вероятности рецидива, пациенты с множественными поражениями должны тщательно наблюдаться после лечения.

რეზიუმე

ანოგენიტალური მეტეკტების რეციდივის მაღალი ხარისხი, გამოწვეული ახალწარმონაქმნების დიდი რაოდენობით: ელექტროკაუტერიზაციით ნამკურნალები *Condylomata acuminata*-ს მქონე პაციენტების რეტროსპექტული კოორტული კვლევა

მ. ეკმელჯი

გიოზდეს საავადმყოფო, დერმატოლოგიის განყოფილება, მაღატია, თურქეთი

Condylomata acuminata (CA, ილიოანოგენიტალური მეტეკტი) სქესობრივი გზით გადამდები და ახალგაზრდებში რეციდივების მაღალი სიხშირის მქონე ყველაზე ხშირი დაავადებაა, რაც მაღალ ავადობას განაპირობებს.

ნატარებულია *Condylomata acuminata*-ს მქონე დერმატოლოგიურ კლინიკაში ნამკურნალები პაციენტების 5 წლის მონაცემების რეტროსპექტული ანალიზი. კვლევა გულისხმობდა როგორც ელექტროკაუტერიზაციის მეთოდით მკურნალობის ეფექტურობის და რეციდივების დინამიკის შეფასებას, ასევე, პაციენტების დემოგრაფიული სტრუქტურის განსაზღვრას.

რეტროსპექტულად გამოკვლეულია 237 პაციენტი *Condylomata acuminata*-თი, რომელთაც 2012-2017 წწ. კლინიკაში ჩაუტარდა მკურნალობა ელექტროკაუტერიზაციის მეთოდით, ადგილობრივი ანესთეზიით.

პირველი გასინჯვისას თითოეული პაციენტში რეგისტრირდებოდა ახალწარმონაქმნების რაოდენობა. თითოეულ პაციენტს თითოეულ სეანსზე აცილებდნენ

ყველა ხილული ახალწარმონაქმნს. მკურნალობის შემდგომ პაციენტები დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდნენ ერთი წლის განმავლობაში. სტატისტიკურად გაანალიზდა დემოგრაფიული თავისებურებები, დაავადების ხანგრძლივობის, დაზიანებათა რაოდენობის, მკურნალობის ეფექტურობის და რეციდივების სიხშირის მაჩვენებლები.

მამაკაცები იყვნენ მეტი ასაკის და მათში დაფიქსირდა რეციდივების უფრო მაღალი სიხშირე ქალებთან შედარებით (36,7 versus 30,8; $p=0,0015$), მაგრამ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება პირველ ვიზიტამდე დაავადების ხანგრძლივობას შორის არ აღინიშნა.

რეციდივების ჯამურმა მაჩვენებელმა და შესაბამისი პაციენტების რაოდენობამ მამაკაცებს შორის შეადგინა 26,4% ($n=53$), ქალებს შორის - 22,2% ($n=8$) ($p=0,0001$). როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში პირველი ვიზიტის დროს დაფიქსირებული დაზიანებების რაოდენობა მეტი იყო რეციდივების მქონე პაციენტებში ურეციდივოსთან შედარებით ($p=0,0027$ და $p=0,0006$, შესაბამისად).

ელექტროკაუტერიზაცია წარმოადგენს *Condylomata acuminata*-ის მკურნალობის ეფექტურ მეთოდს; მის შემდგომ რეციდივების სიხშირე ნაკლებია, აბლაციური თერაპიის სხვა მეთოდების გამოყენების ლიტერატურაში აღწერილ მაჩვენებლებთან შედარებით.

მამაკაცებში რეციდივების უფრო მაღალი დონე შეიძლება წარმოადგენდეს უფრო თავისუფალი (რისკის მეტად შემცველი) სექსუალური ქცევის შედეგს. რეციდივის მეტი ალბათობის გამო, მრავლობითი დაზიანებების მქონე პაციენტები მკურნალობის შემდეგ საჭიროებენ უფრო გულდასმით მეთვალყურეობას.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Кравчук Б.А., Гетьман В.Г., Сокур П.П., Белоконь О.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины, кафедра торакальной хирургии и пульмонологии, Киев, Украина

Доброкачественные образования средостения остаются актуальной проблемой клинической онкологии детского возраста. В структуре онкологических заболеваний они составляют 3-6% всех образований органов грудной клетки и по сей день представляют узкопрофессиональный интерес для детских торакальных хирургов и онкологов. Средостение – это сосредоточие жизненно важных органов и анатомических структур, замкнутых в ограниченном, относительно жестком пространстве, а потому особенно уязвимых для любого объемного процесса. По мере роста образований средостения, давление, смещение, ротация, перегиб органов и структур или их прорастание в окружающие ткани обуславливают клинику медиастинального компрессионного синдрома, особенностью которого является гетерогенность проявлений, что на ранних стадиях заболевания

существенно отягощает их диагностику. Постоянные колебания внутригрудного давления, связанные с дыхательными экскурсиями, усиливают проявления медиастинального компрессионного синдрома.

Множество авторов утверждают, что объективная клиническая симптоматика при образованиях средостения неспецифическая и, за редким исключением, не позволяет вовремя установить точный нозологический диагноз. Значительный процент (17-50%) доброкачественных образований средостения протекает бессимптомно и обнаруживается случайно, преимущественно после проведенного рентгенологического обследования органов грудной клетки (ОГК) по поводу интеркуррентных заболеваний или во время профилактического осмотра [5]. Большинство образований средостения (70-80%) диагностируются на стадии

осложнений, обусловленных компрессией окружающих органов и структур, а при соответствующих условиях могут трансформироваться в злокачественные формы, что несет в себе потенциальную угрозу жизни пациента [6,8,10]. Учитывая особенности морфологической структуры, локализации, синтопических отношений и клинического течения новообразований средостения, вопросы ранней диагностики и лечения остаются актуальными по сей день. Решение этих вопросов требует комплексного подхода, особенно на ранних стадиях заболевания, что и побудило к изучению особенностей клинического течения и заблаговременной диагностики доброкачественных образований средостения у детей.

Цель исследования - оптимизация средств и методов ранней диагностики и улучшение результатов лечения доброкачественных образований средостения.

Материал и методы. В клинике детской торакальной хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования за период с 1995 по 2018 гг. находились на обследовании и лечении более 730 больных с патологией средостения. В данное исследование включено 294 больных в возрасте от 3 мес. до 18 лет с доброкачественными (зрелыми) формами образований средостения. Нозологическая структура доброкачественных образований средостения (ДОС): образования вилочковой железы (ОВЖ) – 173 (58,8%) случаев, из них 154 (89,0%) с гиперплазией тимуса (ГПТ), нейрогенные опухоли (НО) – 68 (23,1%); тератоидные образования (ТДО) – 17 (5,8%); мезенхимальные образования (МХО) – 7 (2,4 %); кисты средостения - 29 (9,9%). Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблицах 1 и 2.

Диагноз ДОС базировался на жалобах, данных анамнеза жизни и заболевания, особенностях клинического течения, результатах рентгенологического, инструментального и ультразвукового методов обследования, а также лабораторного и иммунологического исследований. Комплексное обследование проведено всем детям. Тщательно изучены жалобы, анамнез жизни и заболевания, клиническая симптоматика, которые имели респираторный характер в 79,6% случаев.

Ведущими объективизирующими и уточняющими методами диагностики ДОС были лучевые. Обзорная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в двух проекциях выполнена всем больным. В последние годы обзорную рентгенографию ОГК сочетали с контрастной эзофагографией. В зависимости от характера образования, его локализации, размеров, сложности синтопических отношений «опухоль – окружающие органы», в разные годы применяли соответствующие уточняющие методы: контрастную эзофагографию (КЭ), линейную томографию (ЛТ), пневмомедиастинографию (ПМГ), пневмомедиастинотомографию (ПМТГ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную пневмомедиастинотомографию (КПМТГ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с усилением, ультразвуковое сканирование (УЗС) с доплерографией, дистанционную инфракрасную термографию (ДИТГ).

Показаниями для непрямого проведения МРТ являлись нейрогенные опухоли по типу «песочных часов» [9]. Цветная или спектральная эхография Доплера выполнялась при симптомах компрессии крупных сосудов средостения и шеи. Частота использования основных лучевых методов у детей с ДОС приведена в таблице 3.

Эндоскопические методы применялись с целью выявления и определения степени компрессии, инвазии, инфицирования соответствующего органа или структуры, а также с целью забора биопсийного материала. Трахеобронхоскопия (ТБС) выполнена в 68,3% случаев, эзофагоскопия (ЭС) – в 24,6%, торакоскопия (ТС) - в 6,1%, медиастиноскопия - в 2,3%.

Забор материала для морфологической верификации выполнялся путем трансторакальной, торакоскопической, медиастиноскопической пункционной или эксцизионной биопсии в случаях подозрения на злокачественную трансформацию образования.

Лечение ДОС – оперативное. Прооперировано 154 (52,4%) больных, из них 13 (8,6%) повторно.

Таблица 1. Распределение детей с ДОС по возраст

Возраст	Количество больных										
	Вилочковая железа				НО	ТДО	МХО	Кисты			Итого:
	Тимомы	Тератомы	ГПТ	Кисты				БГ	ЭГ	ЦКП	
До года	1	3	108	-	-	1	2	5	-	-	120
От 1 до 3 лет	1	-	17	-	7	4	-	2	-	2	33
От 3 до 5 лет	1	-	11	-	16	0	2	1	1	-	32
От 5 до 10 лет	2	-	15	-	24	5	3	6	4	-	59
Старше 10 лет	3	5	3	3	21	7	-	6	2	-	50
Всего	8	8	154	3	68	17	7	20	7	2	294

Таблица 2. Распределение детей с ДОС за полом

Вид образования	Пол	Мальчики		Девочки		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Образования тимуса		112	38,1	61	20,7	173	58,8
Нейрогенные опухоли		36	12,3	32	10,9	68	23,2
Тератоидные опухоли		3	1,0	14	4,8	17	5,8
Мезенхимальные образования		3	1,0	4	1,4	7	2,4
Кисты		16	5,4	13	4,4	29	9,8
Всего		170	57,8	124	42,2	294	100

Таблица 3. Характеристика лучевой программы у детей с ДОС

Вид лучевого обследования	%
Обзорная рентгенограмма ОГК в двух проекциях	100
Контрастная эзофагография	45,7
Линейная томография	23,3
Компьютерная томография	76,5
Компьютерная ПМТГ	15,4
МРТ	16,6
УЗС в до- и послеоперационном периодах, соответственно	86,7/100
Термография	7,4

Таблица 4. Частота ОССК в зависимости от морфологической формы образования

Вид образования	БСТ	Органоспецифические симптомокомплексы (абс/%)						
		РЕСП.	НГ	ДФ	ГД	ОГ	БС	ОТ
ОВЖ n=173	6/3,5	167/96,5	-	1/0,6	8/4,6	-	5/2,9	4/2,3
НО n=68	17/25,0	32/47,1	19/27,9	4/5,9	6/8,8	17/25,0	9/13,2	3/4,4
Кисты n=29	12/41,4	17/58,6	-	1/3,5	-	1/3,5	2/6,9	2/6,9
ТДО n=17	3/17,7	12/70,6	-	1/5,9	-	-	3/17,7	7/41,2
МХО n=7	1/14,3	6/85,7	-	-	1/14,3	-	1/14,3	-
Всего: n=294	39/13,3	234/79,6	19/6,5	7/2,4	15/5,1	18/6,1	20/6,8	16/5,4

Среди 154 больных с гиперплазией вилочковой железы 14 (9,1%) прооперированы, 140 (90,9%) – пролечены консервативно и находятся под динамическим наблюдением.

Результаты и их обсуждение. Компрессионный синдром присущ всем объемным процессам средостения, особенно новообразованиям, при которых он является ведущим. Особенностью ДОС у детей является длительный латентный период. На основе анализа изученных и систематизированных жалоб, анамнеза жизни и заболевания, клинических признаков ДОС на ранних стадиях их развития и результатов объективных методов исследования выделено две разновидности клинического течения: бессимптомное и типичное.

Бессимптомное течение (БСТ) зарегистрировано у 39 (13,3%) больных исследуемой группы, заболевание выявлено случайно в условиях рентгенологического обследования ОГК по поводу интеркуррентных заболеваний или во время профилактического осмотра. Чаще БСТ наблюдалось у больных с кистами средостения (41,4%) и с НО (25,0%).

Типичное течение (ТТ) заболевания клинически проявлялось синдромом медиастинальной компрессии различной степени выраженности и зарегистрировано у 255 (86,7%) больных. Лишь появление симптомов, обусловленных давлением образования на окружающие органы и структуры средостения, позволяло заподозрить наличие патологии и начать целенаправленное обследование больного. ДОС у этой группы больных диагностированы на стадии компрессионных осложнений.

Анализ клинических данных в условиях типичного течения заболевания позволил выделить два периода: ограниченной (нев्यразительной) и манифестной (выразительной) органоспецифической симптоматики.

С ростом образования создаваемые им давление, смещение, ротация, перегиб органов и структур или их инвазия обуславливают ряд жалоб и клинических симптомов, которые на ранних стадиях заболевания, в период ограниченной органоспецифической симптоматики, имеют невыразительные черты, обусловленные медленным ростом образования или его длительным отсутствием и высокими адаптивными компенсаторными возможностями детского организма, что существенно продлевает срок установления точного нозологического диагноза. Органоспецифичность жалоб и клинических симптомов обуславливалась локализацией, размерами и степенью компрессии соответствующего органа или структуры.

В условиях преимущественной компрессии органа или структуры соответствующей системы и с целью систематизации жалоб и клинических симптомов, в процессе исследования, выделены следующие органоспецифические симптомокомплексы (ОССК), присущие ДОС: респираторный (РЕСП.), нейрогенный (НГ), остеогенный (ОГ), дисфагический (ДФ), гемодинамический (ГД). Образованиям, что трансформировались в злокачественные формы или осложнились нагноением, кроме компрессионного, были присущи общетоксический (ОТ) симптомокомплекс и болевой симптом (БС). Частота ОССК в зависимости от морфологической формы ДОС представлена в таблице 4.

Исходя из данных анализа, ведущим ОССК у детей с ДОС был респираторный (79,6%), его частота значительно превышала частоту других ОССК. В зависимости от вида образования, его частота была следующей: ОВЖ - 96,5%; МХО - 85,7%; ТДО - 70,6%; кисты средостения - 58,6%; НО - 47,1%.

Респираторный симптомокомплекс (РСК) присущ всем видам ДОС. Его частота преобладала при ОВЖ, МХО, ТДО

и кистах средостения, т.е. при образованиях, которые имели непосредственный контакт с воздухоносными путями (ВНП) и локализовались в переднем и среднем средостении. Несмотря на преимущественную локализацию, НО в заднем средостении и отсутствии непосредственного контакта с ВНП, РСК у этой группы больных также был основным, и, кроме девиации, компрессии, ротации трахеи и/или главных бронхов, обуславливался вегето-висцеральными функциональными сдвигами, связанными с поражением структур симпатического ствола.

В патогенезе РСК при ДОС отмечены нарушения аэродинамики, биомоторики, самоочищения и вторичное инфицирование дыхательных путей, которое клинически проявлялось немотивированным кашлем, явлениями дыхательной недостаточности (ДН) различной степени выраженности (одышка, цианоз, стридорозное дыхание, приступы асфиксии) и частыми бронхолегочными заболеваниями, которые плохо подвергались классическим методам лечения. Выраженность жалоб и клинических симптомов зависела от локализации, размеров образования, степени компрессии дыхательных путей и вегетативных сдвигов.

Особенность РСК, в зависимости от периода ограниченной или манифестной органоспецифической симптоматики, заключалась в том, что в период манифестации клинические признаки компрессии ВНП были подтверждены рентгенологически и/или эндоскопически. В период ограниченной органоспецифической симптоматики клинические проявления компрессии ВНП были минимальными, проявлялись покашливанием в периоде ремиссии или кашлем в периоде рецидива бронхолегочного заболевания (БЛЗ), которое хорошо поддавалось медикаментозному лечению. Невыразительность клинической картины, удовлетворительный ответ на медикаментозную терапию служили мотивом несвоевременного рентгенологического обследования ОГК, которое выполнялось через длительный период с момента первых проявлений заболевания. Количество рецидивов БЛЗ у этой группы детей варьировало в пределах от 3 до 14 эпизодов, а временной промежуток - от 3 до 12 месяцев и более. После рентгенологического обследования ОГК у этих больных диагностировано образование средостения различного происхождения и локализации. Диагностическая ТБС не определяла признаков компрессии, отмечались только явления эндобронхита, что свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении функции самоочищения бронхов.

Полученные и описанные выше данные позволили в патогенезе ДОС, в период ограниченных проявлений, впервые обозначить звено «локальной иммобилизации», т.е. ограничение перистальтических движений или обездвиживания участка трахеи и/или крупных бронхов, соответственно локализации образования, как первую степень компрессии ВНП и как пусковой механизм РСК у этой группы больных.

В отличие от типичного развития респираторных воспалительных процессов, где первичным звеном патогенеза является вирусно-бактериальное инфицирование дыхательных путей, патогенетическим основанием синдрома «локальной иммобилизации» при ДОС, фигурировали первичные нарушения биомоторики, аэродинамики, самоочистки дыхательных путей, что способствует вторичному их инфицированию и клинически проявляется частыми респираторными заболеваниями (бронхит, пневмония).

Исходя из патогенетических механизмов, нами разработаны и предложены для практического использования кли-

нико-рентгенологическая и эндоскопическая классификации стеноза ВНП у детей с ДОС в зависимости от степени компрессии (утверждена XXIII съездом хирургов Украины в 2015 г).

Эндоскопическая классификация стеноза ВНП у детей с ДОС:

I степень – «локальная иммобилизация» – обездвиживание участка трахеи и/или главного бронха, соответственно локализации образования.

II степень – сужение просвета ВНП до 1/2 диаметра;

III степень – сужение просвета ВНП от 1/2 до 2/3 их диаметра;

IV степень – сужение просвета ВНП 2/3 диаметра и более.

Первая степень стеноза ВНП соответствует периоду ограниченных проявлений РСК, вторая, третья и четвертая - манифестному периоду типичного течения.

Ступенчатая клинико-рентгенологическая и эндоскопическая характеристика стеноза ВНП у детей с ДОС:

I степень – «локальная иммобилизация» трахеи и/или крупного бронха проявляется невыразительными респираторными жалобами и симптомами. Характерные немотивированные покашливание или кашель при отсутствии признаков активного респираторного процесса. Эндоскопические признаки компрессии, ротации, перегиба ВНП отсутствуют. В зависимости от срока заболевания возможны явления эндобронхита I степени воспаления. Рентгенологически - образование незначительных размеров размещено паратрахеально и/или парабронхиально, возможные признаки девиации ВНП. Явления ДН отсутствуют.

II степень проявляется неустойчивыми респираторными жалобами и симптомами. Респираторные воспалительные процессы склонны к рецидивированию, классические методы лечения позволяют достичь удовлетворительного эффекта. Эндоскопически – сужение просвета ВНП до 1/2 диаметра обусловлено компрессией извне, возможны ротация, перегиб, явления эндобронхита I-II степени воспаления. Рентгенологически – образование компрессирует трахею и/или бронх до 1/2 диаметра. ДН – I-II степени, в условиях физической нагрузки.

III степень проявляется выразительными респираторными жалобами и симптомами, частыми рецидивирующими бронхитами и пневмониями до 5-6 рецидивов в год. Эндоскопически – сужение просвета ВНП от 1/2 до 2/3 их диаметра. Явления эндобронхита II-III степени воспаления. Рентгенологически – образование компрессирует трахею и/или бронх от 1/2 до 2/3 диаметра. ДН – II-III степени.

IV степень – проявляется стойкими экспрессивными респираторными жалобами и симптомами. Респираторный воспалительный процесс приобретает хронический характер, рецидивы до 10 раз в год. Эндоскопически – сужение просвета ВНП более 2/3 их диаметра. Явления эндобронхита III степени воспаления. Рентгенологически – образование компрессирует трахею и/или бронх более чем на 2/3 диаметра. ДН – III-IV степени.

Нейрогенный симптомокомплекс (НГСК) присущ преимущественно больным нейрогенными опухолями (n=68), производными симпатического ствола (ганглионеврома, ганглионейробластома, нейробластома), его частота составила 27,9%. Локализация, НО – только заднее средостения, реберно-позвоночная борозда. НГСК обуславливали раздражение и компрессия нервных структур симпатического ствола, межреберных нервов и спинного мозга.

Раздражение характерно для ранних стадий развития НО, а его клинические проявления - вегетативные сегментар-

ные дисфункции на стороне поражения: синдром Горнера; местное нарушение потоотделения, цвета и температуры кожи, трофические нарушения (синдром Арлекина). Патогенетической основой синдрома является сегментарное нарушение регуляции сосудистого тонуса. Вегетативные дисфункции более отчетливо проявляются после физической нагрузки. В покое, при целенаправленном обследовании больного, возможно выявление разницы температуры кожных покровов симметричных участков тела. Наиболее информативным и безопасным скрининговым методом ранней диагностики вегетативных нарушений является инфракрасная термография.

На более поздних стадиях развития, когда образование достигает значительных размеров и проникает в спинномозговой канал, присоединяются симптомы компрессии спинного мозга (парезы, параличи конечностей, нарушение функции тазовых органов) и смежных органов и структур – трахеи, главных бронхов, пищевода, верхней полой вены, а также костей остова грудной клетки и позвоночника, что обуславливает развитие следующих сочетанных ОССК у этой группы больных: РСК зафиксировано у 32 (47,1%), ОГСК – у 17 (25,0%), ГДСК – у 6 (8,8%), ДФСК – у 4 (5,9%), ОТСК – у 3 (4,4%), болевой симптом – у 9 (13,2%) больных.

Остеогенный симптомокомплекс (ОГСК) зафиксирован у 17 (25,0 %) больных НО и у 1 (3,5%) больного с кистой средостения. ОГСК характеризовался преимущественно дистрофическими, изредка деструктивными изменениями костей скелета грудной клетки, обуславливался компрессией соответствующих структур и проявлялся болевым симптомом, изменениями структуры и функции преимущественно ребер и позвонков. ОГСК – спутник НГСК.

Гемодинамический симптомокомплекс (ГДСК) зарегистрирован в 15 (5,1%) случаях: ОВЖ – у 8 (4,6%) больных, НО – у 6 (8,8%), МХО – у 1 (14,3%). Локализация образований – переднее, среднее и заднее средостения. ГДСК характеризовался нарушениями локальной и/или центральной гемодинамики и обусловлен компрессией, девиацией, ротацией, перегибом сосудов большого и/или среднего диаметра (верхняя полая, непарная, подключичная вены, ветви дуги аорты). Проявлениями ГДСК были локальное расширение подкожной венозной сосудистой сетки туловища, набухание шейных вен, отеки лица, шеи.

Дисфагический симптомокомплекс (ДФСК) зарегистрирован в 7 (2,4%) случаях. НО – у 4 (5,9%) больных и по 1 больному при ОВЖ – 0,6%, ТДП – 5,9%. ДФСК характеризовался нарушениями функции транспорта пищи пищеводом и обуславливался его смещением, режой компрессией. Проявлениями ДФСК были загрудинные боли, похудание, одинофагия.

Общетоксический симптомокомплекс (ОТСК) наблюдался в 16 (5,4 %) случаях. При ОВЖ – у 4 (2,3%) больных, НО – у 3 (4,4%), кистах – у 2 (6,9%), ТДО – у 7 (41,2%). ОТСК имел двойственную природу – инфекционную (нагноение) и специфическую опухолевую, преимущественно катехоламиновую интоксикацию при нейрогенных опухолях, производных симпатического ствола (нейробластома, ганглионейробластома). Гнойные осложнения значительно усложняли диагностику ДОС, маскируя клинические проявления и нивелируя рентгенологические и морфологические признаки.

Болевой симптом (БС) зафиксирован в 20 (6,8 %) **случаях** (ОВЖ – 5 (2,9 %), НО – 9 (13,2 %), кисты – 2 (6,9 %), ТДО – 3 (17,7 %), МХО – 1 (14,3 %)). Боль обуславливали раздра-

жение, компрессия, инвазия нервных и костных структур и воспалительные процессы (нагноение) образований.

Разграниченные проявления ОССК встречаются нечасто, преимущественно на ранних стадиях роста образований. Большинству ДОС присуще сочетание ОССК в различных комбинациях. Чаще сочетаются РЕСП, НГ и ОГ симптомокомплексы с БС в различных комбинациях. Наиболее неоднородная клиническая симптоматика характерна НО, для них свойственны все выделенные ОССК. Гетерогенность клинических проявлений обуславлена не только образованием средостения, но и интеркуррентными заболеваниями или врожденными пороками смежных органов, частота которых в этой группе больных достигает 70-80%.

Обнаружение у ребенка врожденных пороков развития, дизонтогенетических стигм, опухолей другой локализации, неврологических вегетативных дисфункций, частых респираторных заболеваний в анамнезе и положительной реакции Манту должны служить вероятными признаками наличия образования средостения, а больные с перечисленной патологией отнесены к группе риска.

Ранняя обзорная рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях является главным объективизирующим диагностическим методом и выполнена всем больным. Она позволила выявить образование, определить его локализацию, форму, размеры. Сочетание обзорной рентгенографии ОГК с контрастной эзофагографией, особенно при локализации образования в заднем средостении, позволило получить больший объем информации уменьшив при этом уровень лучевой нагрузки. Компьютерная, магнитно-резонансная томография и УЗС являются основными уточняющими методами диагностики [3,5,9]. В клинике впервые разработан и внедрен в клиническую практику метод компьютерной пневмомедиастинотомографии (декларационный патент на изобретение №63557 А от 15.01.2004 г.) [11], который позволяет уточнить вышеперечисленные параметры, особенно синтопию «образование – окружающие органы и структуру», из-за инвазивности – наложение пневмомедиастинума применялось по индивидуальным показаниям.

Спектральная эхография Допплера выполнялась при выраженных симптомах компрессии крупных сосудов средостения и шеи. Метод УЗС позволил значительно снизить уровень лучевой нагрузки и количество инвазивных диагностических и лечебных процедур, что особенно актуально в педиатрической практике. Наиболее перспективным является применение УЗС в антенатальном периоде для выявления этой патологии и при динамическом наблюдении за детьми в до- и послеоперационном периодах. В послеоперационном периоде УЗС позволяет осуществлять объективный контроль за состоянием плевральной полости.

Перспективным скрининговым методом диагностики ДОС, особенно нейрогенных опухолей производных симпатического ствола (нейробластома, ганглионейробластома, ганглионевромы) является дистанционная инфракрасная термография (патент на полезную модель № 106981 от 10.05.2016 г.). [12]. Метод достоверный, безопасный, высокоинформативный, позволяет выявить минимальные перепады температур кожного покрова симметричных участков тела на уровне образования [1,2].

Лечение ДОС – раннее оперативное [5,7]. Оперативное удаление образований средостения – единственный радикальный метод лечения ДОС. В клинике, при оперативных вмешательствах по поводу доброкачественных опухолей и кист средостения, разработаны и широко используются

такие хирургические методы как: «пластика ложа» образования медиастинальной плевры (патент на полезную модель №26890 от 10.10.2007 г.) [13] и метод высокочастотной электросварки живых тканей (патент на полезную модель №26890 от 10.10.2007.) [14]. Внедрение данных методов позволило существенно сократить время оперативного вмешательства, минимизировать интраоперационную кровопотерю, повысить уровень радикальности оперативного вмешательства, избежать рецидивов заболевания и летальных исходов, снизить процент послеоперационных экссудативных и адгезивных осложнений до 5%, тогда как в группе сравнения, период использования традиционных методик, летальность составила 0,7%, а частота послеоперационных осложнений - 25%. Непосредственные и отдаленные результаты лечения ДОО положительные.

Выводы.

1. Компрессионный синдром при доброкачественных образованиях средостения является ведущим и носит гетерогенный характер. Наибольшая гетерогенность характерна нейрогенным образованиям.
2. Ведущий органоспецифический симптомокомплекс – респираторный.
3. Первичным звеном патогенеза респираторных заболеваний на ранних этапах развития доброкачественных образований средостения является синдром «локальной иммобилизации».
4. Дети с рецидивирующим течением респираторных заболеваний, врожденными пороками развития, дизонтогенетическими стигмами, вегетативными дисфункциями подлежат обязательному раннему рентгенологическому обследованию органов грудной клетки.
5. Ведущими методами диагностики являются лучевые (обзорная рентгенография, МСКТ, МРТ, УЗИ).
6. Дистанционная инфракрасная термография - безопасный, достоверный и высокоинформативный скрининговый метод диагностики нейрогенных опухолей средостения, производных симпатического ствола.
7. Применение разработанных и усовершенствованных методов хирургического лечения позволяет значительно улучшить результаты терапии доброкачественных образований средостения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венгер Є. Ф. Застосування термографії в Україні / Є. Ф. Венгер, В. І. Гордієнко, В. І. Дунаєвський [та ін.] // Наука та інновації. – 2015. – № 11(6). – С. 5-15.
2. Котовський В. Й. Інфрачервона термографія як сучасний метод первинної діагностики / В. Й. Котовський // Біомедицинська інженерія. – 2011. – № 1 – С. 38-43.
3. Кузьменко Л. Г. Оценка массы тимуса у детей разного возраста по данным ультразвукового сканирования / Л. Г. Кузьменко, Л. Ю. Неижко, З. В. Смыслова [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т.93. – №3. – С. 56-61.
4. Патон Б. Е. Высокочастотная сварка и термическая обработка живых тканей в хирургии / Б. Е. Патон, И. В. Кривцун, Г. С. Маринский [и др.] // Наука і практика. Міжвідомчий мед. журн. – 2013. – № 1 (1). – С. 25-40.
5. Сушко А. А. Диагностика и лечение опухолей и опухолевидных образований средостения / А. А. Сушко, Н. И. Прокопчик, М. А. Можейко [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015 №3. – С. 51-55.
6. Слепов О. К. Етіологія та клініко-анатомічні особливості внутрішньогрудних компресій дихальних шляхів при пух-

линах та кістах межистіння у дітей / О. К. Слепов // Хірургія дитячого віку. – 2007. – Том IV – № 4 (17). – С. 73-76.

7. Чепурной М. Г. Особенности хирургического лечения доброкачественных опухолей средостения у детей / М. Г. Чепурной, Г. И. Чепурной, В. Б. Кацупеев [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – 19 (6). – С. 27-30.
8. Kirks DR, Fram EK, Vock P, et al.: Tracheal compression by mediastinal masses in children and adolescents. Radiologi. – 1982. – 145. – С. 361-364.
9. Nakazono T, White CS, Yamasaki Fetal. MRI findings of mediastinal neurogenic tumors. Am J Roentgenol. – 2011. – 197(4). – С. 643-352.
10. Shenoy A., Kamath S. Anaesthetic management of a huge mediastinal tumor with tracheobronchial compression. Ind. J. Resp. Care. – 2013. – № 2. – С. 328-331.
11. Деклараційний патент Україна, № 63557 А, А61В6/03. Спосіб діагностики пухлин і кіст середостіння / Кравчук Б. О., Сокур П. П., Макаров А. В., Гудим-Левкович І. Л. (Україна) // Заявл. 05.05.2003. Опубл. 15.01.2004; Бюл. № 1.
12. Патент на корисну модель Україна, № 106981, А61В 10/00. Спосіб скринінгової ранньої діагностики нейрогенних пухлин межистіння / Кравчук Б. О., Котовський В. Й., Сокур П. П. (Україна) // Заявл. 16.12.2015. Опубл. 10.05.16. Бюл. № 9.
13. Патент на корисну модель Україна, № 26890, А61В17/12. Спосіб хірургічного лікування доброякісних новоутворів межистіння / Кравчук Б. О., Макаров А. В., Сокур П. П. (Україна) // Заявл. 29.05.2007. Опубл. 10.10.07. Бюл. № 16.
14. Патент на корисну модель Україна, № 26896, А61В17/03. Спосіб хірургічного лікування пухлин та кіст межистіння / Макаров А. В., Сокур П. П., Кравчук Б. О., Лебедєв О. В., Трунов А. Є. (Україна) // Заявл. 29.05.2007. Опубл. 10.10.07. Бюл. № 16.

SUMMARY

CLINICAL AND DIAGNOSTICS ASPECTES OF BENIGN MEDIASTINAL FORMATIONS IN CHILDREN

Kravchuk B., Getman V., Sokur P., Bilokon O.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Ukraine, Department of Thoracic Surgery and Pulmonology, Kiev, Ukraine

There were more than 730 patients aged 3 months to 18 years with formations of the mediastinum, treated in Pediatric Clinic of Thoracic Surgery NMAPE P. L. Shupyk during the period from 1995 to 2018. The main group with benign tumors consisted of 294 patients. Complaints, life history of the disease, and clinical symptoms were studied, systematized and analyzed. Two varieties of the clinical course of mediastinal structures: asymptomatic and typical were identified. Asymptomatic was recorded in 39 (13.3%) patients. Typical course of mediastinal structures was clinically manifested by mediastinal compression syndrome of varying severity. Analysis of clinical data in a typical course of the disease allowed us to distinguish two periods: indistinct (limited) and organ-specific manifestal symptoms. In conditions of preferential organs or structures of the corresponding system compression, the top five organ specific symptoms were defined: respiratory, hemodynamic, dysphagy, neurogenic, osteogenic. Entities, transformed into malignant forms or complicated by suppuration, except compression, are characterized

by: total intoxication and pain symptom. In case of primary airways (trachea, bronchus) compression, in limited organ specific symptoms pathogenesis period, the "local immobilization" link is indicated respectively to localization of pathologic entity, as the first level of airways compression and as a trigger mechanism of aerogenic (respiratory) symptom in this group of patients.

Possible signs and risk group of children to have mediastinum entity was identified. Early WGC radiography survey in two projections is the main objectifying method, and computer, magnetic-resonance imaging and ultrasound scanning are the main diagnostic methods. Infrared thermography is highly informative and easy-going method for diagnosis of mediastinal structures.

Surgical removal of mediastinal structures is the only radical method of treatment.

Keywords: children, mediastinum, mediastinal compression syndrome, clinical symptoms, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Кравчук Б.А., Гетьман В.Г., Сокур П.П., Белоконь О.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, кафедра торакальной хирургии и пульмонологии, Киев, Украина

В клинике детской торакальной хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика за период с 1995 по 2018 гг. пролечено свыше 730 больных, в возрасте от 3 мес. до 18 лет, с образованиями средостения. Основную группу составили 294 больных с доброкачественными образованиями. Изучены, систематизированы и проанализированы жалобы, анамнез жизни и заболевания, клиническая симптоматика. Выделены две разновидности клинического течения образований средостения: бессимптомное и типичное. Бессимптомное течение зарегистрировано у 39 (13,3%) больных. Типичное течение образований средостения клинически проявлялось синдромом медиастинальной компрессии различной степени выраженности. Анализ клинических данных при типичном течении заболевания позволил выделить два периода: неотчётливой (ограниченной) и манифестной органоспецифической симптоматики.

Определены вероятные признаки и группа риска детей относительно возможного наличия образования средостения.

Ранняя обзорная рентгенография ОГК в двух проекциях является главным объективизирующими, а компьютерная,

магнитно - резонансная томография и УЗИ – главными уточняющими методами диагностики. Инфракрасная термография – высокоинформативный и беспечный метод диагностики образований средостения.

Оперативное удаление образований средостения – единственный радикальный метод лечения.

რეზიუმე

შუასაყარის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების კლინიკურ-დიაგნოსტიკური ასპექტები ბავშვებში

ბ.კრავჩუკი, ვ.გეტმანი, პ.სოკური, ო.ბელოკონი

პ. შუპიკის სახელობის პოსტდოქტორული განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, თორაკული ქირურგიის და პულმონოლოგიის კათედრა; კიევი, უკრაინა

პ. შუპიკის სახელობის პოსტდოქტორული განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემიის ბავშვთა თორაკული ქირურგიის და პულმონოლოგიის კლინიკაში 1995-2018 წწ. იმკურნალა 3 თვიდან 18 წლამდე ასაკის 730-ზე მეტმა ავადმყოფმა შუასაყარის ახალწარმონაქმნებით. ძირითადი ჯგუფი შეადგინა 294 ავადმყოფმა კეთილთვისებიანი ახალწარმონაქმნებით. შესწავლილი, სისტემატიზებული და გაანალიზებულია ჩივილები, ცხოვრების და ავადმყოფობის ანამნეზი, კლინიკური სიმპტომატიკა. გამოყოფილია შუასაყარის ახალწარმონაქმნების ორი სახეობა: სიმპტომური და უსიმპტომო. ეს უკანასკნელი დარეგისტრირდა 39 ავადმყოფში (13,3%). შუასაყარის ახალწარმონაქმნების ტიპობრივი მიმდინარეობა კლინიკურად ვლინდებოდა მედიასტინური კომპრესიის სხვადასხვა ხარისხის სინდრომით. კლინიკური მონაცემების ანალიზმა დაავადების ტიპობრივი მიმდინარეობის დროს შესაძლებელი გახადა გამოიყოს ორი პერიოდი: არამკაფიო (შეზღუდული) და მანიფესტირებული ორგანოსპეციფიკური სიმპტომატიკით.

დადგენილია სავარაუდო ნიშნები და ბავშვების რისკ-ჯგუფები შუასაყარის ახალწარმონაქმნების განვითარების მოსალოდნელი შესაძლებლობის თვალსაზრისით.

გულმკერდის ორგანოების ადრეული მიმოხილვით რენტგენოგრაფია ორ პროექციაში წარმოადგენს მთავარ მარბიექტივიზებელ, ხოლო კომპიუტერული, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია და ულტრაბგერითი კვლევა – მთავარ დამაზუსტებელ სადიაგნოსტიკო მეთოდს. ინფრაწითელი ტომოგრაფია მაღალი ინფორმაციული და უსაფრთხო მეთოდია შუასაყარის ახალწარმონაქმნების დიაგნოსტიკისათვის. ამ წარმონაქმნების ოპერაციული მოცილება რადიკალური მკურნალობის ერთადერთ მეთოდს წარმოადგენს.

PREVALENCE OF EXCESSIVE BODY WEIGHT AND OBESITY AMONG CHILDREN; ORGANIZATION OF PREVENTION OF CHILD OBESITY IN UKRAINE

¹Dyachuk D., ¹Yaschenko Y., ¹Zabolotna I., ²Yaschenko L.

¹State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine»
State administrative department, Kyiv; ²Medical center «Oberig» (LLC «Capital»), Kyiv, Ukraine

Over the past decades, the problem of overweight and obesity has become global and has a scale of socially significant problem. Particular concern is the increase in the prevalence of obesity among children, which is increasing twice every three decades. Today, in developed countries 25% of teens have overweight, and 15% have obesity. In Ukraine, 18-20 thousand of new cases of obesity among children and adolescents are recorded annually in Ukraine. Excessive body mass, which was detected at the age of 12 years, gives reason to predict excess body weight and obesity in subsequent years [4,5,8].

Objective: to make an analysis and synthesis of scientific literature on the problem of overweight and obesity in children, national and foreign scientific sources, international and national statistical databases, on recommendations of international strategic documents on prevention of obesity among children, legal acts on prevention of obesity among children in Ukraine.

Material and methods. The analysis of international researches and recommendations on the prevention of obesity in children based on bases: Center for Disease Control and Prevention (excess body weight and obesity in children, international consensus); a report on the state of health in Europe (2015) [20], the report of the WHO Commission on the Elimination of Obesity in Children [18], WHO International Studies «Health behaviour in school-aged children (HBSC) study» [10], the protocol of the European Childhood Obesity Surveillance Initiative «Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)» [13] was made. The research methods used are: the bibliosemantic - for the study and analysis of scientific literature on the research

problem, epidemiological - for the analysis of trends in the prevalence of obesity in children, levels of prevalence of obesity and excess body weight among children of different sex-age groups, content analysis - for the analysis of normative acts, conceptual modeling - for the development of a functional and organizational model of medical sociological monitoring of obesity and risk factors for its development among schoolchildren.

Results and their discussion. The analysis of international statistical data shows an increase in the prevalence of obesity among the population of different age groups in all countries of the world. Current studies on the epidemiology of obesity suggest that there are significant differences in the prevalence of obesity among the population, both between the countries and between the internal socio-economic groups of countries [19]. In conditions of certain national characteristics of behavior, as well as family habits of nutrition and physical activity, which are transmitted from generation to generation, often excess body weight and childhood obesity is not perceived as a problem [18].

According to a WHO international study (2002-2014) «Health behaviour in school-aged children (HBSC) study» in which 36 European countries and sub-national regions, as well as the United States and Canada participated, from 11 to 33% of 11-year-olds were overweight or obese. The average prevalence of overweight and obesity among 11-year-olds was 23%, among children aged 13 years - 19% and among 15-year-olds - 16%. The prevalence of obesity and overweight in girls and boys of different age groups in different countries according to the HBSC study (2009-2010) is presented in Fig. 1.1, 1.2, 1.3.

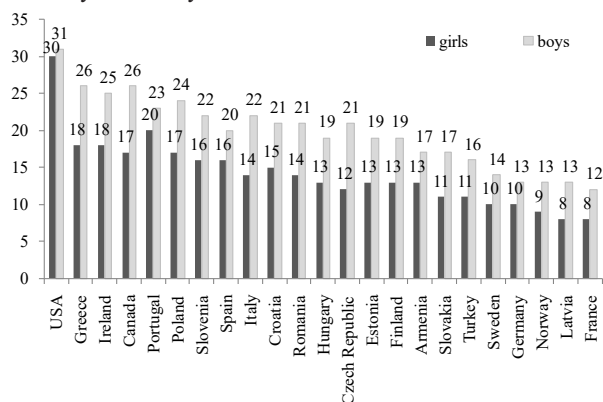


Fig.1.1. Prevalence of overweight and obesity (%) in 11 years old children

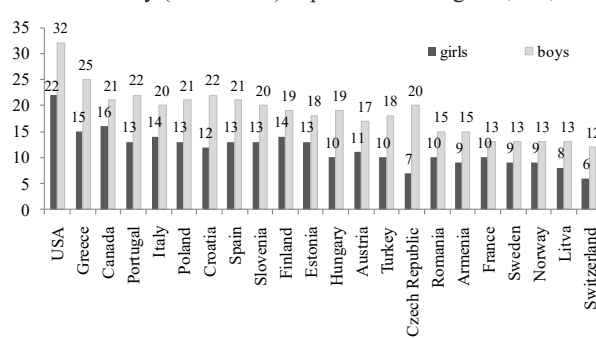


Fig.1.2. Prevalence of overweight and obesity (%) in 13 years old children

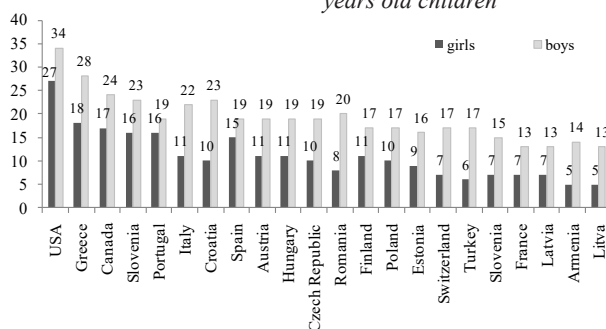


Fig.1.3. Prevalence of overweight and obesity (%) in 15 years old children

In most countries, researchers have established the link between the prevalence of overweight in children and the low income of families in which they are raised, however, among boys in Armenia, Slovakia and Turkey, there was a relationship between the increased prevalence of excess body weight and the higher incomes of their families.

Researchers point to two major risk factors for overweight and obesity among adolescents - unhealthy diet and lack of physical activity. HBSC studies have shown an unfavorable tendency to reduce the proportion of people who eat breakfast each day and consume fruits every day, while the consumption of non-alcoholic drinks increases with age [16].

The HBSC study focuses mainly on adolescents. To monitor the dynamics of overweight among early school-age children, the WHO Regional Office for Europe launched the European Childhood Otitis Media Oversight Initiative («Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)»). WHO supports strategic actions by systematizing information on the effectiveness of measures aimed at combating overweight and obesity.

In 2014, the average prevalence of obesity among children in all 27 countries and regions of the European region was 4%. The results of studies conducted in countries in the European region indicate that obesity is observed in almost every third boy and in every fifth girl aged six to nine years [21]. In the United States, the prevalence of obesity among children is about 17% [17]. According to Hales C.M. et al [15] (National Health and Nutrition Examination Survey, 2015-2016), prevalence of obesity among children aged 2-5 years was 13.9%, in children 6-11 years of age -18.4%, among adolescents 12 -19 years - 20.6%. In England and Wales, according to the Health and Social Care Information Center in 2017, overweight had 30% of children, and the prevalence of obesity was 17% [11,14].

In the analysis of the dynamics of the prevalence of obesity and the rates of obesity among the children of Ukraine, over the past decades there has been a significant increase in the prevalence of obesity, as among all children's population (in 1,6 times, in 2003 - 8,29 per 1,000 children, in 2016 - 13,44 per 1,000 children's population) and in different age groups. The highest rates of growth are observed in the age group of children 15-17

years – up to 3 times (in 2003 - 9.7 per 1000 children of the corresponding age, 2016 - 29.39 per 1000 children of the corresponding age). However, according to scientists, the true prevalence of obesity among children and adolescents in Ukraine remains unknown, as official statistics are significantly different from the results of population surveys in countries of Europe and the world, as well as studies of national scientists in different regions of the country. Studies conducted in different regions of Ukraine indicate a mismatch between official industry statistics and current realities about the prevalence of obesity among school-age children. The table presents the results of research conducted within the framework of implementation of the scientific and practical program of the Association of Pediatricians of Ukraine “Study of the Epidemiology of Arterial Hypertension and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents”, during which in 2012, 13-15-year-old schoolchildren were checked in three regions of the country, results of researches of the Kharkiv National Medical University scientists and their own analysis of the prevalence of excess body weight and obesity among those attached to the medical service of school-age children to a children's advisory center State institution of science «Research and practical center of preventive and clinical medicine» State administrative department (CAC SIS «RPC PCM» SAD).

For Ukraine, the variability of regional indicators of obesity prevalence among children is typical. This is due not only to the behavioral and socioeconomic characteristics of the population of the regions, but also to the ineffectiveness of the diagnostic process due to the failure of the primary care physicians to provide medical care to children with protocols from children's endocrinology, the inadequate level of knowledge of the criteria for diagnosing excess body weight and obesity in children [2, 9]. According to the results of a sociological survey conducted among doctors of general practice - family doctors in Kiev in 2015, Grechishkina N.V. and Gruzeva T.S. [1] only 37.3% of physicians use in their work the index “body mass index”. Only 46.2% of doctors make measurements of height and weight of patients, the rest conduct anthropometric examinations only among patients at risk (18.9%), or in case of complaints in the patient (20.5%). Ніколи не вимірюють зріст та масу тіла пацієнтам

Table. Prevalence of overweight and obesity in children (% according to the results of regional studies)

Region	Excessive body weight	Obesity	General	Source of information
Kyiv (age group of 13-15 years, average age 13.5 years; n=219)	16,4	3,6	20,0	[6]
Ternopil (age group 13-15 years, average age 14.1 years; n=540)	11,1	4,8	15,9	
Chernivtsi region (age group 13-15 years, average age 13.4 years; n=194)	9,3	17,0	26,3	
Kharkov (age group of children 6-17 years old; n=4789)	9,2	5,9	15,1	[7]
CAC SIS «RPC PCM» SAD (age group of children 6-17 years old; n=1103)	16,9	6,8	23,7	Own research
Prevalence of obesity among children aged 0-17 in Ukraine in 2016	Statistics are not kept	1,3		[9]
Prevalence of obesity among children aged 0-17 in Kyiv in 2016	Statistics are not kept	1,3		

14,4% лікарів. 14,4% of physicians never measure body height and body weight for patients. The conducted by us sociological survey of general practitioners - family doctors in the Kyiv and Kyiv region showed that the body mass index determines only $29.3 \pm 4.7\%$ doctors for each child during the preventive examination. Most physicians check the body mass index only if the child is visually overweight ($66.3 \pm 4.9\%$), however, $4.3 \pm 1.9\%$ of the respondents noted that they never checked body mass index [3]. The situation with low diagnosis of obesity and inadequate level of detection of excess body weight in children is typical not only for Ukraine. Despite numerous publications on the problem of the growing prevalence of overweight and obesity in children and adolescents in the world, general practitioners and, unfortunately, even pediatricians are not actively involved in solving this problem. According to a study conducted in the United States, the level of diagnosis of obesity in children pediatricians and general practitioners is about 50% [12]. Numerous studies on the problem of early detection of overweight and obesity in children are ongoing throughout the world, but the criteria for their diagnosis continue to be discussed.

It should be noted that in Ukraine, statistics of excess body weight among children are not conducted, due to the lack of a single standard approach to assess the physical development of the child and its harmony during the preventive medical examinations due to inconsistencies in the regulatory and accounting documents.

The analysis of normative documents has shown that the multiplicity, mechanism and volume of specialists who carry out preventive medical examinations of children are determined by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 434 of 29.11.2002 "On the improvement of ambulatory care for children in Ukraine". The procedure for conducting and the main components of compulsory medical prophylactic examinations for children under the age of 3 years is determined by the Clinical protocol of medical examination for a healthy child under 3 years old, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 149 of March 20, 2008, and the scheme of periodicity of compulsory medical preventive examinations of school-children - by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 682 of August 16, 2010 "On improvement of medical care for students of general educational institutions", as amended by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 382 of 23.05.2012.

Regarding the assessment of the physical development of the child by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 802 of 13.09.2013 "On Approval of the Criteria for the Assessment of the Physical Development of School-age Children" it was determined that the standart for evaluating the physical development of children is the results of anthropometric parameters according to sex-age regression scales, which take into account three main indicators of physical development: body length, body weight and chest circumference, as well as the correlation between these parameters in the process of growth and development of the child.

Accordingly, paragraph 6 of the requirements for medical care, assessment of the health status of children in the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 234, March 24, «On Approval of Sanitary Regulations for Preschool Educational Institutions» preventive medical examinations of children must be in line with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 149 of March 20, 2008, and other normative and legal acts in the field of health care. For children after 3 years old physical development (height, body mass index) is estimated in accordance

with the age norms of growth in children of different ages and age indexes of body weight in children, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 55 of 03.02.2009 "On Approval of Protocols for the Treatment of Children with Endocrine Diseases".

The results of the medical examination of the child with an assessment of its physical development are recorded in the form No. 112 / o "The history of the child's development № __" approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 527 July 28, 2014, which is the main medical document of polyclinics, centers of primary health care, orphanages, health care facilities, which provide ambulatory and polyclinic care, which includes pediatric departments (cabinets). In addition, data on medical examinations and assessments of the physical development of a child, a conclusion on the state of health is indicated in the form number 026 / o "Medical card of the child", approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 435 dated May 29, 2013, which is filled out for each child staying at an educational institution, and characterizes the state of health and medical and preventive measures that were carried out during the period of the child's stay in a preschool educational institution, general educational institution. It should be noted that the listed above accounting documentation does not envisage registering the "body mass index", which require effective orders for carrying out preventive examinations of children in connection with which monitoring of the harmony of physical development of children and the recording of the index "body mass index" is not carried out. The consequence of this situation in the country is the lack of detection of children and adolescents with obesity and overweight, which leads to later diagnosis and correction of this disease and related health problems. Thus, the results of the conducted research on the current state of the system of prevention of obesity in children showed its disadvantages in all components, in particular: organization, process and result:

- Fragmentation of the regulatory bases, inconsistency between normative documents of the Ministry of Health of Ukraine which regulate the basic principles of preventing obesity in children.

- Imperfection of the process of medical care for children at risk of developing obesity and / or with predictors of its development, taking into account the best world experience.

- Lack of commitment of general practitioners - family doctors to preventive interventions and lack of motivation of health workers to conduct them.

- There are no information systems for disease registration, risk factors of their development, inadequate approaches to the preparation of statistical reporting that blocks perception of management decisions to prevent diseases associated with overweight and obesity.

- The low level of diagnosis of obesity among children is evidenced by the significantly lower prevalence of obesity among the children of Ukraine compared to the countries of Europe. Statistical processing of the prevalence of excess body weight among the children of Ukraine is not performed

- Existing approaches to obesity prevention do not take into account current recommendations and approaches developed on the basis of proven effectiveness.

In the course of the study, we found that a conceptual solution to this problem can be achieved through the introduction of socio-medical monitoring of obesity among the children. According to the WHO European Child Infectious Disease Surveillance Initiative obesity there should be continuous, a systematic process for the detection and recording of overweight and obese

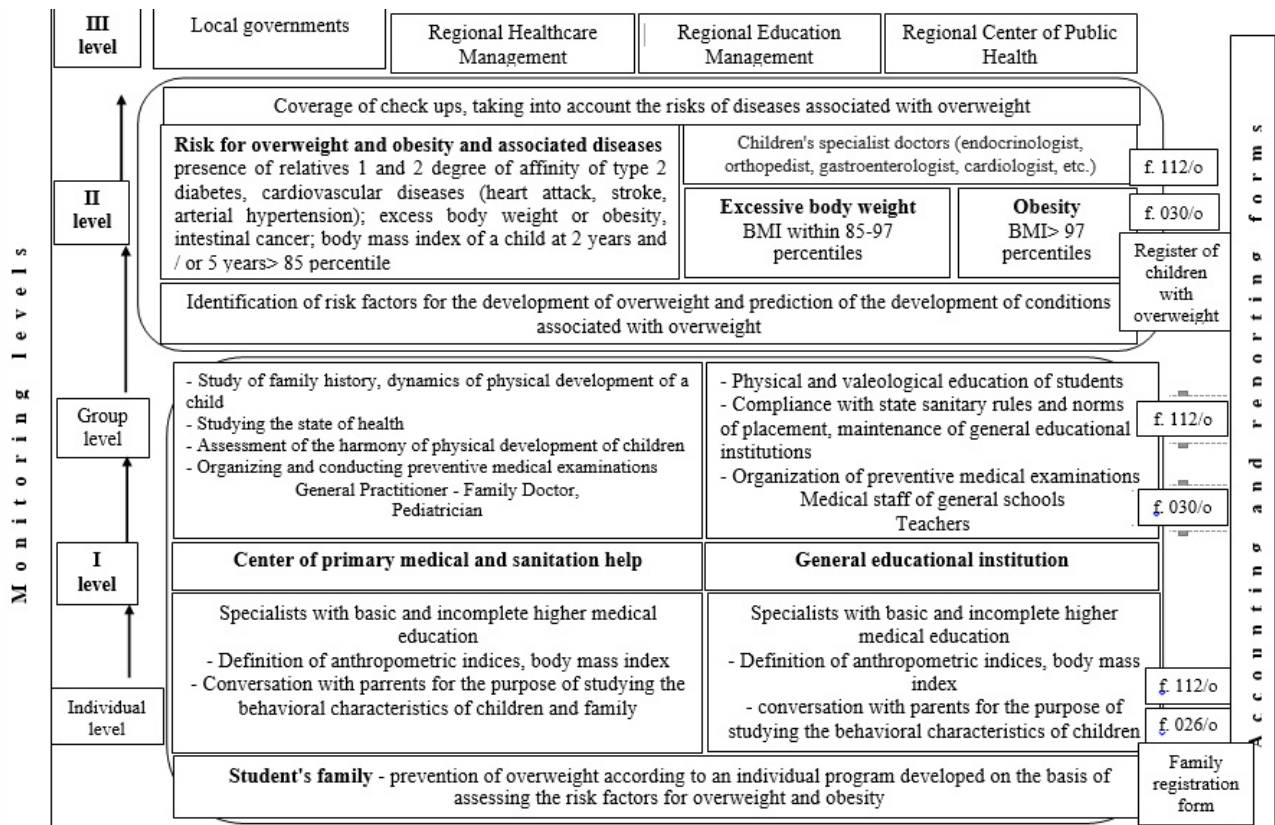


Fig. 1.4. Conceptual functional and organizational scheme of implementation of medical and sociological monitoring of obesity in schoolchildren

children, an analysis of the environment where the child is from the standpoint of social characteristics and behavioral features is an important area of non-infectious disease prevention [13]. To implement obesity monitoring and risk factors for its development among schoolchildren it is necessary to organize the technology of the medical and sociological monitoring process at all stages of its development in order to ensure the unity of functions and structure of the monitoring system by creating a multi-level monitoring model. We are offered a conceptual functional and organizational scheme for the implementation of medical sociological monitoring of obesity among schoolchildren, which is presented in Fig. 1.4.

The scientific novelty of the proposed model is the addition of components of the system of preventive medical examinations of school-age children by obesity monitoring and the formation of appropriate reporting (on an ascending basis: from the level of the general establishment institution to the national level), which corresponds to the current WHO initiatives presented in the studies «Health behaviour in school-aged children (HBSC) study», the results of the European Initiative protocols «Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)», as well as strategies to systematize information on the effectiveness of measures aimed at fighting against excess body weight and obesity.

The strategic direction of the proposed model is medical and sociological monitoring of obesity through the implementation of a complex of measures for the prevention of excess body weight and obesity on an individual, group and population levels, including sanitary and educational measures for the formation of a healthy lifestyle, knowledge and skills on food hygiene and physical activity, identification of risk factors for obesity, prevention and early detection of diseases, the development of

which is associated with overweight, the interaction between the primary and secondary levels of medical care provision in the conditions of functioning of a unified information system.

The tactical direction of medical and sociological monitoring is the provision of interaction between the family (schoolchildren and their parents), medical personnel of the primary and secondary levels of provision of medical aid to the children, employees of regional public health centers, teachers of schools, representatives of local authorities and observance of feedback among them on the determined indicators in terms of: structure, process, result.

Conclusions.

The developed model of medical and sociological monitoring of obesity provides a systemic and comprehensive approach to prevent obesity by increasing the role of the family and optimizing the work of doctors in the primary care unit providing medical care to the children.

The implementation of the model allows screening and detection of children at risk of developing overweight and obesity, developing differentiated prevention programs, to predict the risks of diseases associated with overweight, to timely direct from the primary link the provision of medical care to a specialized level of schoolchildren with risk of obesity, as well as conditions associated with excess body weight and obesity.

Expected results from the implementation of the model:

- Early detection of children with risk factors for the development of obesity for preventive and recreational measures among them;
- organization of monitoring of children with excess body weight, conducting among them preventive measures for the development of non-infectious diseases associated with excess body weight;

- improvement of dispensary monitoring of children with obesity, prevention among them of the development of diseases associated with overweight;
- Improvement of sanitary and educational work with parents, increase their level of knowledge and skills on the basis of a healthy lifestyle.

REFERANCES

1. Гречишкіна Н.В., Грузева Т.С. Вивчення обізнаності та ставлення лікарів первинної ланки щодо профілактики неінфекційних захворювань // Семейная медицина; 2015, 6(62): 22-24.
2. Давыдова А.В., Логачев М.Ф. Актуальные проблемы развития повышенной массы тела и ожирения у детей и подростков // Детская больница; 2014, 1: 31-26.
3. Дячук Д.Д., Матюха Л.В., Заболотна І.Е. Обізнаність сімейних лікарів з питань надлишкової маси тіла та ожиріння у дітей (за даними анкетування лікарів загальної практики – сімейних лікарів) // Сімейна медицина; 2017, 3 (71): 69-72.
4. Євстратов П.І. Особливості показників індексу маси тіла у школярів 1-4 класів сільської місцевості різних районів Чернівецької області // Молодий вчений. 2017; 3.1(43.1): 140-143.
5. Єрмоленко Н.О., Зарудна О.І., Голик І.В. Ожиріння – проблема сучасності // Медсестринство. 2016; 1: 23-26.
6. Майданник В.Г. [та ін.]. Поширеність надлишкової маси тіла та підвищеного артеріального тиску серед школярів різних регіонів України // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии; 2013, 1(3): 33-39.
7. Огнев В.А., Помогайбо К.Г. Аналіз та оцінка справжнього рівня поширеності надмірної ваги та ожиріння серед дітей шкільного віку м. Харкова // Україна. Здоров'я нації; 2016, 4/1 (41): 172-176.
8. Польша Н.С. Платонова А.Г. Физическое развитие школьников Украины. Пространственно-временные и морфофункциональные особенности. Монография. Киев : Генеза; 2015, 272 с.
9. Статистично-аналітичний довідник дитячого ендокринолога за 2016 рік. Київ : МОЗ України; 2017, 98 с.
10. Adolescent obesity and related behaviours: trends and inequalities in the WHO European Region, 2002–2014. Observations from the Health Behaviour in School-aged Children (HBSC), WHO collaborative cross-national study. WHO Regional Office for Europe, Geneva: World Health Organization; 2017, 87 p.
11. Bailey L. Child Measurement Programme for Wales 2014/2015: Public Health Wales NHS Trust; 2016, 62 p.
12. Boudailliez B et al. Adolescent obesity: guidelines for the management // Arch Pediatr; 2004, 11 (10): 1274–1276.
13. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI), Protocol October 2016. WHO Regional Office for Europe, Geneva: World Health Organization; 2017, 23.
14. Conolly A, Davies B. Health Survey for England 2017 Adult and child overweight and obesity. Published 4 December 2018: Health and Social Care Information Centre; 2018, 30 p. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016 // NCHS Data Brief; 2017, 288: 1-8
15. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, Nadeau KJ. Age-related consequences of childhood obesity // Gerontology; 2014, Vol. 60 (3): 222-228.

16. May AL, Freedman D, Sherry B, Blanck HM. Obesity – United States, 1999–2010 // MMWR; 2013, 62 (3): 120-128.
17. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva: World Health Organization; 2016. 68.
18. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, Geneva: World Health Organization; 2007, 339.
19. The European health report 2015. Targets and beyond – reaching new frontiers in evidence. WHO Regional Office for Europe, Geneva: World Health Organization; 2015; 15–18.
20. Wijnhoven T. M. [et al.]. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6–9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010 // BMC Public Health; 2014 Aug 7, 14: 806.

SUMMARY

PREVALENCE OF EXCESSIVE BODY WEIGHT AND OBESITY AMONG CHILDREN; ORGANIZATION OF PREVENTION OF CHILD OBESITY IN UKRAINE

¹Dyachuk D., ¹Yaschenko Y., ¹Zabolotna I., ²Yaschenko L.

¹State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State administrative department, Kyiv; ²Medical center «Oberig» (LLC «Capital»), Kyiv, Ukraine

Objective - to conduct an analysis and synthesis of scientific literature on the problem of overweight and obesity in children, national and foreign scientific sources, international and national statistical databases, on recommendations of international strategic documents on prevention of obesity among children, legal acts on prevention of obesity among children in Ukraine.

The analysis of international research and recommendations on the prevention of obesity in children. Methods of research: bibliosemantic, epidemiological, content analysis, conceptual modeling.

The current state of the system of prevention of obesity in children is characterized by imperfections and disadvantages: imperfect approaches of statistical reporting, which impedes the decisions on the prevention of diseases associated with overweight; the low level of diagnosis of obesity in children as evidenced by the significantly lower prevalence of obesity among the children of Ukraine compared to European countries, statistical processing on the prevalence of overweight in children in Ukraine is not performed. Existing approaches of obesity prevention in Ukraine do not take into account current recommendations and approaches developed on the basis of proven effectiveness.

Implementation of the developed model of socio-medical monitoring of obesity in children allows screening and detection of children at risk of developing overweight and obesity, to form differentiated prevention programs, to prognose the risks of diseases associated with overweight, provide guidance on the medical care to a specialized level of schoolchildren at risk of developing of obesity, as well as conditions associated with overweight and obesity.

Keywords: risk of developing of obesity, children, obesity prevention, excess body weight, overweight, socio-medical monitoring.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ.
ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В УКРАИНЕ

¹Дячук Д.Д., ¹Ященко Ю.Б., ¹Заболотная И.Э., ²Ященко Л.В.

¹Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев, Украина; ²Медицинский центр «Универсальная клиника» Обериг», Киев, Украина

Цель - исследования анализ и синтез научной литературы: отечественных и иностранных научных работ, международных и национальных отраслевых статистических баз данных, рекомендаций международных стратегических документов по профилактике ожирения у детей, отраслевых нормативно-правовых актов по организации профилактики ожирения у детей в Украине.

Проанализированы международные исследования и рекомендации по профилактике ожирения у детей. Методы исследования: библиосемантический, эпидемиологический, контент-анализ, концептуального моделирования.

Современная система профилактики ожирения у детей имеет ряд недостатков: существующая статистическая отчетность не позволяет принимать управленческие решения по профилактике заболеваний, ассоциированных с избыточным весом; низкий уровень диагностики ожирения у детей, о чем свидетельствует значительно более низкий уровень

распространенности ожирения среди детского населения Украины в сравнении со странами Европы; статистика распространенности избыточной массы тела среди детей в Украине не проводится. Существующие подходы по профилактике ожирения в Украине не учитывают современные рекомендации и подходы, разработанные на основе доказанной эффективности.

Предложенная авторами модель медико-социологического мониторинга ожирения у детей позволяет осуществлять скрининг и выявлять детей группы риска развития избыточной массы тела и ожирения, формировать дифференцированные профилактические программы, прогнозировать риски развития заболеваний ассоциированных с избыточным весом, своевременно направлять с первичного уровня медицинской помощи на специализированный школьников с риском развития ожирения, а также состояний ассоциированных с избыточной массой тела и ожирением.

რეზიუმე

სხეულის ჭარბი მასის და სიმსუქნის გავრცელება ბავშვებში.
ბავშვების სიმსუქნის პროფილაქტიკის ორგანიზება უკრაინაში

¹დ.დიაჩუკი, ¹ი.ი.ა.შენკო, ¹ი.ზაბოლოტნაია, ²ლ.ი.ა.შენკო

¹პროფილაქტიკური და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, კიევი;
²სამედიცინო ცენტრი “უნივერსალური კლინიკა “ობერიგ”, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვებში სხეულის ჭარბი მასის და სიმსუქნის პრობლემის შესახებ სამეცნიერო ლიტერატურის, სამამულო და უცხოური სამეცნიერო ნაშრომების, საერთაშორისო და სამამულო დარგობრივი სტატისტიკური მონაცემთა ბაზების, ბავშვებში სიმსუქნის პროფილაქტიკასთან დაკავშირებით საერთაშორისო სტრატეგიული დოკუმენტების, უკრაინაში ბავშვების სიმსუქნის პროფილაქტიკის საორგანიზაციო დარგობრივი ნორმატიულ-სამართლებრივი აქტების ანალიზი და განზოგადება.

გაანალიზებულია საერთაშორისო კვლევები და რეკომენდაციები ბავშვების სიმსუქნის პროფილაქტიკასთან დაკავშირებით. გამოყენებულია კვლევის მეთოდები: ბიბლიოსემანტიკური, ეპიდემიოლოგიური, კონტენტ-ანალიზი, კონცეპტუალური მოდელირება.

ბავშვებში სიმსუქნის პროფილაქტიკის თანამედროვე სისტემას აქვს რიგი ხარვეზები: არსებული სტატისტიკური ანგარიშგება არ იძლევა მართვითი გადაწყვეტილებების მიღების საშუალებას ჭარბ წონასთან ასოცირებული დაავადებების პროფილაქტიკასთან დაკავშირებით; ბავშვებში სიმსუქნის დიაგ-

ნოსტიკის დაბალი მაჩვენებელი, რაზეც მეტყველებს უკრაინაში ბავშვების სიმსუქნის მნიშვნელოვნად დაბალი მაჩვენებელი, ევროპის ქვეყნებთან შედარებით; უკრაინაში ბავშვებში სხეულის ჭარბი მასის გავრცელების სტატისტიკა არ წარმოებს. სიმსუქნის პროფილაქტიკისადმი მიმართული დღეს არსებული მიდგომები არ ითვალისწინებს დადასტურებული ეფექტურობის საფუძველზე შემუშავებულ თანამედროვე რეკომენდაციებსა და მიდგომებს.

ბავშვებში სიმსუქნის სამედიცინო-სოციალური მონიტორინგის აგტორების მიერ შემოთავაზებული მოდელი იძლევა სკრინინგის განხორციელების და სხეულის ჭარბი წონის და სიმსუქნის განვითარების რისკის ჯგუფის ბავშვების გამოვლინების, დიფერენციული საპროფილაქტიკო პროგრამების შექმნის, ჭარბ წონასთან ასოცირებული დაავადებების პროგნოზირების, სიმსუქნის და ჭარბ წონასთან ასოცირებული დაავადებების განვითარების რისკის მოსწავლეების სამედიცინო მომსახურების პირველადი რგოლიდან/დონიდან სპეციალიზებულზე დროული გადამისამართების საშუალებას.

THE PATTERN OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN WITH ABDOMINAL OBESITY

Gromnatska N., Cherkas A., Lemishko B., Kulya O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Epidemiologic studies provide the steady growth of the metabolic syndrome (MS) incidence in children and adolescents [2,5,20]. Abdominal obesity as the main criterion of MS causes metabolic and cardiac problems in all age groups and is early risk-factor in morbidity and mortality in adulthood [3,17]. Detection of MS criteria is a powerful and early predictor of morbidity risk and rapid progression of cardiac diseases and diabetes mellitus type 2 [10,11,16,21,23], which growth substantially with a twofold increase for the former and fivefold increase for the later in adult population [19]. In patients with MS risk of coronary artery disease, myocardial infarction, stroke is twice as high as in patients with single criterion – obesity, hypertension, hyperglycemia, and atherogenic dyslipidemia [15].

In Brazilian Study two MS criteria were diagnosed in 44,2% of children with abdominal obesity, hypertension in 15% of children, high level of triglycerides (TG) and decreased high-density cholesterol (HDL-C) in 50% of examined children, especially in girls [8]. According to Bolshova O.V. [1], five criteria of MS are diagnosed in 18,75% of children with MS, four criteria in 25% of children, three criteria in 43,75% of children, two criteria in 12,5% of children. The whole MS cluster develops within 10 years since abdominal obesity onset [22].

In Bogalusa Heart Study has found that 60% of children with obesity during 5-10 years had one cardio-vascular risk-factor – hypertension, dyslipidemia, or insulin-resistance (IR), and in 20% of children – two or more risk-factors [9].

According to S. Andrabi et al. [4] three criteria of MS were detected in 2,9% children with obesity, four criteria in 0,9% of children. In Hungarian study 76,7% of children with obesity had 1-3 cardio-vascular risk-factors and MS [6]. In Iranian study 83,3% of children with overweight and obesity have only one criterion of MS [13]. The presence of one risk-factor increases risk of having of another one [7,12]. The strength of the association between MS criteria and the risk of cardiovascular diseases and mortality varies by population according to factors such as race, ethnicity, sex, age [14]. It was shown that associations of MS criteria has ethnic peculiarities. In USA there is the prevalence of obesity/hypercholesterolemia/hyperglycemia, in Canada – obesity/hyperinsulinemia/hyperglycemia/hypertension and obesity/hypercholesterolemia/dyslipidemia [24].

Thus, the presence of MS criteria and their associations, qualitative changes of criteria with the progression of MS and different patterns of associations are of particular interest and require further research.

The aim - to identify and quantify MS criteria in children with abdominal obesity and to detect the most frequent MS patterns for their farther prognosis and treatment.

Material and methods. Data records of children from 9 up to 18 years old were examined due to general somatic diseases and annual regular examinations were randomly selected. The study design and protocol were approved by the Ethic's Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Ukraine).

Out of 1600 observed children 88 were found to be abdominally obese (waist circumference more than 90-th percentile according to age and gender). Children were divided into 4 groups: group 1 – 13 children with single abdominal obesity criterion, group 2 – 31 children with abdominal obesity and one MS criterion, group 3 – 28 children with abdominal obesity and two

MS criteria, group 4 – 16 children with abdominal obesity and three MS criteria.

MS criteria described in IDF (2007) recommendations, that include abdominal obesity (waist circumference more than 90-percentile according to age and gender from 9 to 16 years and for children 16 years and more for boys – more than 94 cm and for girls more than 80 cm, blood pressure (BP) more than 130/85 mm Hg, insulin resistance (fasting blood insulin more than 11,5 mU/ml, Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance index (HOMA-IR) more than 2,77, fasting serum glucose (FG) more than 5,6 mM, TG more than 1,7 mM, and high-density cholesterol (HDL-C) more than 1,03 mM and for girls older 16 years more than 1,29 mM were used [7].

Study consists of clinical examination, anthropometric data estimation – mass, height, neck, waist and hip circumference, body mass index (BMI), waist/hip circumference ratio, body surface, which was calculated according to formula:

$$\text{Body surface} = \sqrt{\text{body mass} \times \text{height}/3600}$$

Weight was measured in upright position using digital scale, height in a standing position using a standardized stadiometer. Waist circumference was measured using measuring tape in the narrowest level between the lower border of ribcage and iliac crash. BP was detected 3 times in a seating position using standard sphygmomanometer. The mean of 3 data was considered to be the child's BP.

HDL-C and TG in blood were measured by the enzymatic assay on a Cobas Integra 400 Plus system auto-analyzer with Cobas Integra HDL-C Test and Cobas Integra TRIGL Test (Roche Diagnostics, Switzerland).

FG was detected by the glucose oxidase peroxide method, fasting insulin in blood – by DRG Insulin Enzyme Immunoassay Kit method on "Tecan Sunrise" system auto-analyzer and Stat Fax 1904.

Index HOMA- IR was calculated by formula:

$$[\text{FG (mM)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{ml})]: 22,5$$

FG/fasting insulin ratio was calculated by formula:

$$\text{FG (mM)} / \text{fasting insulin } (\mu\text{ml})$$

Insulin resistance was diagnosed according to HOMA-IR more than 2,77 and FG/fasting insulin ratio less than 0,33.

Data were described as mediana and 25-75 percentiles. Comparisons for parametric data were done by Student's T-test, a non-parametric data were analyzed by Mann-Whitney U test. P value < 0,05 was considered significant. The software was Statistica 10.0 and MS Excel.

Results and their discussion. From 88 children with abdominal obesity only abdominal obesity had 13 (14,4%) children, abdominal obesity and one criterion – 31 (34,4%) children, abdominal obesity and two criteria 28 (31,1%) children, abdominal obesity and three criteria 16 (17,7%) children. The most common was association of abdominal obesity and one additional criterion, while abdominal obesity and 3 criteria was the least observed combination. This data were consistent with Bogalusa Heart Study [9].

The age of children significantly increased from 10,7 (9,2-14,0) years (group 1) to 15,5 (15,0-17,0) years (group 4) ($p_{1,2}=0,037$; $p_{1,3}=0,002$; $p_{1,4}=0,002$). This corresponds to theory of gradual progression of MS in children with abdominal obesity [18,22].

Table 1. Anthropometric characteristics of the of children with abdominal obesity and different quantity of metabolic syndrome criteria

Parameters	Group 1 (n=13)	Group 2 (n=31)	Group 3 (n=28)	Group 4(n=16)
Age, years	10,7 (9,0-14,0)* ^{1,2}	14,0 (12,0-16,0)*	16,0 (13,0-17,0) ¹	15,5 (15,0-18,0) ²
Body mass, kg	49,0 (45,0-72,0)* ¹	76,0 (61,3-93,0)*	84,8 (70,0-93,0) ¹	89,5 (70,8-95,0)
BMI, kg/m ²	26,4 (21,2-29,5)* ²	27,5 (25,1-30,8)*	29,7 (27,3-32,4)	29,2 (26,3-31,7) ²
Neck circumference, SM	33,0 (31,0-35,0)* ^{1,2}	35,0 (33,0-39,0)*	38,0 (34,0-39,6) ¹	37,0 (33,0-40,0) ²
Waist circumference, CM	78,0 (73,0-86,0)* ^{1,2}	89,0 (80,0-96,0)*	94,0 (81,0-101,0) ¹	93,5 (87,5-98,0) ²
Body surface, m ²	1,4 (1,26-1,82)* ^{1,2}	1,9 (1,6-2,1)*	2,04 (1,8-2,2) ¹	2,1 (1,8-2,2) ²
Waist/hip circumference ratio	0,87 (0,82-0,88)	0,80 (0,74-0,86)	0,81 (0,79-0,87)	0,81 (0,79-0,87)

* – difference between group 1 and group 2 is significant; ¹ – difference between group 1 and group 3 is significant; ² – difference between group 1 and group 4 is significant

Table 2. Carbohydrate metabolism parameters in children with abdominal obesity and different quantity of metabolic syndrome criteria

Parameters	Group 1 (n=13)	Group 2 (n=31)	Group 3 (n=28)	Group 4(n=16)
Fasting glucose, mM	4,37 (4,1-5,4)	4,8 (4,2-5,2)	5,0 (4,5-5,5)	5,2 (4,8-6,1)
Fasting insulin, μ/ml	6,45 (1,76-1,44) ²	9,0 (7,1-12,4) ⁴	11,1 (3,5-18,4)	14,2 (14,0-24,9) ^{2,4}
Index HOMA-IR	1,28 (1,21-2,58)	1,87 (1,26-2,5) ^{3,4}	2,56 (1,38-4,57) ³	4,25 (3,2-5,3) ⁴
Fasting glucose/ fasting insulin ratio	0,66 (0,38-0,70) ¹	0,48 (0,36-0,71)	0,39 (0,28-1,53) ¹	0,27 (0,18-0,36)

¹ – difference between group 1 and group 3 is significant; ² – difference between group 1 and group 4 is significant; ³ – difference between group 2 and group 3 is significant; ⁴ – difference between group 1 and group 4 is significant

Table 3. Lipid metabolism parameters in children with abdominal obesity and different number of metabolic syndrome criteria

Parameters	Group 1 (n=13)	Group 2 (n=31)	Group 3 (n=28)	Group 4(n=16)
Cholesterol, mM	4,15 (3,40-5,30)	4,0 (3,72-4,84)	3,86 (3,38-4,34)	4,90 (3,6-6,19)
HDL-C, mM	1,15 (1,34-1,65)	1,70 (1,37-1,86)	1,38 (0,91-1,80)	1,18 (1,03-1,90)
LDL-C, mM	2,09 (1,37-3,24)	1,89 (1,59-2,00)	1,90 (1,48-2,24)	2,21 (2,15-2,88)
VLDL-C, mM	0,43 (0,33-0,55)	0,46 (0,39-0,53)	0,55 (0,40-0,90)	0,8 (0,5-0,81)
TG, mM	0,95 (0,72-1,20)	0,97 (0,79-1,18)	1,20 (0,86-2,0)	1,68 (1,11-1,93)

The children with abdominal obesity and one MS criterion had significantly higher level of body mass (p_{1,2}=0,018), BMI (p_{1,2}=0,047), neck (p_{1,2}=0,034) and waist circumference (p_{1,2}=0,010), body surface (p_{1,2}=0,014), than children of group 1 (Table 1).

Children with abdominal obesity and two MS criteria (group 3) significantly differed from children of the group 1 according to body mass (p_{1,3}=0,002), neck (p_{1,3}=0,019) and waist (p_{1,3}=0,004) circumference, body surface (p_{1,3}=0,0002). In children with abdominal obesity and three MS criteria (group 4) significantly higher were body mass (p_{1,4}=0,007), BMI (p_{1,2}=0,014),

neck (p_{1,4}=0,046) and waist circumference (p_{1,4}=0,0001), body surface (p_{1,4}=0,005), than in children of the group 1.

In children of group 2 significantly higher was FG (p_{1,2}=0,040) than in children of group 1. The children of the group 3 had higher fasting insulin (p_{1,3}=0,007), index HOMA-IR (p_{1,3}=0,005). Children of the group 4 had higher FG (p_{1,4}=0,020) and index HOMA-IR (p_{1,4}=0,044) than children of the group 1 (Table 2).

There was no difference in lipid metabolism parameters in children with abdominal obesity and different number of metabolic syndrome criteria, but in group 4 TG were not significantly higher than in children of group 1 (p_{1,4}=0,067) (Table 3).

Table 4. Blood pressure in children with abdominal obesity and different quantity of metabolic syndrome criteria

Parameters	Group 1 (n=13)	Group 2 (n=31)	Group 3 (n=28)	Group 4 (n=16)
Systolic blood pressure, mm HG	116 (103-120) ^{1,2}	120 (110-140)	134 (120-146) ¹	140 (140-140) ²
Diastolic blood pressure, mm HG	67 (60-79) ^{1,2}	74 (66-84)	77 (70-86) ¹	80 (78-80) ²
Children with blood pressure more than 130/85 mm Hg, n (%)	3 (23,1)* ^{1,2}	16 (51,6)*	18 (64,3) ¹	16 (100) ²

¹ – difference between group 1 and group 3 is significant; ² – difference between group 1 and group 4 is significant

Table 5. The frequency of metabolic syndrome criteria diagnosis in children with abdominal obesity

MS criteria	Group 2 (n=31)	Group 3 (n=28)	Group 4 (n=16)
Carbohydrate metabolism discharge, n (%)	11 (35,5)	17(60,7)	12 (75,0)
Decreased level of HDL-C in blood, n (%)	3 (9,7)*	8 (28,6)	10 (62,5)*
High level of triglycerides in blood, n (%)	0*	4 (14,3)	12 (75,0)*
BP more than 130/85 mm Hg, n (%)	16 (51,6)	18 (64,3)	16 (100)

* – difference between group 2 and group 4 is significant

In children of the group 2 and group 3 systolic BP ($p_{1,2}=0,001$ and $p_{1,3}=0,0001$) and frequency of BP more than 130/85 mm Hg ($p_{1,2}=0,013$ and $p_{1,3}=0,0001$) were significantly higher than in group 1 (Table 4). Children of the group 4 had higher systolic BP ($p_{1,4}=0,001$), diastolic BP ($p_{1,4}=0,013$) and frequency of BP more than 130/85 mm Hg than children of the group 1 ($p_{1,4}=0,0001$).

BP more than 130/85 mm Hg was diagnosed in 16 (51,6%) children with abdominal obesity and one MS criterion, carbohydrate metabolism discharge in 11(35,5%) children, decreased level of HDL-C in the blood in 3 (9,6%) children (Table 5). So, children with abdominal obesity and 1 MS criterion had the high level of BP more than 130/85 mm Hg, less level of carbohydrate metabolism discharge and low HDL-C.

In 18 (64,3%) children with abdominal obesity and two MS criteria BP more than 130/85 mm Hg was diagnosed, in 17 (60,7%) children – carbohydrate metabolism discharge, in 8 (28,6%) children – decreased level of HDL-C, in 4 (14,3%) children – high level of TG. So, in children with abdominal obesity and two MS criteria most often BP more than 130/85 mm Hg and carbohydrate metabolism discharge, more rarely decreased HDL-C and high level of TG were diagnosed.

In 16 (100%) children with abdominal obesity and three MS criteria BP more than 130/85 mm Hg was diagnosed, in 12 (75,0%) children – carbohydrate metabolism discharge, in 10 (62,5%) children – decreased HDL-C and 12 (75,0%) children high level of TG. So, in children with abdominal obesity and three MS criteria most often BP more than 130/85 mm Hg was diagnosed, more rarely carbohydrate metabolism discharge and high TG.

As the result of presence of only single criterion of MS in the group 1 comparing of frequency of MS main criteria of the group 3 and group 4 was done with the group 1 (Table 5). It was estimated that criterion of dyslipidemia with decreased HDL-C in group 3 and group 4 was found more often than in group 2. Significant differences in BP more than 130/85 mm Hg and carbohydrate discharge in children of the group 2, group 3 and group 4 were not estimated. Dyslipidemic criterion with increased TG and decreased HDL-C in children of group 4 were estimated more often than in children of the group 2. Data prove the same significance of BP more than 130/85 mm Hg frequency and carbohydrate metabolism discharge in the children with ab-

dominal obesity and different quantity of MS criteria and significantly more frequent diagnostic of dyslipidemia with decreased HDL-C and increased TG in children of group 3 than in group 1. So, probably in children with abdominal obesity BP more than 130/85 mm Hg and carbohydrate metabolism discharge develop more early, than lipid metabolic changes.

The most diagnostically frequent MS pattern in 13 (48,1%) children of group 2 were BP more than 130/85 mm Hg/carbohydrate metabolism discharge and in 7 (25,9%) – BP more than 130/85 mm Hg /decreased HDL-C. The most frequent MS criteria associations in 5 (31,2%) children of group 3 were BP more than 130/85 mm Hg/carbohydrate metabolism discharge /high TG, in 4 (25,5%) children BP more than 130/85 mm Hg /carbohydrate metabolism discharge/decreased HDL-C and carbohydrate metabolism discharge/decreased HDL-C/ highTG.

The frequency of MS and its criteria diagnosis depends upon many reasons, one of them are ethnic peculiarities. In children with abdominal obesity and different quantity of MS criteria most often was diagnosed BP more than 130/85 mm Hg and carbohydrate metabolism discharge and less frequently decreased HDL-C and high TG. The most often diagnosed criteria except abdominal obesity which was estimated in children of all groups was BP more than 130/85 mm Hg. As the result of late and not significant change of metabolic parameters in comparison with increased BP in children with abdominal obesity and different MS criteria may be concluded that at the beginning BP increase is functional and is linked with increase of sympathetic autonomic nervous system activity. Metabolic changes link to pathogenic mechanisms of high BP development later and determine more severe and stable its character.

Changed carbohydrate metabolism and insulin resistance were diagnosed more rarely in 11 (35,5%) children with abdominal obesity and one MS criterion, in 17 (60,7%) children with abdominal obesity and two MS criteria and in 12 (75,0%) children with abdominal obesity and three 3 MS criteria. The estimated data proved that insulin resistance is serious but not basic criterion of MS, complication of abdominal obesity and secondary depends on the severity of abdominal obesity.

Changes in carbohydrate metabolism are more dynamic than changes in lipid metabolism, which become significant only in children with abdominal obesity and three MS criteria.

The most often diagnosed MS pattern in children with abdominal obesity were BP more than 130/85 mm Hg/carbohydrate metabolism discharge /high TG and BP more than 130/85 mm Hg /carbohydrate metabolism discharge/decreased HDL-C. It may be concluded that presence of one MS criterion in children with abdominal obesity cause development of another criteria. So, the children with abdominal obesity must be examined for another criteria which may appear in a short period of time from 10,7 (9,0-14,0) to 16,0 (13,0-17,0) years old.

The MS pattern permits to identify the children of a greatest risk of future complications [18]. Identification of MS cluster of cardiovascular risk factors in children is important in order to reduce their future risk of chronic diseases and early morbidity development. If MS pattern consists of BP more than 130/85 mm Hg it is waiting the development of arterial hypertension in future, pattern of low HDL-C and high TG prognoses early development of atherosclerosis, discharge of carbohydrate metabolism – development of diabetes mellitus type 2. Once identified children with MS should be tracked and treated using a model that is focused on chronic disease specific management of it various components. The kind of MS pattern permit physician to take more effective individual solutions, but not only to use unificated strategies which are in clinical recommendations. Personalized MS pattern must add the standart trend in diagnosis, prognosis and treatment of children.

Conclusion.

1. MS has increased along with the growth in the prevalence of abdominal obesity in children.
2. The most often MS patterns are BP more than 130/85 mm Hg/carbohydrate metabolism discharge /high TG and BP more than 130/85 mm Hg /carbohydrate metabolism discharge/decreased HDL-C.
3. Abdominally obese children should be screened early for MS pattern according to which treatment strategies must be developed.

REFERENCES

1. Большова О.В. Метаболічний синдром з точки зору дитячого ендокринолога. Здоров'я України 2012; 11: 56-7.
2. Малявская С.И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска. Педиатрия 2010; 4: 119-22.
3. American Academy of Pediatrics. Policy statement: prevention of pediatric overweight and obesity. Pediatrics 2003; 112 (2): 424-30.
4. Andrabi S.M.S., Bhat M.H., et al. Prevalence of metabolic syndrome in 8-18 year old school-going children of Srinagar City of Kashmir India. Ind J Endocrinol Metab 2013; 17(1): 95-100.
5. Bremer A.A., Mietus-Snyder M., Lustig R.H. Toward unifying hypothesis of metabolic syndrome // Pediatrics 2012 May; 129 (3): 557-70.
6. Csabi G., Torok K., Molnar D., Jeges S. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. Eur J Pediatr 2000; 159 (1-2): 91-4.
7. Devers M.C., Cambell S., Simmons D. Influence of age on the prevalence of components of the metabolic syndrome and the association with cardiovascular disease. BMJ Open Diabetes Care 2016; 4(1) e 000195.
8. Ferreira A.P., Oliveira C.E., Franca N.M. Metabolic syndrome and risk-factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). J Pediatr (RioJ) 2007; 83: 21-6.
9. Freedman D.S., Dietz W.H., Srinivasan S.R., Berenson G.S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among

- children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 1999; 103: 1175-82.
10. Fuiza M. Metabolic syndrome and coronary artery disease. Rev Port Cardiol 2012; 31(120): 779-82.
11. Hijian-Tilaki K. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Iranian adults: a systematic review // Caspian J Intern Med 2015; 6 (2): 51-61.
12. Jessup A., Harerell J.S. The metabolic syndrome: Look for it in children and adolescents, too. Clinical Diabetes 2005; 23 (10): 26-32.
13. Khashhayar P., Heshmat R., Qorbani M., et al. Metabolic and cardiovascular risk-factors in a national sample of adolescent population in the Middle-East and North Africa: the CASPIAN III study. Int J Endocrin 2013.
14. Lambert M., Pradis G., O'Loughlin J. et al. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. Int J Obesity 2004; 28(7):833-41.
15. McNell A., Rosamond W., Girman C., Golden S. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident of cardiovascular disease. The atherosclerotic risk communities study. Diabetes Care 2005; 28 (2): 385-90.
16. Montafizar F., Bolouri A., Mozaffar M.M., et al. The prevalence of metabolic syndrome in coronary artery disease patients. Cardiol Res 2016; 7 (6): 202-08.
17. Nakamura K., Fuster J.J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. J Cardiol 2014; 63: 250-9.
18. Pergher R.N.Q., de Molo M.E., Halpern A. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children. J Pediatr (Rio J) 2010; 86 (20): 101-8.
19. Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.G. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. Compr Physio 2013; 3(1): 1-58.
20. Weiss R., Bremer A., Lustig R.H. What is metabolic syndrome, and why are children getting it. Ann NY Acad Sci 2013 Apr; 1281:123-40.
21. Witcopp C. Metabolic syndrome in children and adolescents. Pediatr Rev 2016 May; 37 (5): 193-202.
22. Wrzosek M., Wisniewska K., Sawicka A., et al. Early onset of obesity and adult onset of obesity as factors affecting patient characteristics prior to bariatric surgery. Obesity Surgery. Published online 2018 Jul 18.
23. Zidi W., Allal-Elasmi M., Zayani J., et al. Metabolic syndrome, independent predictor of coronary artery disease. Clin Lab 2015; 61(10): 1545-52.
24. Zimmet P., K.G. Alberti, Kaufman F.T., et al. IDF Consensus Group. IDF Consensus. The metabolic syndrome in children and adolescents. – an IDF consensus report [Text]. Pediatr Diabetes 2007; 8(5): 299-306.

SUMMARY

THE PATTERN OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN WITH ABDOMINAL OBESITY

Gromnatska N., Cherkas A., Lemishko B., Kulya O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The aim - to identify and quantify MS criteria in children with abdominal obesity and to detect the most frequent MS patterns for their farther prognosis and treatment.

Out of 1600 observed children 88 were found to be abdominally obese (waist circumference more than 90-th percentile according to age and gender). Children were divided into 4 groups: group 1 – 13 children with single abdominal obesity criterion, group 2 – 31 children with abdominal obesity and one MS criterion, group 3 – 28 children with abdominal obesity and 2 MS criteria, group 4 – 16 children with abdominal obesity and three MS criteria. Study consists of clinical examination, anthropometric data estimation - mass, height, neck, waist and hip circumference, calculating of body mass index, waist / hip ratio, body surface. Cholesterol, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG, fasting glucose and insulin in the blood were estimated. HOMA-IR and FG/fasting insulin ratio were calculated by formulas. Comparisons were done by Student's T-test (for parametric data), Mann-Whitney U test (non-parametric data). The software was Statistica.10 and MS Excel.

MS has increased along with the growth in the prevalence of abdominal obesity in children. The most often MS patterns in children were BP more than 130/85 mm Hg/carbohydrate metabolism discharge /high TG and BP more than 130/85 mm Hg / carbohydrate metabolism discharge/decreased HDL-C. Abdominally obese children should be screened early for MS pattern and treated according to it.

Keywords: abdominal obesity, metabolic syndrome pattern, children.

РЕЗЮМЕ

КРИТЕРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Громнацкая Н.Н., Черкас А.П., Лемешко Б.Б., Куля Е.О.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов, Украина

Целью исследования явилось определить критерии метаболического синдрома у детей с абдоминальным ожирением и выявить наиболее часто встречающиеся ассоциации критериев для их дальнейшего прогноза и лечения.

Из 1600 обследованных детей выявлено 88 с абдоминальным ожирением (окружность талии более 90 перцентиле согласно возрасту и пола). Дети были разделены на 4 группы: I группа – 13 детей с единственным критерием абдоминального ожирения, II группа – 31 ребенок с абдоминальным ожирением и одним критерием МС, группа III – 28 детей с абдоминальным ожирением и двумя критериями МС, IV группа – 16 детей с абдоминальным ожирением и тремя критериями МС. Исследование включало клиническое обследование, антропометрические измерения массы, роста, окружности шеи, талии, бедер, вычисление индекса массы тела, соотношения окружности талии к окружности бедер, площади поверхности тела. Определяли общий холестерин, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, утренний уровень глюкозы и инсулина в крови. Индекс НОМА-IR и соотношение глюкоза/инсулин подсчитывали по соответствующим формулам. Сравнение проводилось с использованием Т-теста Стьюдента (для параметрических данных), Манн-Уитни U тест (для непараметрических данных). Использо-

вали программы Statistica.10 and MS Excel.

Показатели критериев МС у детей увеличиваются с распространением абдоминального ожирения. Наиболее частым сочетанием критериев МС являются: АД >130/85 мм рт.ст. и нарушения углеводного обмена; высокие ТГ и АД >130/85 мм рт.ст.; нарушения углеводного обмена и низкий ХС ЛПВП. Детям с абдоминальным ожирением необходимо проводить скрининг на наличие сочетаний критериев и соответственно проводить лечение.

რეზიუმე

მეტაბოლური სინდრომის კრიტერიუმები ბავშვებში აბდომინური სიმსუქნით

ნ. გრომნაცკაია, ა. ჩერკასი, ბ. ლემიშკო, ე. კულია

დ. გალიცკის სახ. ლვოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მეტაბოლური სინდრომის (მს) განვითარების კრიტერიუმების განსაზღვრა და მათი ხშირი ასოციაციების დადგენა შემდგომი პროგნოზირებისა და მკურნალობისათვის.

1600 გამოკვლეული ბავშვებს შორის გამოვლინდა 88 ბავშვი აბდომინური სიმსუქნით (წელის გარემოცვა 90 პერსენტელზე მეტი, ასაკის და სქესის გათვალისწინებით). ბავშვები დაყოფილი იყო 4 ჯგუფად: I ჯგუფი - 13 ბავშვი აბდომინური სიმსუქნის (ას) ერთად ერთ კრიტერიუმით; II ჯგუფი - 31 ბავშვი ას-ით და მს-ის ერთი კრიტერიუმით; III ჯგუფი - 28 ბავშვი ას-ით და მს-ის ორი კრიტერიუმით; IV ჯგუფი - 16 ბავშვი ას-ით და მს-ის სამი კრიტერიუმით.

ბავშვებს ჩაუტარდა კლინიკური გამოკვლევები, სხეულის წონის, სიმაღლის, კისრის და წელის გარშემოწერილობის ანტროპომეტრული გაზომვა; სხეულის მასის ინდექსის, წელის და ბარძაყის გარშემოწერილობის შეფარდების და სხეულის პარამეტრის გამოანგარიშება.

გამოკვლეული იყო საერთო ქოლესტერინი, მაღალი სიმკვრივის ლოპოპროტეიდების ქოლესტერინი, თირეოტროპული ჰორმონი (თჰ), გლუკოზის და ინსულინის დილის სინჯები. НОМА-IR და გლუკოზა-ინსულინის შეფარდება გამოთვლილი იყო შესაბამისი ფორმულების მიხედვით. შედარება განხორციელდა სტიუდენტის t-ტესტით (პარამეტრული მონაცემებისათვის); არაპარამეტრული მონაცემებისათვის - მან-უიტნის U ტესტით. მონაცემები დამუშავდა - პროგრამებით Statistica.10 და MS Excel.

ბავშვებში მეტაბოლური სინდრომის კრიტერიუმები მატულობს აბდომინური სიმსუქნის გავრცელებასთან ერთად. მს-ის კრიტერიუმების ყველაზე ხშირ კომბინაციას წარმოადგენს: არტერიული წნევა (აწ) <130/85 მმ ვწ.ს. და ნახშირწყლების ცვლის დარღვევა; მაღალი თირეოტროპული ჰორმონის მაჩვენებელი და აწ <130/85 მმ ვწ.ს.; ნახშირწყლების ცვლის დარღვევა და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინის დაბალი დონე. აბდომინური სიმსუქნით ბავშვებს აუცილებელია ჩაუტარდეს სკრინინგი შეთავსებების აღმოჩენაზე და აქედან გამომდინარე, დაეწინონ შესაბამისი მკურნალობა.

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Алексанян К.В., Мелешкина А.В., Геппе Н.А.

Институт здоровья детей, кафедра детских болезней; Университетская детская клиническая больница; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Псориатический артрит (ПсА) является хроническим воспалительным заболеванием суставов, развивается примерно у трети больных псориазом [1,2,4,9]. По классификации Дурбан г. [цит. по 1,2,4-6], ПсА у взрослых относится к группе серонегативных спондилоартритов, у детей — к ювенильному идиопатическому артриту (ЮИА). Болеют ПсА в любом возрасте. Взрослые заболевают чаще в III-IV декаде жизни, среди мужчин и женщин это заболевание встречается с одинаковой частотой. Девочки страдают ПсА в 2 раза чаще, чем мальчики. Пик заболевания у детей приходится на пубертатный период и старший дошкольный возраст [4,5,6,9]. Доля ПсА у детей составляет от 4% до 9% от всех ювенильных артритов, его встречаемость крайне вариабельна.

Согласно данным В.Л. Prakken с соавт. [11], частота ПсА составляет 3-10%, а по J.M. Gelfand с соавт. [10], встречаемость ПсА в общей популяции США составляет 0,25%, а среди больных псориазом достигает 11%. По данным объединённого регистра США и Канады Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), псориатический вариант ЮИА зарегистрирован у 5%, а по данным немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию Biologics in Paediatric Rheumatology (BIKER), в структуре ЮИА псориатический вариант составляет 7,4% пациентов [8,12]. По данным многоцентрового регистра Союза педиатров России, в РФ псориатический артрит составляет 0,4% в общей структуре ЮИА [1], а Московского регистра, на долю псориатического варианта среди пациентов с ЮИА приходится 1,5% [3]. В Университетской Детской клинической больнице Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова заболевание зарегистрировано с частотой 6% (данные за 2006 год) [5].

Наиболее часто диагноз ювенильного ПсА выставляют согласно Ванкуверским диагностическим критериям ПсА. [6].

Диагностируемый ювенильный ПсА определяется при наличии артрита и типичной псориатической сыпи; артрита и трех «малых» признаков: изменение ногтей (синдром «наперстка», онихолизис), псориаз у родственников I или II степени родства, псориазоподобная сыпь и дактилит.

Вероятный ювенильный ПсА определяется при наличии артрита и хотя бы двух из «малых» признаков.

Псориатический артрит у детей в сравнении с другими воспалительными заболеваниями суставов является весьма редкой патологией.

Целью исследования является установление особенностей клинического течения псориатического артрита у детей.

Материал и методы. В ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы (УДКБ) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 1989-2018 гг. наблюдались 83 пациента с ПсА в возрасте от 3 до 17 лет. Среди них 59 (71%) пациентов с диагностированным согласно Ванкуверским критериям ПсА и 24 (29%) с вероятным ПсА. У 26 (31%) пациентов наследственность была отягощена по псориазу (родственники I-II степени родства). Среди

больных преобладали девочки - 50 (60%), что согласуется данными литературы [4,5], согласно которым данной патологией чаще страдают лица женского пола.

У большинства пациентов (44-53%) манифестация заболевания отмечалась в возрасте до 6,5 лет, что не согласуется с данными литературы о дебюте ПсА в пубертатном периоде [2]. Средний возраст начала заболевания у исследуемых пациентов составил 6,2±0,5 лет, минимальный - 4 месяца, максимальный - 15 лет; средняя длительность заболевания составила 7,2±0,3 лет.

Эритематозные папулы, покрытые серебристыми чешуйками, сливаются в бляшки различной формы, являются классическим проявлением псориаза у детей. Наиболее часто поражается кожа локтей, коленей, паховой области, пупка, волосистой части головы (рис. 1) [2,4,6,11]. При постановке диагноза особое значение имеют два симптома: признак «стеарина» - при отторжении одной чешуйки появляется белое пятно ввиду сухости и ломкости покрова, и признак «Auspits» - появление точечного кровотечения после соскабливания чешуйки слой за слоем из-за дермического папилломатоза. При постановке диагноза немаловажную роль играет феномен Кебнера - появление псориатических бляшек в местах наибольшей механической травматизации кожи. При ПсА поражаются также ногтевые пластинки. В начальной фазе появляются канавки, обычно небольшие, или ямки захватывающие весь ноготь, затем развивается фаза онихолизиса: ноготь выпадает ввиду частичного или тотального гиперкератоза [2,4,6,9,11].



Рис. 1. Преимущественная локализация псориаза - кожа локтей и коленей

Результаты и их обсуждение. У большинства больных ПсА отсутствует четкая хронологическая зависимость между поражением кожи и суставов. Примерно у 75% пациентов поражение кожи предшествует развитию артрита, в 10-15% случаях они возникают одновременно, однако еще в 10-15% артрит развивается раньше псориаза [4,6,11].

В детском возрасте в 50% случаев артрит предшествует появлению псориаза. Однако даже при наличии у детей симптомов псориаза, он часто диагностируется не как ювенильный ПсА, а как ювенильный идиопатический артрит, так как в большинстве случаев заболевание начинается с моно- и олигоартрита суставов кистей. У 40–80% детей процесс постепенно распространяется на другие суставы, хотя и в этом случае он может носить асимметричный характер [4,6,11].

По собственным данным, у 24-29,4% наблюдаемых детей заболевание началось с поражения кожи; поражение суставов развилось, в среднем, спустя $2,4 \pm 0,3$ года; в 59-70,6% случаях в дебюте наблюдался суставной синдром, поражение кожи обнаружилось, в среднем, спустя $4,5 \pm 0,8$ года. Среди пациентов наблюдались две девочки одна страдала артритом без кожных изменений и одна - псориазом без артрита в течение 7 лет.

В группе больных с диагностированным псориазом ($n=53$) у 40 (76%) пациентов наблюдался вульгарный псориаз (рис. 2), каплевидный псориаз - у 8 (15%), изолированный псориаз ногтей - у 3 (5%) и псориаз ладоней и стоп - у 2 (4%).



Рис. 2. Вульгарный псориаз

У 15 (28%) больных отмечалось сочетание кожного псориаза с поражением ногтевых пластин.

В некоторых случаях ПсА развивается постепенно, первые симптомы - повышенная утомляемость, миалгия, артралгия, энтезопатия, потеря массы тела. У детей в дебюте заболевания отмечалась приступообразная резкая болезненность, отек и скованность в суставах, которая проявлялась в утренние часы [2,4,6].

У большинства больных ПсА чаще проявляется артритом дистальных, проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей, коленных суставов, реже — пястно- и плюснефаланговых, а также плечевых суставов [2,4].

По полученным нами данным, в дебюте заболевания у 57 (68,6%) пациентов отмечался олигоартрикулярный, иногда асимметричный суставной синдром, причем процесс начинался с поражения голеностопных, коленных, проксимальных межфаланговых кистей и тазобедренных суставов, у 15 (18,6%) детей симметричный ревматоидоподобный вариант и у 11 (12,8%) псориатический спондилит (рис. 3).



Рис. 3. Суставной синдром в дебюте ПсА

Принято, что при псориатическом артрите в основном поражаются все суставы, вплоть до височно-нижнечелюстных, однако наиболее часто в процесс вовлечены коленные, голеностопные, мелкие суставы кистей, 41,0%, 31,3%, 28,9% соответственно (таблица).

На сегодняшний день принято деление ПсА на 5 классических форм [4.6.11]: асимметричный олигоартрит; артрит дистальных межфаланговых суставов; симметричный ревматоидноподобный артрит; мутилирующий артрит; псориатический спондилит.

Классификация условна, формы заболевания нестабильны и со временем могут переходить одна в другую.

В 70% случаев ПсА проявляется асимметричным моно-, олигоартритом. Для ПсА свойственно в дебюте болезни вовлечение так называемых суставов-исключений (межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового

Таблица. Показатели частоты поражения суставов у детей с псориатическим артритом ($n=83$)

Пораженные суставы	Абс. число	%
Осевое поражение скелета (шейный, грудной, поясничный отделы позвоночника)	6	10,8
Височно-нижнечелюстной сустав	1	1,2
Плечевые	6	7,2
Локтевые	9	10,8
Лучезапястные	10	12,1
Мелкие суставы кистей	24	28,9
Тазобедренные	8	9,6
Коленные	34	41,0
Голеностопные	26	31,3
Мелкие суставы стоп	15	18,1
Энтезопатии	4	4,8

— V пальца кисти). Особенностью ПсА является поражение всех суставов одного пальца — аксиальный или осевой артрит (рис. 4). Нередко при этом наблюдается тендовагинит сухожильных сгибателей - и палец приобретает характерный сосискообразный вид, кожа над пораженными суставами - синюшную или цианотично-багровую окраску [4,6,11].



Рис. 4. Осевой артрит. Сосискообразная деформация второго пальца стопы

Артрит дистальных межфаланговых суставов является наиболее типичным проявлением ПсА и выделен в отдельную форму (рис. 5). Однако подобный изолированный процесс встречается крайне редко и чаще сочетается с поражениями периферических суставов. При этой форме заболевания поражаются ногтевые пластины.



Рис. 5. Артрит дистальных межфаланговых суставов. Псориазическое поражение ногтевых пластин

У 5% пациентов с ПсА наблюдается симметричное ревматоидоподобное поражение пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей. В дебюте заболевания, когда еще отсутствует кожный синдром, этот вариант легко перепутать с серонегативным полиартрикулярным вариантом ЮИА [4,6,11].

Мутилирующий (обезображивающий) артрит является своеобразной формой ПсА и проявляется тяжелым деструктивным артритом дистальных отделов конечностей, преимущественно, пальцев кистей и стоп (рис. 6). В результате остеолиза пальцы укорачиваются и развивается их характерная деформация [4,6].

У 40% пациентов с ПсА наблюдается вовлечение в процесс позвоночника (псориазический спондилит) в сочетании с артритом периферических суставов. В случаях, когда процесс протекает изолированно, то по своей тяжести он может конкурировать с ювенильным спондилоартритом.



Рис. 6. Мутилирующий артрит

6-7 лет спустя от дебюта заболевания у 34 (41,2%) пациентов диагностирован симметричный ревматоидоподобный артрит, у 20 (23,5%) — асимметричный олигоартрит, у 20 (23,5%) — спондилоартрит с поражением периферических суставов (голеностопные, коленные, межфаланговые), у 9 (11,8%) — мутилирующий артрит (рис. 7).

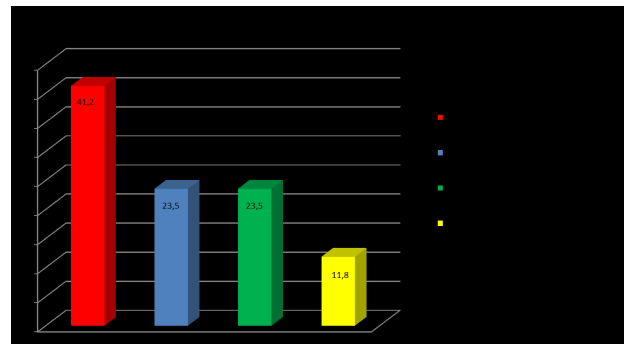


Рис. 7. Суставной синдром в период ремиссии ПсА

Согласно полученным в результате исследования данным, ПсА у всех пациентов протекал весьма вариablyно. У 39 (47%) детей заболевание характеризовалось высокой лабораторной и клинической активностью. Отмечались обострения суставного и кожных изменений 5-6 раз в год. У 44 (53%) больных, напротив, процесс протекал легко, наблюдался положительный эффект от стандартной противоревматической терапии.

При ПсА отсутствуют специфические лабораторные тесты. Они лишь отражают наличие и выраженность воспалительного процесса [4].

Рентгенологическая картина при ПсА характеризуется рядом особенностей: асимметричность рентгенологических симптомов, редко - развитие околоуставного остеопороза, наличие костной пролиферации [4].

На ранних стадиях ПсА может наблюдаться околоуставной остеопороз, однако в отличие от ЮИА, он чаще носит временный характер и в дальнейшем может исчезнуть, даже в случаях наличия костных эрозий. Генерализованный остеопороз отмечается при мутилирующем артрите [4,6,11].

При ПсА наблюдается сужение суставных щелей. Иногда деструктивный процесс в суставах пальцев кистей и стоп достаточно интенсивен, на рентгенограммах это может выглядеть как расширение щелей суставов, что отличает ПсА от ЮИА (рис. 8)[4,6].

Эрозии сначала появляются на краях суставных поверхностей костей, затем распространяются на центральную часть сустава. При прогрессировании деструкции костный край может заостряться и по форме напоминает заточенный

карандаш. В таких случаях деформация второй сочлененной поверхности характеризуется блюдцеобразной вогнутостью, формируется рентгенологическая картина, известная под названием «карандаш в стакане» и «чашка с блюдцем». Характерной для ПсА является деструкция межфалангового сустава I пальца стопы.



Рис. 8. Рентгенограмма кистей пациентки, страдающей ПсА в течение 7 лет. Суставные щели сужены за счет гипертрофии хряща. Эпифизы деформированы, множественные патологические подвывихи с контрактурами

Костная пролиферация наблюдается, преимущественно, вокруг эрозий костей в области диафизов и эпифизов фаланг (периостит) и возникает в области эрозий, по всей вероятности, как реакция на деструкцию подлежащей костной ткани. Первоначально пролифераты имеют вид небольших отростков неравномерной плотности, затем приобретают вид настоящей кости. Наиболее характерными внесуставными локализациями являются задние и подошвенные поверхности пяточных костей, вертелы бедренных костей, подвздошная бугристость. Длительно существующий ахиллобурсит является причиной возникновения эрозивного процесса в пяточной кости в месте прикрепления пяточного сухожилия [4,6].

При мутилирующем артрите развивается остеолит и резорбция суставных частей пястных, плюсневых костей, фаланг пальцев, бугорка дистальной фаланги, нередко диафизов костей предплечья. Иногда изменения развиваются довольно быстро, приводя к анкилозу суставов уже в течение первого года болезни. В большинстве случаев анкилозы носят ярко выраженный асимметричный характер.

По данным проведенного исследования, в разгар болезни у 39 (47%) пациентов отмечалась I рентгенологическая стадия по Штейн-Брокеру, у 44 (53%) - III-IV рентгенологические стадии. Следует отметить, что у всех больных был выражен околосуставной остеопороз, что не очень характерно для ПсА.

Опираясь на результаты проведенного нами исследования, следует заключить, что, в отличие от литературных данных, у большинства пациентов с ПсА дебют болезни приходится на возраст до 6,5 лет. У 24 (29,4%) наблюдаемых детей заболевание началось с поражения кожи, а у 59 (70,6%) в дебюте отмечался суставной синдром.

В дебюте заболевания у 57 (68,6%) пациентов отмечался олигоартикулярный, иногда асимметричный суставной синдром, причем процесс начинался с поражения голеностоп-

ных, коленных, проксимальных межфаланговых кистей и тазобедренных суставов, у 15 (18,6%) детей симметричный ревматоидоподобный вариант и у 11 (12,8%) - псориатический спондилит.

Течение ПсА было непредсказуемым: у 39 (47%) пациентов протекал тяжело с обострениями кожного и суставного синдрома до 4-5 раз в год, у остальных детей течение было более доброкачественным.

6-7 лет спустя от дебюта заболевания у 20 (23,5%) больных наблюдался асимметричный олигоартрит, у 20 (23,5%) детей спондилоартрит сочетался с поражением периферических суставов, у 9 (11,8%) выявлен мутилирующий артрит, однако лидировал симметричный ревматоидоподобный вариант. Он наблюдался у 34 (41,2%) детей. Необходимо отметить, что у всех наблюдаемых пациентов выражен околосуставной остеопороз, что не характерно для данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. № 1. С. 78-94
2. Кундер Е.В. Псориатический артрит: классификация, активность, лабораторная и инструментальная диагностика. Вестник ВГМУ, 2013, ТОМ 12, №2. С.31-42.
3. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Мелик-Гусейнов Д.В. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;1:6-10.
4. Чебышева С.Н. Псориатический артрит: руководство по детской ревматологии. Под редакцией Н.А. Геппе Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011.С. 285-299
5. Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Геппе Н.А., Мелешкина А.В. Диагностика, клиника и терапия псориатического артрита у детей. Доктор Ру 2012, №9, С.28-33
6. Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8: 317-32.
7. Becker, I., Horneff, G. Risk of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients associated with TNF-inhibitors and disease activity in the German BIKER registry / I. Becker, G. Horneff // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2017. – Vol. 69(4). – P. 552-560.
8. Beukelman, T. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months [Electronic resource] / T. Beukelman // Pediatric Rheumatology. – 2017. – Enable URL: <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0160-6>.
9. Consolaro, A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis / A. Consolaro // Pediatr. Rheumatol. Online J. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 23.
10. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J AmAcadDermatol 2005;53(4): 573
11. Prakken B.J, Martini A., Malattia C. Juvenile idiopathic arthritis: pathogenesis and clinical aspects. EULAR Textbook on Paediatric Rheumatology. 2018, p. 24
12. Horneff G. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. Clin. Exp. Rheumatol. 2016– Vol. 34(6). – P. 1113-1120.

SUMMARY

PSORIATIC ARTHRITIS IN CHILDREN: CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL PICTURE

**Chebysheva S., Zholobova E., Aleksanyan K.,
Meleshkina A., Geppe N.**

*Institute of children's health, Department of children's diseases;
University children's clinical hospital; FIRST Moscow state
medical University. I. M. Sechenov Ministry of health of Russia
(Sechenov University), Moscow, Russia*

The aim of the study is to establish the features of the clinical course of psoriatic arthritis in children.

83 patients with psoriatic arthritis (PSA) were examined. The terms of formation of articular and skin syndromes in PSA in children, as well as options for the onset and height of the disease and features of the course in childhood were revealed.

Based on the results of the study, it should be concluded that, in contrast to the literature data, the majority of patients with PSA disease debut falls on the age of 6.5 years, the disease begins with skin lesions and in the debut of the joint syndrome.

6-7 years later from the onset of the disease in patients have asymmetric oligoarthritis, spondylitis in combination with the lesion of peripheral joints, also revealed mutilating arthritis, however, were the leaders of the symmetric rheumatoid option. It should be noted that all observed patients expressed periarticular osteoporosis, which is not typical for this pathology.

Keywords: children, psoriatic arthritis (PSA), psoriasis, juvenile idiopathic arthritis, Vancouver diagnostic criteria, dactylitis.

РЕЗЮМЕ

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

**Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Алексанян К.В.,
Мелешкина А.В., Геппе Н.А.**

*Институт здоровья детей, кафедра детских болезней;
Университетская детская клиническая больница; ФГАОУ
ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Уни-
верситет), Москва, Россия*

Целью исследования является установление особенностей клинического течения псориатического артрита у детей.

Проведено обследование 83 пациентов с псориатическим артритом (ПсА). Выявлены сроки формирования суставного и кожного синдромов при ПсА у детей, а также варианты дебюта и разгара заболевания и особенности течения в детском возрасте.

Опираясь на результаты проведенного исследования, следует заключить, что, в отличие от литературных данных, у большинства пациентов с ПсА дебют болезни приходится на возраст до 6,5 лет, заболевание начинается с поражения кожи и в дебюте отмечается суставной синдром.

6-7 лет спустя от дебюта заболевания у больных наблюдается ассиметричный олигоартрит, спондилоартрит в сочетании с поражением периферических суставов, выявлен также мутилирующий артрит, однако лидирует симметричный ревматоидоподобный вариант. Необходимо отметить, что у всех наблюдаемых пациентов выражен околосуставной остеопороз, что не характерно для данной патологии.

რეზიუმე

ფსორიაზული ართრიტი ბავშვებში: კლინიკური სურათის თავისებურებანი

ს.ჩებიშევა, ე.ჯოლობოვა, კ.ალექსანიანი, ა.მელეშკინა, ნ.გეპეპე

ბავშვთა ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, ბავშვთა დაავადებების კათედრა; ბავშვთა საუნივერსიტეტო კლინიკური საავადმყოფო; მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახელობის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო იუნივერსიტეტი (სეჩენოვის უნივერსიტეტი), მოსკოვი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფსორიაზულ ართრიტთან დაკავშირებული ლიტერატურის მონაცემების მიმოხილვა და მათი შედარება საკუთარი კვლევის მონაცემებთან.

გამოკვლეულია 83 პაციენტი ფსორიაზული ართრიტით. გამოვლენილია ფსორიაზული ართრიტის სახსროვანი და კანის სინდრომის ფორმირების ვადები, ასევე, დებიუტის და განვითარების ვარიანტები ბავშვებში.

მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ფსორიაზული ართრიტის მიმდინარეობა ბავშვებში სხვაგვარი გახდა: შეიცვალა დაავადების დებიუტის და განვითარების სტრუქტურა, სახსროვანი და კანის სინდრომის ფორმირების ვადები, ასევე, გახშირდა მცირეწლოვანი ბავშვების ავადობა ამ პათოლოგიით.

ОЦЕНКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ. ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ РИСКАМИ (ОБЗОР)

Кавтарадзе Н.Н., Цалугелашвили А.Р., Саганелидзе Х.З.

Нью-Вижен Университет, Тбилиси, Грузия

Внесердечные оперативные вмешательства по сей день являются актуальной темой в силу большой их распространенности. Согласно данным литературы летальность при этих вмешательствах достигает 1,9% [1-5], при этом смертность по сердечно-сосудистым причинам (инфаркт миокарда) составляет 26% [2]. Сердечно-сосудистые осложнения могут существенно осложнить проведение внесердечных операционных вмешательств. Осложнения развиваются достаточно часто и опасны в плане прогноза на исход лечения [7-9]. Риск оперативного вмешательства зависит как от вида операции, так и от состояния пациента.

При плановых операциях оценка кардиальных периоперационных рисков позволяет управлять этими рисками, однако эта оценка также значима и при экстренных и срочных операциях в плане ведения больного в интра- и раннем послеоперационном периоде с целью выбора вида хирургического вмешательства.

При вмешательствах в экстренном порядке существенно повышается сердечно-сосудистый риск, однако даже в этом случае при оценке риска возможно проведение адекватного лечения пациента в послеоперационном периоде, особенно с учетом мало- или бессимптомного течения осложнений, в частности инфаркта миокарда, который развивается в первые 48 часов [6]. В работе [7] авторы при анализе случаев развития острого инфаркта миокарда на фоне экстренных абдоминальных хирургических вмешательств развитие типичного болевого синдрома отметили только у 2 пациентов из 67, что может быть следствием проведения обезболивающей терапии, остаточным действием анестезии, тяжелым общим состоянием этих пациентов. Таким образом, при проведении экстренных вмешательств необходимо выявлять пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском с целью более тщательно послеоперационного мониторинга и лечения этих пациентов.

Для оценки периоперационного сердечно-сосудистого риска при внесердечных оперативных вмешательствах используются следующие параметры - вид оперативного вмешательства (по степени кардиологического риска), оценка функционального состояния пациента, клинические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки суммарного риска периоперационных кардиальных осложнений предложены шкалы оценки сердечно-сосудистых осложнений периоперационного риска, которые учитывают независимые предикторы, включающие состояние пациента, тип оперативного вмешательства.

Сердечно-сосудистый риск в зависимости от вида оперативного вмешательства

При некардиологических вмешательствах частота сердечно-сосудистых осложнений, по данным литературы, составляет 2-3,5%, при этом частота фатальных осложнений - 0,5-1,8%. Периоперационно инфаркт миокарда после проведения абдоминальных вмешательств развивается в 5% случаев [2,13,14].

Причинами сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде являются изменения, возникающие

вследствие травматизации тканей, активизации симпатoadренальной системы, изменений в системе гемостаза. При этом возникают тахикардия, изменение уровней артериального давления, увеличивается риск тромбообразований, может возникнуть дестабилизация атеросклеротических бляшек, увеличивается потребность миокарда в кислороде, что может привести к развитию острого коронарного синдрома, ишемии и инфаркта миокарда второго типа [15]. Дополнительными факторами, влияющими на эти процессы, являются послеоперационные инфекционные осложнения, инфузии больших объемов жидкостей и воздействие наркоза.

Риск кардиальных осложнений в течение 30 дней после некардиологической операции интерпретируется как низкий, если частота развития инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистой причины составляет <1%, как средний - от 1 до 5% и высокий - при >5%. В таблице 1 приведена классификация операций по степени сердечно-сосудистого риска с учетом хирургического вмешательства [15], что относится как к операциям с открытым доступом, так и эндоскопическим операциям. При низком риске осложнений и отсутствии серьезных индивидуальных специфических факторов можно направлять на операцию без дополнительного обследования. Промежуточный или высокий риск кардиальных осложнений нуждается в проведении предоперационного обследования (по показаниям) – определяется коронарный резерв в метаболических единицах (МЕТ) с помощью нагрузочного теста. При невозможности проведения нагрузочного теста коронарный резерв определяется по способности выполнения нагрузки в повседневной жизни.

По данным регистра NSQIP 2011 г., в результате наблюдения более 200 тысяч пациентов, послеоперационные кардиальные осложнения (ИМ, смерть от сердечно-сосудистых причин и остановка сердца) при открытых вмешательствах на тонком кишечнике, гепатобилиарной системе и поджелудочной железе бывают намного выше, чем после лапароскопических холецистэктомии и аппендэктомии [16]. Учитывая эти данные, Европейским обществом кардиологов в 2014 г., операции на поджелудочной железе, пищеводе, печени и общем желчном протоке отнесены к вмешательствам высокого кардиального риска [12]. По последним Европейским рекомендациям все абдоминальные операции относят к вмешательствам среднего или высокого сердечно-сосудистого риска.

При проведении операционных вмешательств лапароскопическим доступом отмечается снижение риска раневой инфекции, уменьшается количество койко-дней для пациента, что снижает вероятность развития пневмонии, тромбоэмболических осложнений. По вопросу сердечно-сосудистых осложнений на фоне проведения лапароскопических операций мнения противоречивы. С одной стороны - это меньшая травматизация тканей и меньший объем инфузии в периоперационном периоде, однако пневмоперитонеум может привести к снижению венозного возврата к сердцу, некоторому снижению сердечного выброса и по-

Таблица 1. Стратификация кардиального операционного риска в зависимости от вида хирургического вмешательства

Низкий риск <1%	<ul style="list-style-type: none"> •Поверхностные хирургические вмешательства •Операции на молочной железе •Челюстно-лицевая хирургия •Операции на щитовидной железе •Глазная хирургия •Восстановительная хирургия •Операции на сонных артериях (при бессимптомном поражении): стентирование и эндартериэктомия •Малые гинекологические операции •Малые ортопедические операции (например, менискэктомия) •Малые урологические операции (например, ТУР)
Средний риск 1-5%	<ul style="list-style-type: none"> •Полостные операции: спленэктомия, холецистэктомия •Операции на сонных артериях (при наличии симптомов): стентирование и эндартериэктомия •Ангиопластика периферических артерий •Эндоваскулярное лечение аневризм •Вмешательства на голове и шее •Обширные неврологические и ортопедические операции (например, на бедре либо позвоночнике) •Обширные урологические и гинекологические вмешательства •Трансплантация почки •Грудная хирургия небольшого объема
Высокий риск >5%	<ul style="list-style-type: none"> •Обширные вмешательства на аорте и крупных сосудах •Вмешательства на нижних конечностях (открытая реваскуляризация, ампутация либо тромбозэктомия) •Операции на двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе •Резекция печени либо операции на желчных протоках •Резекция пищевода •Операции при перфорации кишечника •Резекция надпочечников •Цистэктомия •Пулмонэктомия •Трансплантация легких или печени

вышению системного периферического давления [17]. В исследованиях [18-21], включающих большое количество пациентов (до 400 тысяч) приводятся данные о достоверном снижении частоты осложнений, в том числе сердечно-сосудистых, и общей смертности у пожилых мужчин при онкологической операции эндоскопической резекции толстой кишки в сравнении с открытым вмешательством. В некоторых исследованиях [22] различий при сравнении не выявлено. Авторами [23,24] показано, что при хирургическом лечении желчнокаменной болезни лапароскопический доступ ассоциируется с меньшим числом осложнений, в основном, сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, остановка сердца) и инфекционных. И, наоборот, при лапароскопическом грыжесечении по поводу пупочной грыжи по данным исследования Cassie SI. et al. [25] периоперационные осложнения, в частности, кардиореспираторные, встречаются чаще, чем при открытом доступе. В любом случае, от вида вмешательства (открытый доступ или лапароскопический) не зависят показания и объем кардиологического обследования [2,15].

Оценка функционального состояния пациента

Следующим критерием для определения кардиального периоперационного риска является оценка функционального резерва пациента [26]. Для этого используется нагрузочный тест – велоэргометрия или тредмил-тест; можно использовать также оценку бытовых нагрузок с помощью опросника (таблица 2) [27,28]. Переносимость нагрузки оценивается в эквивалентах потребления кислорода (METs).

Оценка функционального резерва – значимый прогностический фактор в плане кардиальных периоперационных осложнений. При низкой функциональной способности (до 4 METs) риск периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) достигает 82% [2,14], а при операциях на органах грудной полости отмечается увеличение смертности [29], риск инфаркта миокарда у таких пациентов увеличивается до 5 раз.

Если функциональная способность выше 4 METs, то риск развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений незначительный даже при наличии стабильной стенокардии или нескольких факторов риска ишемической болезни сердца [30].

Клинические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений

Для снижения периоперационных рисков сердечно-сосудистых осложнений пациент нуждается в проведении предоперационного обследования. При наличии у пациента сердечно-сосудистых заболеваний, признаков их декомпенсации или дестабилизации риск сердечно-сосудистых осложнений повышается. Возможна задержка плановой операции для подготовки и проведения лечения (медикаментозное, реваскуляризация). При остром коронарном синдроме (ОКС) или тяжелой стенокардии необходимо предварительное проведение коронаро-ангиографии (КАГ) с решением вопроса о реваскуляризации [26].

Ишемическая болезнь и хроническая сердечная недостаточность, даже при стабильном течении, сахарный диабет

Таблица 2. Оценка функционального резерва

Менее 4 METs	4 METs	6 METs	8-10 METs
Обслуживать себя, есть, одеваться, выполнять гигиенические процедуры? Перемещаться по квартире? Пройти расстояние 100 м по ровной поверхности со скоростью 3-5 км/ч?	Подниматься на 2 лестничных пролета или идти в гору? Пробежать короткую дистанцию	Выполнять тяжелую работу по дому, такую как мыть полы, поднимать или передвигать мебель	Заниматься спортом, в том числе плавание, теннис, футбол, баскетбол, лыжи

и нарушение функции почек также приводят к существенному росту частоты кардиальных осложнений [31-34]. Эти клинические факторы лежат в основе шкал оценки периоперационного сердечно-сосудистого риска - шкалы Lee или NSQIP. При низком функциональном резерве пациента с одним или более клиническими факторами вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 5 раз [26,29].

Во многих работах отмечается увеличение риска периоперационных ССО с увеличением возраста. В работах [35,36] отмечено, что каждые 10 лет увеличения возраста сопровождается увеличением риска периоперационных ССО при некардиологических операциях.

Duron JJ et al. [37] показали, что при проведении операций на органах желудочно-кишечного тракта достоверными и независимыми предикторами общей периоперационной смертности являются возраст старше 85 лет, экстренность операции, анемия, лейкоцитоз $>10,000 \text{ mm}^3$, IV класс по классификации Американского общества анестезиологов (ASA), означающий наличие тяжелого жизнеугрожающего заболевания, и паллиативная операция по поводу рака. Проанализированы истории болезни 3322 пациентов старше 65 лет.

В работе Karapandzic et al. [38] перед абдоминальными вмешательствами (72% плановые, 45% - в связи с раком) проводилась коронарография для документации ишемической болезни сердца. Показано, что у этих пациентов предикторами периоперационной ишемии миокарда и летальности явились стабильная стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность, аритмии или нарушения проводимости в анамнезе, почечная недостаточность, дислипидемия, активное курение, отягощенная наследственность по сердечной патологии, конечно-диастолический диаметр ЛЖ более 5,7 см, ФВ ЛЖ менее 35%, продолжительность операции более 3 часов и онкологическое заболевание органов желудочно-кишечного тракта.

Перенесенное нарушение мозгового кровообращения в анамнезе увеличивает риск периоперационных ССО [39].

При некардиальных и кардиальных хирургических вмешательствах независимым предиктором смерти и сердечно-сосудистых осложнений является даже умеренная анемия, выявленная до операции [40-45].

Клинические факторы сердечно-сосудистого риска согласно модифицированному индексу кардиального риска:

- ишемическая болезнь сердца (стенокардия и/или инфаркт миокарда в анамнезе);
 - сердечная недостаточность;
 - инсульт или транзиторная ишемическая атака;
 - нарушение функции почек (содержание креатинина сыворотки крови $>170 \text{ ммоль/л}$ или 2 мг/дл , или клиренс креатинина $<60 \text{ мл/мин/1.73 м}^2$);
 - сахарный диабет, требующий назначения инсулина.
- Что касается пациент-специфических риск факторов,

очень высокий риск периоперационных кардиальных осложнений имеется у пациентов с недавно (меньше 1 месяца) перенесенным инфарктом миокарда, ИМ в анамнезе, нестабильной стенокардией, тяжелыми формами стенокардии, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца. При этих состояниях по возможности следует отложить оперативное лечение, провести терапию сердечно-сосудистого заболевания.

Шкалы стратификации периоперационного кардиального риска при внесердечных хирургических вмешательствах.

В настоящее время опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества анестезиологов (ESC/ESA, 2014), согласительный документ Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2014) [12]. Также в 2014 г опубликован консенсусный документ итальянских обществ кардиологов, хирургов, анестезиологов по проведению антитромбоцитарной терапии у пациентов с установленными коронарными стентами, которым показаны кардиальные и некардиальные операции.

Для оценки суммарного риска периоперационных кардиальных осложнений предложены индексы оценки сердечно-сосудистых осложнений периоперационного риска, которые учитывают независимые предикторы, включающие состояние пациента, тип оперативного вмешательства. На основании этой оценки выделяются пациенты с низким риском ССО, которым не показано дополнительное кардиологическое обследование и оперативное лечение может быть проведено в ближайшее время. Выделяются пациенты с высоким риском ССО, которым необходимо проведение дополнительного обследования и лечения.

Наиболее известные индексы – Goldman et al (1977), Detsky et al (1986), Lee et al (1999), NSQIP (2007-2008).

Индекс Lee или пересмотренный индекс сердечного риска - Revised Cardiac Risk Index (RCRI) и модель рисков на основании Национальной хирургической программы улучшения качества (NSQIP, 2007 г.) используются для оценки рисков операций любой степени риска и в настоящее время рекомендуются на практике при оценке периоперационного сердечно-сосудистого риска осложнений при некардиальных операциях (класс I, уровень B).

На основании анализа данных 180 больниц (2007 г.) и 200000 пациентов (2008 г.), разработан индекс NSQIP (The American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program). Этот индекс подразумевает 5 предикторов периоперационного инфаркта миокарда и остановки сердца во время операции или в течение 30 дней с момента выполнения хирургического вмешательства (таблица 3) [47]. В модели учитывается 5 прогностических предикторов периоперационных осложнений.

Класс соматического статуса пациента указывается по классификации ASA:

Таблица 3. Модель NSQIP

Предикторы периоперационного ИМ или остановки сердца
Вид хирургического вмешательства
Функциональный статус пациента
Повышение уровня креатина сыворотки $>130 \text{ ммоль/л}$ ($1,5 \text{ мг/дл}$)
Класс соматического статуса пациента (I-V)
Возраст пациента

- класс 1 – практически здоровые люди;
- класс 2 – пациенты с нетяжелыми системными заболеваниями;
- класс 3 – пациенты с тяжелым системным заболеванием, однако не приводящим к инвалидности;
- класс 4 – пациенты с инвалидирующим системным заболеванием, представляющим угрозу для жизни;
- класс 5 – пациенты в критическом состоянии.

Модель представлена в виде калькулятора, который доступен в интернете - <http://www.surgicalriskcalculator.com/miocardiacarrest>

Основная доля операций с учетом модели NSQIP выполнена на органах брюшной полости - 54,6% (в том числе операции на тонком и толстом кишечнике - 14,9%, грыжесечение - 15%) и молочной железе (10,1%). У 0,65% исследуемых больных развились периоперационные кардиальные осложнения, из них ИМ - у 37,3%, остановка сердца - у 67,4%.

В послеоперационном периоде осложнения происходили в 7 раз чаще, чем во время вмешательства, и существенно чаще в более старшем возрасте (71 vs 56 лет у пациентов без ИМ или остановки сердца, $p < 0.0001$), 57,5% пациентов с осложнениями составили мужчины [47].

Для прогнозирования СС риска во внесердечной хирургии используется индекс Лее. Для его оценки используются следующие параметры: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, потребность в инсулинотерапии перед операцией, показатели креатинина > 170 мкмоль/д (2,0 мг/дл).

Индекс Лее применен Matsumoto S et al. [46] при оценке риска у 1000 пациентов, которым выполнялась гастроэктомия по поводу рака. Всем пациентам перед вмешательством был рассчитан индекс Лее, после операции оценивали ССО (ИМ, остановка сердца, ОНМК). У пациентов с расчетным индексом Лее от 3 и выше частота осложнений ССО была существенно больше, чем у пациентов с индексом Лее, равным 2 или 1 (25,0%, 9,9% и 1,1%, соответственно).

В рекомендациях ACC/AHA (2014 г.) для оценки периоперационного риска ССО предложен пересмотренный индекс сердечного риска (RCRI), для подсчета которого используются следующие факторы (в баллах):

1 - операция высокого риска; 2 - наличие ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия, зубец Q на ЭКГ, положительный результат нагрузочного теста); 3 - сердечная недостаточность (застойная сердечная недостаточность, отек легких, приступы сердечной астмы в анамнезе, двусторонние хрипы в легких, застой по малому кругу кровообращения при рентгенологическом исследовании); 4 - цереброваскулярная болезнь (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака); 5 - почечная недостаточность (креатинин больше 177 мкмоль/л); 6 - сахарный диабет.

При индексе RCRI: 0 баллов – сердечный риск 0,4% - пациент не нуждается в дообследовании;

1 балл – сердечный риск 0,9% - не нуждается в дообследовании;

2 балла – сердечный риск 6,6% - необходимо провести ЭКГ, ЭХОКГ;

3 балла и больше - риск сердечно-сосудистых осложнений 11%, СС смерть 3,6%, необходимо провести КАГ (коронароангиографию) и может быть реваскуляризация.

Индекс NSQIP позволяет оценить вероятность развития остановки сердца или инфаркта миокарда. Но индекс NSQIP

не используется для прогнозирования таких осложнений, как отек легких и полная атриовентрикулярная блокада, эти данные не учитывались при разработке этой модели.

Индекс Лее, RCRI, наряду с оценкой риска развития инфаркта миокарда и остановки сердца, могут использоваться для оценки риска развития отека легких, фибрилляции желудочков и полной атриовентрикулярной блокады. Эти индексы взаимно дополняют друг друга и помогают врачу при принятии решений, однако учитывать их необходимо наряду с другими показателями диагностического процесса при совместной работе консилиума врачей специалистов.

Таким образом для оценки периоперационного сердечно-сосудистого риска при внесердечных оперативных вмешательствах необходимо провести оценку вида оперативного вмешательства (по степени кардиологического риска), функционального состояния пациента, клинических факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Только комплексная оценка состояния пациента, планируемого хирургического вмешательства, а также совместное заключение специалистов являются необходимым условием в плане снижения сердечно-сосудистых периоперационных рисков.

В настоящих рекомендациях по стратификации и оценке риска сердечнососудистых осложнений для некардиальных операций приведены индексы, которые учитывают данные анамнеза и базовые клинико-лабораторные показатели и не учитывают параметры функциональных методов исследования. Вместе с тем функциональное состояние пациента рассматривается как один из основных предикторов исхода операции. Лишь в единичных работах показана прогностическая значимость параметров некоторых функциональных методов: ЭКГ, эхоКГ, нагрузочных ЭКГ тестов, а также эргоспирометрии. Кроме того, настоящие рекомендации разработаны с участием преимущественно пациентов с сосудистой патологией и относительно молодого возраста. Мало данных литературы по оценке риска ССО при других внесердечных вмешательствах, в том числе при абдоминальных операциях, особенно онкологических, то время как многие абдоминальные операции сопряжены с высоким риском. Это определяет необходимость уточнения роли современных функциональных методов исследования в стратификации периоперационного сердечно-сосудистого риска у данного контингента пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2009;30(22):2769-2812.
2. Poldermans D, Hoeks SE et al. Pre-Operative Risk Assessment and Risk Reduction Before Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1913-1924.
3. Priebe HJ. Perioperative myocardial infarction – aetiology and prevention. *Br J Anaesth.* 2005;5:19.
4. Mangano DT. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:1-6.
5. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Нацио-

нальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 6 : приложение 3.

6. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J et al. Characteristics and Short-Term Prognosis of Perioperative Myocardial Infarction in Patients Undergoing Noncardiac Surgery, A Cohort Study on behalf of the POICE (PeriOperative Isemic Evaluation). Investigators Anaesthesia. 2004 Jan, 59(1); 57-59.

7. Фроловичева ИС, Полтавская МГ, Сыркин АЛ Распространенность и факторы риска фатального инфаркта миокарда при экстренных абдоминальных хирургических вмешательствах. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(5): 37-42.

8. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AN, Dellinger EP, Hebroza T, Joseph S, Kibatala PL, Lapitan MC, Merry AF, Moorthi K, Resnick RK, Taylor B, Gawande AA; Safe Surgery Saves Lives Study Group. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in global population. The New England Journal of Medicine. 2009;360 (5):491-9.

9. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccard BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeslik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DL, Thorlund K, Gard AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanzyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Vascular Events in Noncardiac Surgery patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among undergoing noncardiac surgery. JAMA. 2012;307(21):2295-304.

10. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(17):159-241.

11. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(22):e77-e137.

12. Шукин Ю.В, Хохлунов С.М. и др. Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. 2010.

13. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J. et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. CMAJ 2005; 173: 6:627-634.

14. Kristensen S.J., Knuuti A. et al. Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the ESC and the ESA. European Heart Journal 2014; 35: 2383-2431.

15. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. Circulation 2011 ;124:381-7.

16. Богданов Р.Р, Тимербулатов В.М, Караваев Б.П. Малоинвазивные оперативные вмешательства в абдоминальной хирургии. Эндоскопическая хирургия 2009; 4: 47-59.

17. Grailey K., Markar SR. Laparoscopic versus open colorectal resection in the elderly population. Surg Endosc. 2013; 27(1): 19-30.

18. Kang CY1, Halabi WJ A nationwide analysis of laparoscopy in high-risk colorectal surgery patients. J Gastrointest Surg. 2013 Feb;17(2):382-91

19. Mamidanna R, Bums EM, Bottle A, Aylin P, Stonell C, Hanna GB et al. Reduced risk of medical morbidity and mortality in patients selected for laparoscopic colorectal resection in England: a population-based study. Arch Surg 2012;147:219-227.

20. Todd R. Vogel, MD MPH, Viktor Y. Dombrovskiy, Postoperative sepsis in the United States Ann Surg. Dec 2010; 252(6): 1065-1071.

21. Cummings L, Conor P Delaney, Laparoscopic versus open colectomy for colon cancer in the older population: a cohort study. World J Surg Oncol. 2012; 10: 31.

22. Agabiti N, Stafoggia M, Davoli M Thirty-day complications after laparoscopic or open cholecystectomy: a population-based cohort study in Italy BMJ Open. 2013 Feb 13;3(2)

23. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. Crit Care Med. 1999;27:2361- 2366

24. Cassie SI, Okrainec A, Saleh F, Quereshy FS, Jackson TD Laparoscopic versus open elective repair of primary umbilical hernias: short-term outcomes from the American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program. Surg Endosc. 2014 Mar;28(3):741-6

25. Kristensen S. J.Knuuti, A.Saraste et al. Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the ESC and the ESA. European Heart Journal 2014: 35; 2383-2431.

26. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J et al. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001;104:1694- 1740.

27. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf R Met al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol 1989;64:651-654.

28. Biccard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. Anaesthesia 2005;60:588-593

29. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. Am Heart J 1991;122:1423- 1431

30. Хооненко В.Э. Клинические аспекты периоперационного ведения гериатрических больных с ИБС при плановых некардиальных хирургических вмешательствах // Анестезиол. и реаниматол., 2005, № 5, С.57-64.

31. Шестопалова И.М., Сибатулина Э.С. Частота встречаемости дисфункции левого желудочка у онкологических больных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение. - 2005. - Т.4. №4. - С.25.
32. Шестопалова И.М., Суворов А.В., Сибатулина Э.С. Клиникофункциональная характеристика больных злокачественными новообразованиями в предоперационном периоде // Медицинская кафедра. - 2005. - Т.17. - №5. - С. 112-118.
33. Poldermans D., Vax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Pre-operative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). EurHeart J 2009; 30: 22: 2769—2812.
34. Ashton CM 1, Petersen NJ, Wray NP, Kiefe CI, Dunn JK, et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. Ann Intern Med. 1993 Apr 1;118(7):504-10.
35. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1839-17.
36. Duron JJ, Duron E, Dugue T Risk factors for mortality in major digestive surgery in the elderly: a multicenter prospective study Ann Surg. 2011 Aug;254(2):375-82.
37. Karapandzic VM, Vujisic-Tesic BD, Pesko PM, Rankovic VI, Milicic BR. Perioperative myocardial ischemia in coronary artery disease patients undergoing abdominal nonvascular surgery. Exp Clin Cardiol. 2009 Spring;14(1):9-13.
38. Jorgensen ME1, Torp-Pedersen C. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. JAMA. 2014; 312(3):269-77.
39. Gupta PK, Sundaram A, Mactaggart JN et al. Preoperative anemia is an independent predictor of postoperative mortality and adverse cardiac events in elderly patients undergoing elective vascular operations. Ann Surg. 2013; 258(6): 1096-102.
40. Musallam KM, Tamim HM, Richards T et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet. 2011;378(9800):1396-407.
41. Ranucci MI, Di Dedda U, Castelvechio S, et al. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: a propensity-matched analysis. Ann Thorac Surg. 2012; 94(4): 1134-41.
42. Richards T, Musallam KM, Nassif J3, et al. Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. PLoS One. 2015;10(7):e0130861.
43. Seicean AI, Seicean S, Alan N, Schiltz NK et al. Preoperative anemia and perioperative outcomes in patients who undergo elective spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2013; 38(15): 1331-41.
44. Wu WC1, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, et al. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery Ann Surg. 2010; 252(1):11-7.
45. Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Tanaka T, Migita K, et al. Cardiac Risk Assessment and Surgical Outcomes of Patients with Gastric Cancer. Ann Surg Oncol. 2016; 23 Suppl 2:222-9.

46. Prateek K. Gupta, Himani Gupta, Abhishek Sundaram, Development and Validation of a Risk Calculator for Prediction of Cardiac Risk After Surgery Circulation. 2011; 124:3 81 -387.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE RISKS OF THE CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS CONNECTED WITH NON-CARDIOVASCULAR SURGERIES. THE POSSIBILITIES OF CONTROLLING CARDIOVASCULAR RISKS (REVIEW)

Kavtaradze N., Tsalugelashvili A., Saganelidze K.

New Vision University, Tbilisi, Georgia

The present review is dedicated to the problem of assessment of cardiovascular risks connected with non-cardiovascular operations. It is essential to assess risks connected with both planned and urgent surgical operations in order to control these risks. The following parameters are applied for evaluating post-operation cardiovascular risks connected with non-cardiovascular operations- type of surgical operations (according to the cardiovascular risk), the assessment of the functional condition of the patient, clinical factor risks of the cardiovascular complications. In order to assess the summative risk of the post-operation complications, the scales of the assessment of cardiovascular complications of post-operation risks are presented, which take into consideration the independent data including the condition of the patient and type of surgical operations. The complex evaluation of the condition of the patient, the planned surgical operation, also the joint conclusion of the specialists are necessary for reducing cardiovascular post operation risks.

Keywords: non-cardiovascular operations, cardiovascular risks, post-operation complications.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ. ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ РИСКАМИ (ОБЗОР)

Кавтарадзе Н.Н., Цалугелашвили А.Р., Саганелидзе Х.З.

Нью-Вижен Университет, Тбилиси, Грузия

Представленный обзор посвящен проблеме оценки сердечно-сосудистого риска при внесердечных хирургических вмешательствах. Операционные риски необходимо оценивать как при плановых, так и экстренных хирургических вмешательствах, так как выявление этих рисков весьма важно для управления ими. Для оценки периоперационного сердечно-сосудистого риска при внесердечных оперативных вмешательствах используются следующие параметры - вид оперативного вмешательства (по степени кардиологического риска), оценка функционального состояния пациента, клинические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки суммарного риска периоперационных

кардиальных осложнений предложены шкалы оценки сердечно-сосудистых осложнений периоперационного риска, которые учитывают независимые предикторы, включающие состояние пациента, тип оперативного вмешательства.

Комплексная оценка состояния пациента, планируемого хирургического вмешательства, а также совместное заключение специалистов являются необходимым условием в плане снижения сердечно-сосудистых периоперационных рисков.

რეზიუმე

კარდიოვასკულური გართულებათა შეფასება არაკარდიოლოგიური ქირურგიული ჩარევისას. კარდიოვასკულური რისკების მართვის შესაძლებლობები (მიმოხილვა)

ნ.ქავთარაძე, ა.ცაღულელაშვილი, ხ.საგანელიძე

ნიუ-ვიჯენ უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

წარმოდგენილი მიმოხილვა ეძღვნება კარდიოვასკულარული რისკების შეფასების პრობლემას

არაკარდიოლოგიური ქირურგიული ჩარევისას. ოპერაციული რისკები აუცილებელია შეფასდეს როგორც გეგმიური, ასევე სასწრაფო ქირურგიული ჩარევისას, რაც ამ რისკების მართვისათვის აუცილებელია. პერიოპერაციული გულ-სისხლძარღვული რისკების შეფასებისათვის არაკარდიოლოგიური ქირურგიული ჩარევისას გამოიყენება შემდეგი პარამეტრები - ოპერაციული ჩარევის სახე (კარდიოლოგიური რისკის ხარისხის მიხედვით), პაციენტის ფუნქციონალური მდგომარეობის შეფასება, გულ-სისხლ-ძარღვულ გართულებათა რისკების კლინიკური ფაქტორები.

პერიოპერაციული კარდიოლოგიურ გართულებათა ჯამური რისკის შეფასებისათვის შემოთავაზებულია გულ-სისხლძარღვულ გართულებების პერიოპერაციული რისკის შეფასების სკალები, რომლებიც ითვალისწინებენ დამოუკიდებელ პრედიქტორებს, მათ შორის პაციენტის მდგომარეობას და ოპერაციული ჩარევის სახეს.

პაციენტის მდგომარეობის, გეგმიური ქირურგიული ჩარევის კომპლექსური შეფასება, აგრეთვე სპეციალისტთა ერთობლივი დასკვნა, აუცილებელი წინაპირობაა გულ-სისხლძარღვული პერიოპერაციული რისკების შემცირებისათვის.

СИНДРОМ «НИЗКОГО ТРИЙОДТИРОНИНА» И ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Ченчик Т.А.

ГУ «Национальный Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Сердечная недостаточность (СН), как конечный этап сердечно-сосудистого континуума, ведет к высокой инвалидизации и смертности больных [1]. Понимание патофизиологических механизмов, детерминирующих течение заболевания, позволит разработать эффективные схемы лечения.

Гормоны щитовидной железы (ГЩЖ) играют значимую роль в гомеостазе сердечно-сосудистой системы (ССС), определяя ремоделирование, гипертрофию, апоптоз миокарда и неоангиогенез, открытие коллатералей коронарных артерий [3]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что у определенного процента больных с тяжелыми острыми и хроническими заболеваниями, в том числе и при СН наблюдается снижение уровня трийодтиронина (T_3) при нормальных или почти нормальных уровнях тироксина (T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ) [9, 12]. Это состояние определяется, как синдром «низкого трийодтиронина» (СНТ) (синдром «Low T_3 » или синдром периферического дистироидизма) [9]. Предполагается, что СНТ обусловлен врожденным или вторичным дефектом конвертации T_4 в T_3 периферическими дейодиназами 2 и 3 типов. В условиях экспериментальной СН, активность кардиальной дейодиназы 3 типа, конвертирующей T_4 в обратный (реверсивный) rT_3 и в T_2 , была повышена в 5 раз [6].

СНТ не является редким состоянием у пациентов с СН

[13]. Данный синдром, встречается у 20–30% больных при дилатационной кардиомиопатии [18]. Наличие СНТ коррелирует с клиническим статусом больных СН [4]. Сильная ассоциация между снижением биологически активного T_3 и смертностью была четко задокументирована в большой выборке госпитализированных пациентов [11]. В настоящее время концепция, которая рассматривает значимую роль дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) в прогрессировании СН, в основном, поддерживается данными пяти клинических исследований [10,15-18]. Эти исследования продемонстрировали, что СНТ является независимым прогностическим маркером, а не производным других, более мощных параметров, таких как фракция выброса левого желудочка. В эпоху экономической эффективности и высоких технологий необходимо искать доступные и недорогие инструменты, которые позволят обеспечить диагностику и/или принятие тактического решения. Таким маркером может быть сывороточный уровень T_3 . Его определение доступно в рутинной клинической практике и легко интерпретируемо в отличие от большинства известных биогуморальных факторов [17].

Цель исследования – изучить взаимосвязь синдрома «низкого трийодтиронина» с течением сердечной недостаточности, развившейся на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Материал и методы. Протокол исследования одобрен комитетом по вопросам этики и деонтологии ГУ «Национальный Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина (протокол № 02 от 25 февраля 2016 г).

В исследование включено 157 пациентов с СН (36 женщин и 121 мужчина) европеоидной расы. Критериями включения явились подписание информированного согласия, перенесенный ИМ в анамнезе, верифицированный диагноз СН - I-IV ФК по NYHA. Критерии исключения - неподписание информированного согласия; гемодинамически-значимые клапанные пороки сердца; СН, вызванная не постинфарктным кардиосклерозом; заместительная гормональная терапия L-тироксина; тиреосупрессивная терапия; клинический или субклинический гипотиреоз; тиреотоксикоз; воспалительные заболевания; другие серьезные патологии (опухоль, туберкулез), которые могли бы осложнить лечение или снизить ожидаемую продолжительность жизни. Диагностирование СН и лечение пациентов проводили согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [19]. На базе ГУ «Национальный Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» пациентам при госпитализации проведена стандартизированная оценка, включающая детальное изучение истории болезни (сопутствующие заболевания и лекарства), физикальный осмотр, параметры клинико- и биохимического анализов крови (липидограмма, креатинин и глюкоза крови), выполнялась эхокардиоскопия.

Контрольную группу составили 17 здоровых лиц, европеоидной расы, сопоставимых по возрасту и полу.

Методом эхокардиоскопии с использованием системы VIVID-3, (General Electric, США) определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР, соответственно) левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), диаметр левого предсердия (ЛП), правого желудочка (ПЖ) и другие параметры. Проведены расчеты величин конечно-диастолического и конечно-систолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, соответственно), фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), индекс ЛП (ИЛП), массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) и ее индекс (ИММ ЛЖ). При измерении параметров, руководствовались рекомендациями Lang R.M. и соавт. [2].

Для определения сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) (диапазон нормы - 0,3 – 4,0 мМО/л), T_{3c} (диапазон нормы - 2,5 – 5,8 пмоль/л) и свободного T_4 (T_{4c}) (диапазон нормы – 10-25 пмоль/л) использовали наборы реактивов («ТТГ-ИФА», «св T_4 -ИФА» и «св T_3 -ИФА» компании «Хема», Украина). Уровень реверсивного трийодтиронина (T_{3r}) (диапазон нормы – 90 – 350 пг/мл) определяли при помощи реактива («ELISA kit», «Elabscience®», Китай).

Период наблюдения составил 2 года, на протяжении которого оценивали течение СН у пациентов, учитывали развитие пароксизмов фибрилляции предсердий, частоту

госпитализаций по поводу декомпенсации заболевания. Учитывая небольшое количество больных и неподтверждение закона нормального распределения для большинства параметров, проверку гипотезы о равенстве величин в двух группах проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего и границ 95% доверительного интервала. Для определения наличия связей между показателями использован корреляционный анализ. Различия частот качественных признаков в группах оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса). С целью определения прогностического уровня T_{3c} использовали ROC-анализ. Рассчитывали относительный риск (ОР) неблагоприятного события с 95% доверительным интервалом (ДИ). С помощью автоматического регрессионного анализа была построена модель повторной госпитализации больных СН. Метод основан на автоматическом пошаговом включении предикторов, при помощи ранжирования признаков соответственно их вкладу в модель. Различия между значениями считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ проведен при помощи пакетов программ IBM®SPSS® Statistics, 20.0 и MedCalc, 16.4.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным ROC-анализа выявлено, что риск развития повторной госпитализации больных СН в связи с декомпенсацией заболевания возрастает при превышении оптимальной точки разделения для сывороточного уровня $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л (чувствительность - 67,77% и специфичность - 71,05%, $p = 0,0017$), таблица 1.

С учетом данных таблицы 1, пациенты с СН разделены на 2 группы: первую группу составили 129 (82,2%) пациентов, которые имели нормальные уровни свободного T_4 и ТТГ, уровень свободного T_3 в пределах 2,08-5,8 пмоль/л; вторую группу - 28 (17,8%) больных, которые имели уровень $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л при нормальных уровнях T_{4c} и ТТГ. У пациентов этой группы диагностирован СНТ (по критерию $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л).

Больные СН и СНТ в сравнении с больными СН, без синдрома, младше (55,50 [49,50 – 60,50] лет, против 58,00 [55,00 – 67,50] лет) – на 2,5 года ($p = 0,039$). Анализ разницы частот признаков в группах показал, что в группе больных СН на фоне СНТ, III ФК по NYHA отмечался у 42,9% пациентов против 19,4% в группе без данного синдрома ($\chi^2 = 7,20$; $p = 0,027$), достоверно выше ФК стенокардии напряжения ($\chi^2 = 14,47$; $p < 0,002$), больший процент больных перенесли коронарную интервенцию (25,9% против 5,4%, при $\chi^2 = 10,85$; $p < 0,001$), большая частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН в течение 2 лет наблюдения (50,0% против 22,5%, при $\chi^2 = 8,76$; $p = 0,003$) (таблица 2).

Больные с СНТ имели на 51,5% ($p = 0,001$) низкий уровень T_{3c} ($1,65 \pm 0,33$ пмоль/л против $3,40 \pm 0,58$ пмоль/л) и на 15,9% ($p = 0,031$) - реверсивного T_3 ($243,38 [206,48-306,87]$ пг/мл против $289,54 [214,53-367,77]$ пг/мл), таблица 3.

Таблица 1. Прогностическая ценность -сывороточного уровня T_{3c} (ROC-анализ)

Показатель, единицы измерения	Точка разделения (cut-off value)	Площадь под кривой (AUC)	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	P
T_{3c} , пмоль/л	$\leq 2,07$	0,670	0,564 - 0,776	67,44	71,05	0,0017

Таблица 2. Характеристика групп больных с СН и СНТ

Показатель, единицы измерения	Группы больных с СН (n = 157)		χ ² , P
	Без СНТ (n = 129)	С СНТ (n = 28)	
Возраст, годы	58,00 [55,00 – 67,50]	55,50 [49,50 – 60,50]	0,039
Пол, женщины, n (%)	31 (24,0)	5 (17,9)	0,48, >0,05
ИМТ, кг/м ²	28,08 [25,59 – 31,14]	29,75 [26,12 – 32,93]	>0,05
ФК СН за NYHA, n (%):			7,20, 0,027
II	100 (77,5)	15 (53,6)	
III	25 (19,4)	12 (42,9)	
ФК стенокардии напряжения n (%):			14,47, 0,002
I	3 (2,3)	0	
II	16 (12,4)	7 (25,0)	
III	39 (30,2)	16 (57,1)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	22 (17,1)	6 (21,4)	0,58, >0,05
Нетоксический зуб, n (%)	7 (5,4)	4 (14,8)	3,00, 0,083
Коронарная интервенция, n (%)	7 (5,4)	7 (25,0)	10,85, 0,001
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (8,5)	4 (14,3)	0,83, >0,05
Возраст развития ИМ, годы	51,00 [47,50 – 60,00]	51,00 [45,00 – 57,00]	>0,05
САД, мм рт.ст.	140,00 [125,00 – 160,00]	140,00 [122,5 – 160,00]	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	85,00 [80,00 – 95,00]	90,00 [80,00 – 100,00]	>0,05
ЧСС, уд/мин.	75,00 [70,00 – 82,00]	74,50 [64,50 – 81,75]	>0,05
Повторная госпитализация, n (%)	29 (22,5)	14 (50,0)	8,76, 0,003

примечания: ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 3. Параметры лабораторных исследований у больных СН и СНТ (по критерию T_{3св} ≤ 2,07 пмоль/л)

Показатель, единицы измерения	Группы больных СН (n=157)		P
	Без СНТ (n=129)	С СНТ (n=28)	
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,60 [4,20 – 4,89]	4,60 [4,30 - 5,01]	>0,05
Гемоглобин, г/л	138,99 ± 16,30	140,31 ± 14,26	>0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,68 ± 1,68	6,57 ± 1,43	>0,05
Гранулоциты, %	62,21 ± 9,05	61,57 ± 1,43	>0,05
Лимфоциты, %	28,29 ± 8,46	30,19 ± 9,71	>0,05
Моноциты, %	6,56 ± 2,91	6,58 ± 2,87	>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	203,00 [180,00 – 233,00]	212,50 [192,00 – 253,00]	0,062
Креатинин, мкмоль/л	85,50 [75,00 – 103,25]	84,50 [73,15 – 94,53]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,24 [4,50 – 6,30]	5,23 [4,68 - 6,41]	>0,05
Общий ХС, ммоль/л	4,97 ± 1,50	5,05 ± 1,54	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,04 ± 1,65	3,28 ± 1,15	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12 ± 0,29	0,98 ± 0,21	>0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,76 ± 0,49	0,66 ± 0,40	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,49 [0,99 – 2,19]	1,14 [0,84 – 2,03]	>0,05
ТТГ, мМО/л	1,81 [1,14 – 2,67]	1,80 [1,10 – 2,97]	>0,05
T _{3св} , пмоль/л	3,40 ± 0,58	1,65 ± 0,33	0,0001
T _{4св} , пмоль/л	11,76 [8,62 - 15,24]	12,46 [9,21 - 13,97]	>0,05
T _{3г} , пг/мл	289,54 [214,53 - 367,77]	243,38 [206,48 - 306,87]	0,031

примечания: ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, ИЛП – индекс левого предсердия

Таблица 4. Параметры эхокардиоскопии у больных СН и СНТ (по критерию $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л)

Показатель, единицы измерения	Группы больных СН (n=157)		P
	Без СНТ (n = 129)	С СНТ (n = 28)	
КДР ЛЖ, см	5,38 ± 0,45	5,64 ± 0,35	0,010
КДО ЛЖ, мл	143,86 ± 27,45	158,60 ± 22,44	0,012
КСР ЛЖ, см	3,98 ± 0,56	4,33 ± 0,42	0,003
КСО ЛЖ, мл	72,20 ± 24,59	86,70 ± 20,49	0,006
МЖП, см	1,20 [1,10 - 1,22]	1,20 [1,10 - 1,20]	>0,05
ЗСЛЖ, см	1,20 [1,10 - 1,20]	1,20 [1,10 - 1,20]	>0,05
ФВ ЛЖ, %	50,49 ± 10,75	45,70 ± 7,15	0,033
ММ ЛЖ, г	335,30 ± 73,83	332,9 ± 74,66	>0,05
ИММ ЛЖ, г/м ²	116,76 ± 25,43	113,90 ± 25,98	>0,05
ЛП, см	4,08 ± 0,53	4,14 ± 0,47	>0,05
ИЛП, см/м ²	1,42 ± 0,20	1,42 ± 0,22	>0,05
ПЖ, см	2,65 [2,60 - 3,00]	2,90 [2,50 - 3,00]	>0,05
ПП, см	3,60 [3,40 - 4,00]	3,60 [3,50 - 3,84]	>0,05

Таблица 5. Сывороточные концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ у больных СН в сравнении с контрольной группой

Параметры	Контрольная группа (n=17)	Больные СН (n=57)	p
ТТГ, мМО/л	1,54 [0,82 - 2,074]	1,81 [1,13 - 2,85]	> 0,05
T_{3c} , пмоль/л	3,01 [1,90 - 3,68]	3,28 [2,51 - 3,73]	> 0,05
T_{4c} , пмоль/л	11,90 [7,56 - 13,93]	12,12 [8,90 - 14,63]	> 0,05
T_{3p} , пг/мл	411,09 [335,73 - 445,66]	280,65 [213,00 - 2,85]	< 0,001

Больные СНТ имеют достоверно более высокий показатель КДР (5,64 ± 0,35 см, против 5,38 ± 0,45 см) – на 4,8% (p=0,010), КДО (158,60 ± 22,44 мл, против 143,86 ± 27,45 мл) – на 10,2% (p=0,012), КСР (4,33 ± 0,42 см, против 3,98 ± 0,56 см) – на 8,8% (p=0,003), КСО (86,70 ± 20,49 мл, против 72,20 ± 24,59 мл) – на 20,1% (p=0,006) и меньшую фракцию выброса ЛЖ (45,70 ± 7,15 %, против 50,49 ± 10,75 %) – на 9,5% (p=0,033) (таблица 4).

Статистический анализ также продемонстрировал, что относительный риск повторной госпитализации больных СН на протяжении 2 лет при наличии у них СНТ (по уровню $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л) составляет 2,224 [1.363-3.630] (p<0,05).

В контрольной группе, частота СНТ достоверно не отличалась от таковой при СН и составила 17,6 % (3 и 17 больных).

Суммарно группа больных СН не отличалась от контрольной группы по уровням ТТГ, T_{4c} и T_{3c} (таблица 5). Наряду с этим, у пациентов с СН уровень T_{3p} был ниже (280,65 [213,00 - 2,85] пг/мл), в сравнении с контрольной группой (411,09 [335,73 - 445,66] пг/мл) – на 31,7% (p<0,001).

При помощи регрессионного анализа в автоматическом режиме построена модель повторной госпитализации пациентов с СН с учетом декомпенсации заболевания на протяжении 2 лет. Статистический пакет из всех переменных отобрал 8 переменных для модели: вес (a=0,009, p = 0,0001), уровень T_{3c} (a= - 0,122, p=0,0001), наличие нетоксического зоба (a= 0,340, p=0,001), уровень холестерина ЛПНП (a= 0,116, p=0,002), уровень общего холестерина (a= - 0,072, p = 0,002), относительное содержание гранулоцитов в крови (a= - 0,007, p=0,017), концентрация T_{4c} (a=0,013, p=0,026), таблица 6.

Таблица 6. Параметры автоматической регрессионной модели повторной госпитализации пациентов с СН

Параметр	a	95 % доверительный интервал для a		F	p
		нижний	верхний		
Вес	0,009	0,005	0,013	18,382	0,0001
T_{3c}	-0,122	-0,185	-0,059	14,530	0,0001
Нетоксический зоб	0,340	0,530	0,150	12,422	0,001
Рост	-0,018	-0,029	-0,008	11,712	0,001
ХС ЛПНП	0,116	0,042	0,190	9,449	0,002
Общий ХС	-0,072	-0,119	-0,026	9,419	0,002
Гранулоциты	-0,007	-0,012	-0,001	5,765	0,017
T_{4c}	0,013	0,002	0,024	5,006	0,026

статистическая характеристика модели: $F = 10,549$; $p < 0,0001$; $C = 4,540$

Таблица 7. Прогностическая ценность регрессионной модели повторной госпитализации пациентов с СН (ROC-анализ)

Показатель	Точка разделения (cut-off value)	Площадь под кривой (AUC)	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
Значение уравнения регрессионной модели	$\geq 1,321$	0,714	0,60 - 0,773	93,78	40,45	< 0,0001

Таким образом, риск повторной госпитализации на протяжении 2 лет у больных СН возможно описать следующим уравнением:

Риск госпитализации (2 года) = $4,540 + 0,009 * \text{вес} - 0,122 * T_{3c} + 0,340 (\text{нетоксический зуб}) - 0,018 * \text{рост} + 0,116 * \text{ХС ЛПНП} - 0,072 * \text{ХС} - 0,007 * \text{гранулоциты} + 0,013 * T_{4c}$

ROC-анализ продемонстрировал, что риск развития повторной госпитализации больных СН в связи с декомпенсацией заболевания возрастает при превышении оптимальной точки разделения для значения уравнения регрессионной модели $\geq 1,321$ (чувствительность – 93,78% и специфичность – 40,45%, $p=0,0001$), таблица 7.

Корреляционный анализ продемонстрировал, что сывороточный уровень реверсивного T_{3r} положительно связан с наличием фибрилляции предсердий ($r=0,176$; $p=0,028$), с относительным содержанием гранулоцитов крови ($r=0,363$; $p<0,001$) и отрицательно с толщиной МЖП в диастолу ($r=-0,169$; $p=0,048$) и с относительным содержанием моноцитов в крови ($r=-0,204$; $p=0,018$).

Нами предпринята попытка выделить группу больных с СН с уровнем $T_{3c} \leq 0,7$ пмоль/л, нормальной концентрацией T_{4c} и ТТГ при уровне $T_{3r} > 350$ пг/мл. Поскольку только 3 пациента соответствовали данным критериям, статистический анализ в данных группах не проводился.

С сывороточной концентрацией свободного T_3 находятся в отрицательной корреляционной зависимости лимфоциты крови ($r=-0,209$; $p=0,015$), ФК стенокардии напряжения ($r=-0,259$; $p=0,001$), наличие коронарной интервенции в анамнезе ($r=-0,283$; $p=0,0001$), вероятность повторной госпитализации на протяжении 2 лет ($r=-0,262$; $p=0,001$); в положительной зависимости – уровень креатинина крови ($r=0,181$; $p=0,040$).

Оптимальные концентрации ГЩЖ необходимы для нормального функционирования ССС; их избыток или дефицит производит дезинтегрирующее действие. Триiodтиронин (T_3) оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на миокард, регулируя транскрипцию миоцит-специфических генов [20], непосредственно влияет на гладкие мышцы сосудов, способствуя дилатации артериол и снижению периферической сосудистой резистентности.

Снижение сывороточной концентрации T_3 и параллельное повышение T_{3r} являются общим результатом многих заболеваний, например травм, голода и послеоперационного состояния. Эти изменения функции оси “гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа” называются синдромом «низкого» триiodтиронина. Предполагается, что данное состояние может быть адаптивным компенсаторным механизмом для сохранения потребления энергии, а величина изменения концентрации T_3 варьирует в зависимости от тяжести заболевания [24].

В литературе критерием определения СНТ [8, 21, 23] является нижняя граница нормы T_{3c} ($\leq 2,5$ пмоль/л), при нормальных уровнях T_{4c} и ТТГ. В нашем исследовании выявлено, что более значимым для больных СН является уровень $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л.

В статьях итальянских исследователей [5, 12] кроме вышеописанных параметров вводится дополнительный – повы-

шенный уровень T_{3r} . Нам не удалось сформировать группу больных СН с высоким уровнем реверсивного триiodтиронина, низкой концентрацией $T_{3св}$ и нормальными уровнями T_{4c} и ТТГ, достаточной для проведения статистического анализа. Более того, в группе больных СН уровень реверсивного триiodтиронина был ниже такового в контрольной выборке. Предполагаем, что данная закономерность может быть объяснена этапом развития декомпенсации, когда уже произошло снижение активности дейодиназы, конвертирующей T_4 в T_3 , однако еще не наступило повышение активности дейодиназы 3 типа, превращающей T_4 в реверсивный T_3 .

СНТ – наиболее распространенное изменение метаболизма ГЩЖ при СН, которое встречается приблизительно у трети пациентов [4]. В нашем исследовании частота СНТ₃ (при уровне $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л) у больных СН при госпитализации составил 17,2%.

После ИМ, кардиохирургических интервенций и при остановке сердца, а также при СН снижается концентрация T_3 в сыворотке крови. При хронических заболеваниях, таких как СН, низкая концентрация T_3 может вызвать негативные последствия, снижение функции ССС и нежелательные исходы сердечно-сосудистых заболеваний или операций.

Проведенное исследование подтвердило, что у пациентов с СН при наличии СНТ отмечаются худшие показатели гемодинамики и снижена толерантность к физической нагрузке (увеличивается ФК СН по NYHA).

Однако, даже пациенты с I ФК СН и на стадии компенсации имеют некоторые ранние проявления синдрома „низкого T_3 ” [22]. У пациентов с СН, данный синдром ассоциируется с плохой функцией ЛЖ, тахикардией и повышением смертности [20]. По нашим данным, пациенты с СНТ имели менее благоприятное течение СН, в частности большую частоту повторных госпитализаций.

Предполагается, что низкая концентрация T_3 при СН является более сильным прогностическим предиктором, чем дислипидемия, возраст или ФВ ЛЖ. Согласно [7] снижение сывороточной концентрации T_3 у больных тяжелыми нетиреоидными заболеваниями связано с высокой вероятностью смерти, тогда как компенсация основного заболевания обычно сопровождается нормализацией уровня гормонов.

Выводы

1. С учетом полученных данных о влиянии СНТ на течение СН, возможно предположить, что для диагностики данного состояния целесообразным является использование сывороточного уровня $T_{3св} \leq 2,07$ пмоль/л.

2. Частота встречаемости СНТ при уровне $T_{3св} \leq 2,07$ пмоль/л у больных СН при госпитализации составляет 17,8%.

3. Больные СНТ при $T_{3св} \leq 2,07$ пмоль/л младше на 2,5 года ($p=0,039$), имеют более высокие показатели КДР (на 4,8%; $p=0,010$), КДО (на 10,2%; $p=0,012$), КСР (на 8,8%; $p=0,003$), КСО (на 20,1%; $p=0,006$), меньшую фракцию выброса левого желудочка (на 9,5%; $p=0,033$) в сравнении с пациентами без СНТ. Относительный риск повторной госпитализации больных при СНТ при $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л, составляет 2,224 [1,363–3,630] ($p<0,05$).

4. В регрессионную модель повторной госпитализации пациентов с СН входят: вес, концентрации тироксина и трийодтиронина, наличие нетоксического зоба, рост, уровни общего холестерина и ХС ЛПНП, содержание гранулоцитов крови. Риск развития повторной госпитализации больных СН в связи с декомпенсацией заболевания возрастает при превышении значения уравнения регрессионной модели $\geq 1,321$ (чувствительность – 93,78% и специфичность – 40,45%, $p=0,0001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков Л. Г., Ильницька М. Р., Бабич П. М. Прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівої лівор. о шлуночка залежно від даних неінвазивних методів обстеження // Український терапевтичний журнал. 2015; №1: 24-31
2. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. // Российский кардиологический журнал. 2012; № 3 (95) приложение: 1-28.
3. Рудик Ю.С., Пивовар С.Н., Билецкая О.М. Кардиопротективные механизмы гормонов щитовидной железы // Украинский терапевтический журнал. 2013; 3: 95-102.
4. Ascheim DD, Hryniewicz K Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state. *Thyroid*. 2002; 12:511–515.
5. Cantisani, M.C., Parascandolo, A., Perala, M., Allocca, C., Fey, V., Sahlberg, N., Merolla, F., Basolo, F., Laukkanen, M.O., Kallioniemi, O.P., Santoro, M. & Castellone, M.D. A loss of function genetic screening identifies novel mediators of thyroid cancer cell viability. // *Oncotarget*. 2016; 7: 28510–28522
6. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43 : 517-528.
- De Groot, L.J. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. // *Crit Care Clin*. 2006 Jan; 22 (1) : 57-86.
7. Gao, R., Liang, J.H., Wang, L., Zhu, H.Y., Wu, W., Wu, J.Z., Xia, Y., Cao, L., Fan, L., Yang, T., Li, J.Y., Xu, W. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma. // *British Journal of Haematology*. 2017; 177 : 95–105
8. Gerdes AM, Ojamaa K. Thyroid hormone and cardioprotection. // *Compr Physiol*. 2016; 6:1199-1219.
9. Hamilton MA, Stevenson LW, Lu M et al. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. // *J Am Coll Cardiol*. 1990. 16:91–95.
10. Iervasi G, Pingitore A, Landi P et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. // *Circulation* 2003. 107:708–713.
11. Iervasi, G., Nicolini, G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application. // *Intern Emerg Med*. 2013 Apr; 8 Suppl 1: 1-4.
12. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. // *Circulation* 2007. 116:1725–1735.
13. Klemperer JD. Thyroid hormone and cardiac surgery. // *Thyroid*. 2002.12 : 517–521.
14. Kozdag G, Ural D, Vural A et al. Relation between free triiodothyronine/free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in dilated cardiomyopathy. // *Eur J Heart Fail*. 1995. 7:113–118.
15. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N et al. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. // *Eur Heart J*. 1996.17:1860–1866.
16. Passino C, Pingitore A, Landi P et al. Prognostic value of combined measurement of brain natriuretic peptide and triiodothyronine in heart failure. // *J Card Fail*. 2009. 15:35–40.
17. Pingitore A, Landi P, Taddei MC et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. // *Am J Med*. 2005. 118:132–136.
18. Ponikowski P, Voors A, Anker D, John GF, Andrew JS, Falk C, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. // *European Heart Journal*. 2016 June 8; 123.
19. Portman MA. Thyroid hormone regulation of heart metabolism. // *Thyroid*. 2008; 18:217–225.
20. Rothberger, G.D., Gadhvi, S., Michelakis, N., Kumar, A., Calixte, R., Shapiro, L.E. Usefulness of Serum Triiodothyronine (T3) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. // *Am J Cardiol*. 2017 Feb 15;119(4):599-603.
21. Shanoudy H, Soliman A, Moe S et al. Early manifestations of “sick euthyroid” syndrome in patients with compensated chronic heart failure. // *J Card Fail*. 2001; 7:146–152.
22. Tomohiro Hayashi, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Akira Funada, Makoto Amaki, Hiroyuki Takahama, Takahiro Ohara, Yasuo Sugano, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa and Toshihisa Anzai. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. // *ESC Heart Failure*. 2016; 3: 168–176.
23. Xue C., Bian L., Xie Y.S., Yin Z.F., Xu Z.J., Chen Q.Z., et al. Low fT_3 is associated with diminished health-related quality of life in patients with acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent: a longitudinal observational study. // *Oncotarget*. 2017 Oct 10; 8(55):94580-94590.

SUMMARY

THE SYNDROME «LOW TRIIODOTHYRONINE» AND A COURSE A HEART FAILURE

Pyvovar S., Rudyk Yu., Lozyk T., Galchinskaya V., Chenchik T.

The Government Institution “L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

The study was aimed at investigation of the effect of the “low triiodothyronin syndrome” (LT3S) on the course of heart failure (HF) developed on the background of post-infarction atherosclerosis.

The biennial study included 157 patients with HF (with a myocardial infarction on the background of coronary heart disease). During hospitalization, a standardized assessment was carried out, hemodynamic parameters, clinical and biochemical blood tests, levels of thyroid hormones (thyroid stimulating hormone (TSH), free T3f and T4f, reverse T3r) were determined.

Statistical analysis has shown that for the diagnosis of LT3S in patients with HF on the background of post-infarction atherosclerosis, it is advisable to use serum T3f level, ≤ 2.07 pmol/l. The frequency of LT3S in patients with HF during hospitalization is 17.8%. Patients with LT3S are younger, have larger left ventricular size, lower ejection fraction, a high relative risk of re-hospitalization within 2 years due to decompensation of HF

(2.224 [1.363–3.630]). A regression model of the re-hospitalization of patients with HF has been described, which included: weight, thyroxine and triiodothyronine concentrations, non-toxic goiter, growth, total cholesterol levels and LDL cholesterol, blood granulocyte content. It is shown that the risk of re-hospitalization of patients with HF due to decompensation of the disease increases when the equation of this model exceeds $\geq 1,321$ (sensitivity – 93.78% and specificity – 40.45%, $p=0.0001$).

Keywords: thyroid hormones, “low T3” syndrome, heart failure, repeated hospitalization, regression model.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ «НИЗКОГО ТРИЙОДТИРОНИНА» И ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Лозик Т.В.,
Гальчинская В.Ю., Ченчик Т.А.

ГУ «Национальный Институт терапии им. Л.Т. Малой
НАМН Украины», Харьков, Украина

Исследование проведено с целью изучения влияния синдрома «низкого трийодтиронина» (СНТЗ) (по критерию $T_{3c} \leq 2$ пмоль/л) на течение сердечной недостаточности (СН).

В двухлетнее исследование включено 157 пациентов с СН (с перенесенным инфарктом миокарда на фоне ишемической болезни сердца). При госпитализации проведена стандартизированная оценка, определены параметры гемодинамики, клинического и биохимического анализов крови, уровни гормонов щитовидной железы (тиреотропного гормона (ТТГ), свободных T_{3c} и T_{4c} , реверсивного T_{3r}).

Частота синдрома «низкого T_{3c} » у больных с СН при госпитализации составляет 17,2%. Больные с данным синдромом младше, имеют худшие показатели внутрисердечной гемодинамики, ниже толерантность к физической нагрузке (большой ФК по NYHA), и менее благоприятное течение СН (большую частоту коронарных интервенций, и повторных госпитализаций) по сравнению с пациентами с СН без синдрома “периферического дистироидизма”. Получена регрессионная модель вероятности повторной госпитализации больных с СН. У больных, имевших повторную госпитализацию в течении 2 лет в связи с декомпенсацией СН, был существенно меньшим уровень T_{3c} (1,91 пмоль/л против 3,22), меньшее количество гранулоцитов (на 7,9%; $p=0,011$) и лейкоцитов крови (на 5,6%), и большие значения индекса массы тела (на 16,2%) и систолического артериаль-

ного давления (на 5,0 %), меньшая концентрация обратного T_{3} (256,19 пг/мл против 314,45 пг/мл).

რეზიუმე

“დაბალი ტრიოიდტირონინის” სინდრომი და გულის უკმარისობის მიმდინარეობა

ს.პივოვარი, ი.რუდიკი, ტ.ლოზიკი, ვ.გალჩინსკაია, ტ.ჩენჩიკი

ღ. მალის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა “დაბალი ტრიოიდტირონინის” სინდრომის (კრიტერიუმით $T_{3c} \leq 2$ პმოლი/ლ) გავლენის შეფასება გულის უკმარისობის (გუ) მიმდინარეობაზე.

ორწლიან კვლევაში ჩართული იყო 157 პაციენტი გუ-ით (გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით გულის იშემიური დაავადების ფონზე). ჰოსპიტალიზაციის დროს ჩატარდა სტანდარტული შეფასება, განისაზღვრა ჰემოდინამიკური, სისხლის ბიოქიმიური და კლინიკური პარამეტრები, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები (თირეოტროპული ჰორმონი, თავისუფალი T_{3c} და T_{4c} რევერსიული T_{3r}).

გუ-ით ავადმყოფებში ჰოსპიტალიზაციის დროს “დაბალი T_{3c} ” სინდრომი შეადგენდა 17,2%-ს. ამ სინდრომით პაციენტების ასაკი ნაკლებია, აქვთ გულშიდა ჰემოდინამიკის უფრო ცუდი მაჩვენებლები, დაბალი ტოლერანტობა ფიზიკური დატვირთვის მიმართ და გულის უკმარისობის ნაკლებად კეთილსაიმედო მიმდინარეობა (კორონარული ინტერვენციების და განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციების მაღალი სიხშირე). ვიდრე პაციენტებს გუ-ით “პერიფერიული დისტიროიდისმი” გარეშე. შემუშავებულია გუ-ის მქონე პაციენტების განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციის ალბათობის რეგრესიული მოდელი. პაციენტებს, რომელთაც დასჭირდათ განმეორებითი ჰოსპიტალიზაცია გუ-ის დეკომპენსაციასთან დაკავშირებით ჰქონდათ T_{3c} ის მნიშვნელოვნად დაბალი დონე (1,91 პმოლი/ლ versus 3,22 პმოლი/ლ), 7,9%-ით ნაკლები გრანულოციტი ($p=0,011$) და 5,6%-ით ნაკლები ლეიკოციტი, სხეულის მასის უფრო მაღალი ინდექსი (16,2%-ით) და უფრო მაღალი სისტოლური არტერიული წნევა (5,0%-ით), რევერსიული T_{3c} ის ნაკლები კონცენტრაცია (256,19 პგ/მლ versus 314,45 პგ/მლ).

CARDIOVASCULAR CHANGES IN HUMANBODY AFTER CHANGING POSITION SUPINE TO PRONE

¹Lyzohub M., ²Georgiyants M., ³Vysotska O., ³Porvan A., ²Lyzohub K.

¹SI "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology NAMS of Ukraine"; ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ³National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Ukraine

A significant amount of surgeries and medical manipulations are performed in prone position. This position is supposed to be one of the most complicated for anesthesiologist because of difficulties with airway management, possibility of nerve and soft tissue compression, high risk of postoperative visual loss. Prone position is known to be accompanied by several physiologic changes, but they are not described comprehensively in modern literature.

Hemodynamic changes after turning a person into prone position are usually described as the decreasing of cardiac output [6,7,12]. Several studies did not reveal any cardio-vascular changes in prone position [4,15]. These differences could be explained by a significant heterogeneity of types of the examined prone position, methods and time of examination. Some of them were performed on non-anesthetized volunteers, but another on patients under different types of anesthesia. Significant influence on the results of such investigations can perform basic cardiac function, fasting period and volume preload [8,12].

The most precise methods of hemodynamic monitoring are invasive thus potentially dangerous. That is why the majority of studies were performed on patients under anesthesia. Anesthesia itself has a significant influence on hemodynamic pattern so these data cannot be routinely extrapolated on patients without anesthesia. For hemodynamic examination of non-anesthetized people non-invasive bioimpedance method is one of the most suitable. Some papers have shown its accuracy. Except of critical hemodynamic disturbances [3], this method is reliable for clinical practice. Waldron N. et al. compared bioeactance and transeofageal echocardiography for hemodynamic monitoring of patients during colorectal surgery and found no difference [1]. The same data obtained Matsuda Y. et al. [11] during surgical treatment of pheochromacytoma.

Aim of the study was to examine cardio-vascular changes in non-anesthetized humans after turning them into prone position and the relationship of these changes with age and body mass index.

Material and methods. After approval of local ethics committee, we performed an observational prospective study without control group of 200 patients 18-75 y.o. The study was performed in SI "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of National Academy of Medical Science of Ukraine" in 2016-2018 years. Examined patients were elected to 1-2 segment lumbar spine surgery. Mean age was 46.9±14.3 y.o., mean body mass index (BMI) was 27.6±4.8 kg/m². There were 118 male and 82 female patients. Exclusion criteria were NYHA > 1 (New York Heart Association Functional Classification), ASA > 2 (American Society of Anesthesiologists Classification), low back pain >4 VNS (Visual Numeric Scale). The patients were examined the day before surgery at the same time (3 p.m.) using thoracic electrical bioimpedance (TEB) method by G. Kubicek (ReoComProfessional, Ukraine) and standard non-invasive measurement of blood pressure using patient monitor Utas UM-300. We monitored hemodynamic parameters 3 times: in supine position (SP), 5 min after turning into prone position (PP5) and 20 min after turning into prone position (PP20). We also calculated the duration of cardiac cycle phases. One investigator performed all measurements. Data were analyzed for normal distribution using Colmogorov-Smirnov analysis and continuous variables were expressed as the Mean ± σ. Student T-test was used to compare groups of parameters. We used analysis of variance (ANOVA) for examination of influence of antropometric parameters on hemodynamic changes (IBM SPSS 9.0).

Results and their discussion. The results of our investigation are shown in Table 1.

Table 1. Hemodynamic parameters in supine and prone positions, M±σ

Hemodynamic parameter	Supine position	Prone position 5 min	Prone position 20 min	P1	P2	P3
SBP, mm Hg	126.8±1.9	127.5±1.7	127.3±1.8	>0.05	>0.05	>0.05
DBP, mm Hg	79.8±1.8	83.4±1.8	85.9±1.1	<0.001	<0.001	>0.05
SV, ml	64.8±2.6	53.5±2.2	55.0±2.3	<0.001	<0.001	>0.05
SVI, ml/m ²	37.0±1.5	31.8±1.3	32.5±1.3	<0.001	<0.001	>0.05
CO, l/min	4.7±0.2	4.3±0.3	4.1±0.5	>0.05	<0.001	>0.05
SVRI, din·sec·m ² /cm ⁵	2930.9±119.6	3935.2±198.5	3678.4±156.3	<0.001	<0.001	<0.001
HR, beats/min	73.9±2,4	78.1±2,8	77.0±1.9	>0.05	>0.05	>0.05
Asynchronous contraction, sec	0.0842±0.00274	0.0969±0.00246	0.0965±0.00258	<0.001	<0.001	>0.05
Isovolumetric contraction, sec	0.0298±0.00017	0.0299±0.00012	0.0298±0.00014	>0.05	>0.05	>0.05
Rapid ejection, sec	0.0529±0.0056	0.0369±0.0039	0.0452±0.00529	<0.01	>0.05	>0.05
Reduced ejection, sec	0.2268±0.0040	0.2104±0.0043	0.2191±0.0045	<0.001	<0.05	<0.01
Total ejection period, sec	0.2714±0.0043	0.2450±0.0048	0.2551±0.0049	<0.001	<0.005	<0.01

notes: P1 – Supine Position vs Prone Position 5 min, P2 – Supine Position vs Prone Position 20 min, P3 – Prone Position 5 min vs Prone Position 20 min

We found that systolic blood pressure (SBP) did not change after turning patients into prone position in any period of investigation. Diastolic blood pressure (DBP) increased significantly after turning (PP5) and stayed increased during the time of investigation (PP20). Stroke volume (SV) and stroke volume index (SVI) decreased 5 min after turning into prone position (PP5) by 18% and stayed decreased during the time of investigation. Systemic vascular resistance index (SVRI) increased by 34% after changing of position and then slightly decreased after 20 min.

We have also found significant changes in cardiac cycle. The duration of asynchronous contraction phase increased by 35% and the duration of all ejection phases decreased after changing the position from supine to prone. Rapid ejection reduced by 30%, reduced ejection – by 7%, total ejection by 10%.

We also performed analysis of variance to evaluate the influence of age, sex and BMI on the changes of hemodynamic parameters. We found the influence of age >60 y.o. on increasing of SVRI ($p=0.006$) and influence of age > 60 y.o. and BMI >25 on decreasing of SVI ($p=0.01$ and $p=0.04$ respectively). There was no influence of sex on any variables.

This study was aimed to find the mechanism of physiologic changes in cardio-vascular system after turning the patient into prone position. These changes are usually described as the result of increased intraabdominal pressure that puts direct pressure to inferior vena cava and decreased venous return. Increased thoracic pressure causes decreased left ventricular compliance and filling, resulting in reductions of ventricular volume, stroke volume and cardiac index, while raising central venous pressure [8].

Hemodynamic changes in healthy volunteers after turning to prone position were analyzed by Wadsworth R. et al [16]. They found the decreasing of cardiac index by 20% in knee-chest position and 17% on Relton-Hall frame. We examined patients in plane prone position and we also revealed decreasing of SVI by 18%.

In the recent study [5] Shimizu M. et al. conducted the evaluation of cardiovascular function in supine and prone position in non-anesthetized patients using quantitative gated single-photon emission computed tomography. They revealed the decreasing of SVI by 14% in patients without significant cardiovascular problems. The negative effects of prone positioning were more significant in the patients with poor cardiac function. The authors did not measure blood pressure in the examined patients so they could not make conclusions as to the changes of systemic vascular resistance that play significant role according to our data.

Measurements of blood pressure in different positions (sitting, supine and prone) was performed by Tabara Y. et al. [10]. They found a significant drop of systolic BP and raising of heart rate after turning from supine to prone position. The principal difference of their investigation from our data was the fact that they measured BP 1 minute after changing the position. Our data shows already compensated hemodynamics 5 and 20 minutes after turning. Interestingly, the same result obtained researchers from Iran [14], but they measured BP 15 minutes after turning patients into prone position. In both articles authors described a drop of systolic BP by only 5 mm Hg and no difference of diastolic BP.

Backofen J. [2] et al. examined patients with cardio-vascular problems under general anesthesia. They found that turning of patients into prone position leads to decreasing of SV up to 24%. Mean arterial pressure maintained due to increasing of SVR. Pump B. et al. [9] showed that changing of position leads to sympathetic activation with increasing of heart rate, SVR and norepinephrine level. Similar changes we found in patients without serious cardio-vascular abnormalities.

The only one article we could find according to cardiac cycle changes between supine and prone positions [13]. Authors found only decreasing of cycle length and increasing of pulse transmission time. All another parameters of cardiac cycle did not change significantly, but the investigation was performed only on 8 men aged 24-32 years. Our data require further investigations to explain the obtained postural changes in cardiac cycle.

Thus, we found that after turning people from supine to prone position the most significant changes occur with SVRI, as universal reaction of the circulatory system to changes of environment. Healthy myocardium is able to overwhelm the increased systemic vascular resistance. We found the decreasing of SVI after turning to prone position in whole population. Elderly people and people with increased BMI have limited cardiovascular reserve that probably leads to a more significant reducing of stroke volume index after turning them into prone position. This fact should be recognized when planning anesthesia for surgery in prone position.

Conclusion. We found that in healthy non-anesthetized people turning from supine to prone position leads to significant cardiovascular changes. Stroke volume and stroke volume index decreased by 18%, systemic vascular resistance index increased by 34% and diastolic blood pressure increased by 7%. Changes of SVRI were influenced by age and changes of SVI were influenced by age and BMI.

We also found that positioning prone have been accompanied by changes of cardiac cycle. We revealed shortening of both ejection periods and prolonging of asynchronous contraction period.

According to the obtained results, we suppose that under anesthesia these postural changes could be additionally influenced by vasodilation effect of anesthetics that is extremely dangerous in elderly and obese patients.

REFERENCES

1. A prospective comparison of a noninvasive cardiac output monitor versus esophageal Doppler monitor for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery patients / Waldron N., Miller T., Thacker J. [et al.] // *Anesth. Analg.* - 2014. – Vol. 118(5). – P. 966-975
2. Backofen J.E. Hemodynamic changes with prone positioning during general anesthesia / Backofen J.E., Backofen S.J. // *Anesth. Analg.* – 1985. - № 64. – P. 194.
3. Bioreactance is not reliable for estimating cardiac output and the effects of passive leg raising in critically ill patients / Koperszych-Hagege E., Teboul J., Artigas A, [et al.] *Br.J.Anaesth.* - 2013. – Vol. 111(6). – 961-966.
4. Cardiac output and propofol concentrations in prone surgical patients / Leslie K, Wu C, Bjorksten A. [et al.] // *Anaesth Intensive Care.* – 2011. - № 39(5). – P. 868 - 874.
5. Cardiac function changes with switching from the supine to prone position: analysis by quantitative semiconductor gated single-photon emission computed tomography / Shimizu M, Fujii H, Yamawake N, Nishizaki M. // *J Nucl Cardiol.* 2015. – Vol. 22(2). – P. 301-307. doi: 10.1007/s12350-014-0058-3
6. Does targeted pre-load optimisation by stroke volume variation attenuate a reduction in cardiac output in the prone position / Wu C.Y., Lee T.S., Chan K.C. [et al.] // *Anaesthesia.* – 2012. - № 67(7). – P. 760 - 764.
7. Edcombe H. Anaesthesia in the prone position / H. Edcombe, K. Carter S. Yarrow // *British Journal of Anaesthesia.* - 2008. - № 100 (2). – P. 165–183.

8. Effect of Prone Positioning Systems on Hemodynamic and Cardiac Function During Lumbar Spine Surgery: An Echocardiographic Study / Dharmavaram S., Jellish W. S., Nockels R. P. [et al.] // Spine. – 2006. - № 31(12). – P. 1388-1393
9. Effects of supine, prone, and lateral positions on cardiovascular and renal variables in humans / Pump B., Talleruphuus U., Christensen N.J. [et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2002. - № 283. – P. 174 – 180.
10. Hypotension associated with prone body position: a possible overlooked postural hypotension / Tabara Y, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M. [et al.] // Hypertens Res. – 2005. – Vol. 28(9). – P. 741-746. DOI: 10.1291/hyres.28.741
11. Perioperative sequential monitoring of hemodynamic parameters in patients with pheochromocytoma using the Non-Invasive Cardiac System (NICaS) / Matsuda Y., Kawate H., Shimada S. [et al.] // Endocr. J. – 2014. – Vol. 61(6). – P. 571-575.
12. Pulse pressure variation and pleth variability index as predictors of fluid responsiveness in patients undergoing spinal surgery in the prone position / Kim D, Shin S, Kim J. [et al.] // Ther Clin Risk Manag. – 2018. – Vol. 6(14). – P. 1175-1183 doi: 10.2147/TCRM.S170395
13. Spodick D. Effect of the Prone Position on the Phases of the Cardiac Cycle / Spodick D, Flessas A, Kumar S. // Chest. – 1971. – Vol. 59(3). P. - 352–354. doi:10.1378/chest.59.3.352
14. The Effect of Lying in Prone Position on Blood Pressure and Heart Rate with and without Massage / Narges Metahi, Soha Bervis, Shohreh Taghizadeh, Farahnaz Ghafarnejad // JRSR. – 2014. – Vol. 1. – P. 40-43.
15. Toyota S. Hemodynamic evaluation of the prone position by transesophageal echocardiography / Toyota S., Amaki Y. // J Clin Anesth. – 1998. - № 10. – P. 32- 35.
16. Wadsworth R. The effect of four different surgical prone positions on cardiovascular parameters in healthy volunteers / Wadsworth R., Anderton J.M., Vohra A. // Anaesthesia. – 1996. - № 51. – P. 819 – 822.

SUMMARY

CARDIOVASCULAR CHANGES IN HUMAN BODY AFTER CHANGING POSITION SUPINE TO PRONE

¹Lyzohub M., ²Georgiyants M., ³Vysotska O., ³Porvan A., ²Lyzohub K.

¹SI “Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology NAMS of Ukraine”; ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ³National Aerospace University “Kharkiv Aviation Institute”, Ukraine

Prone position is known to be accompanied by several physiologic changes, but they are not described comprehensively in modern literature and sometimes controversial.

Aim was to examine cardio-vascular changes in non-anesthetized humans after turning them into prone position and influence on these changes by age and body mass index.

We performed an observational prospective study without control group of 200 (118 male and 82 female) patients 18-75 y.o. The patients were examined the day before elective lumbar spine surgery using thoracic electrical bioimpedance and non-invasive measurement of blood pressure in supine position (SP), 5 min and 20 min after turning into prone position (PP5 and PP20).

Diastolic BP increased significantly after turning (PP5) and stayed increased during the time of investigation (PP20). Stroke

volume index (SVI) decreased after turning into prone position (PP5 and PP20) by 18%. Systemic vascular resistance index (SVRI) increased by 34% (PP5). The duration of asynchronous contraction phase increased by 35% and the duration of all ejection phases decreased after changing the position from supine to prone. Rapid ejection reduced by 30%, reduced ejection – by 7%. We found the influence of age >60 y.o. on increasing of SVRI ($p=0.006$) and influence of age > 60 y.o. and BMI > 25 on decreasing of SVI ($p=0.01$ and $p=0.04$ respectively).

In healthy non-anesthetized people turning from supine to prone position leads to decreasing of SVI by 18%, increasing of SVRI by 34% and increasing of diastolic blood pressure increased by 7%. Changes of SVRI are influenced by age and changes of SVI are influenced by age and BMI. Positioning prone are accompanied by shortening of both ejection periods and prolonging of asynchronous contraction period.

Keywords: cardio-vascular changes, Stroke volume index, Systemic vascular resistance index, body mass index.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПОВОРОТЕ ЧЕЛОВЕКА ИЗ ПОЛОЖЕНИЯ НА СПИНЕ В ПОЛОЖЕНИЕ НА ЖИВОТЕ

¹Лизогуб Н.В., ²Георгиянц М.А., ³Высоцкая Е.В., ³Порван А.П., ²Лизогуб К.И.

¹Институт патологии позвоночника и суставов НАМН Украины им. Ситенко; ²Харьковская медицинская академия последипломного образования; ³Национальный аэрокосмический университет “Харьковский авиационный институт”, Украина

Положение на животе сопровождается физиологическими изменениями, которые весьма противоречиво описаны в современной литературе.

Цель исследования – определить изменения гемодинамики, которые происходят у человека после поворота со спины на живот и влияние на них возраста и индекса массы тела.

Проведено наблюдательное проспективное исследование без контрольной группы у 200 пациентов (118 мужчин и 82 женщины) в возрасте 18-75 лет. Пациенты были обследованы за сутки до плановой операции на поясничном отделе позвоночника с использованием грудной реографии и неинвазивного измерения артериального давления в положении на спине (SP), спустя 5 и 20 мин после поворота на живот (PP5 и PP20).

Диастолическое АД достоверно увеличивалось после поворота и оставалось повышенным до конца исследования. Ударный индекс (УИ) снижался после поворота на 18% (PP5 и PP20). Удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) возрастало на 34% (PP5). Длительность фазы асинхронного сокращения возрастала на 35%, а длительность всех фаз изгнания уменьшалась: фаза быстрого изгнания на 30%, фаза замедленного изгнания на 7%. Дисперсионный анализ выявил влияние возраста > 60 лет на увеличение УПСС ($p=0.006$) и влияние возраста > 60 лет и индекс массы тела >25 на снижение УИ ($p=0.01$ и $p=0.04$, соответственно).

У неанестезированных лиц поворот из положения на спине в положение на животе приводит к снижению УИ на 18%, увеличению УПСС на 34% и увеличению диастоли-

ческого АД на 7%. Изменения УПСС зависят от возраста, а изменения УИ – от возраста и массы тела. Смена положения тела приводит к укорочению обоих периодов изгнания и удлинению периода асинхронного сокращения.

რეზიუმე

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ცვლილებები ადამიანის ზურგიდან მუცლის პოზიციაში გადაადგილების შემთხვევაში

¹ნ. ლიზოგუბი, ²მ. გეორგიანი, ³კ. ვისოცკაია,
³ა. პორვანი, ²კ. ლიზოგუბი

¹სიტენკოს სახ. უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ზურგისა და ხერხემლის პათოლოგიის ინსტიტუტი; ²ხარკოვის დიპლომის-შემდგომი განათლების აკადემია; ³საერთაშორისო აერონავტიკის უნივერსიტეტი “ხარკოვის ავიაციის ინსტიტუტი”, უკრაინა

მუცლის პოზიციაში ყოფნას თან სდევს ფიზიოლოგიური ცვლილებები, რის შესახებაც ლიტერატურაში არაერთგვაროვანი მონაცემებია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმ ჰემოდინამიკური ცვლილებების შესწავლა, რომლებსაც ადგილი აქვს ადამიანის პოზიციის შეცვლის შემთხვევაში - ზურგზე წოლის მდგომარეობიდან მუცელზე პოზიციაში გადასვლის დროს და აღნიშნულ პროცესზე ასაკის და სხეულის მასის ინდექსის გავლენის განსაზღვრა.

ჩატარდა ობსერვაციული პროსპექტული კვლევა 18-75 წლის 200 პაციენტზე (118 მამაკაცი და 82 ქალი). პაციენტები გამოკვლეული იყო გეგმიური ოპერაციის წინ ხერხემლის წელის არეში გულ-მკერდის რეოგრაფიის გამყენებით და არტერიული წნევის გაზომვით ზურგზე მდგომარეობიდან მუცელზე გადაბრუნების პირობებში 5 და 20 წუთის შემდეგ (PP5 и PP20). დიასტოლური არტერიული წნევა სარწმუნოდ გაიზარდა გადაბრუნების შემდეგ და ასეთი დარჩა კვლევის ბოლომდე. გადაბრუნების შემდეგ დარტყმითი ინდექსი (დი) შემცირდა 18% (PP5 и PP20), პერიფერიული სისხლძარღვოვანი ხვედრითი წინაღობამ (პსსწ) მოიმატა 34% (PP5). ასინქრონული შევიწროვების ფაზის ხანგრძლივობა შემცირდა 35%, ყველა ფაზის განდევნის ხანგრძლივობა შემცირდა: სწრაფი განდევნის ფაზა - 30%, შენელებული განდევნის ფაზა - 7%. დისპერსიულმა ანალიზმა გამოავლინა ასაკის (>60 წ.) გავლენა პსსწ-ის მაჩვენებლის მატებაზე (p=0.006), ასევე 60 მეტი წლისა და სხეულის მასის ინდექსის 25-ზე მეტი მაჩვენებლის გავლენა დი-ის შემცირებაზე (p=0.01 და p=0.04, შესაბამისად).

გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ზურგიდან მუცლის პოზიციაში გადასვლის შემთხვევაში დი მცირდება 18%-ით, პსსწ-ის და დიასტოლური არტერიული წნევის მაჩვენებლები მატულობს 34% და 7%-ით, შესაბამისად. პსსწ-ის ცვლილება დაკავშირებულია ასაკთან, დი-ის - ასაკთან და სხეულის მასის ინდექსთან. სხეულის მდგომარეობის შეცვლა იწვევს განდევნის ორივე პერიოდის შემცირებას, ხოლო ასინქრონული შევიწროვების პერიოდის გახანძლივებას.

КАПСУМЕН В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

^{1,3}Соловьева Г.А., ⁴Кваченюк Е.Л., ^{2,3}Власюк С.Б., ^{1,3}Антонюк Е.Я.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; ²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев; ³Медицинский Центр «Универсальная Клиника «Обериг», Киев; ⁴Киевский городской консультативно-диагностический центр, Киев, Украина

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – распространенное функциональное кишечное расстройство, частота которого варьирует в пределах от 5% до 20% случаев в популяции в зависимости от географического региона и критериев, применяемых для диагностики [11,16]. Определяющими признаками СРК является боль в животе в ассоциации с изменением кишечной функции, проявляющейся преобладанием диареи (СРК-Д), либо запоров (СРК-З) или их чередованием (СРК-С-смешанный вариант). Другие ассоциированные симптомы включают вздутие живота, ощущение избыточного газообразования и чувство неполного опорожнения кишечника. Спектр абдоминальной боли варьирует от незначительной до нарушающей жизнедеятельности пациента. Несмотря на значительное распространение СРК по всему миру, диагностика и ведение пациентов с СРК остаются вызовом для систем здравоохранения всех стран. Выбор соответствующей терапии для пациентов с

СРК осложняется гетерогенностью патофизиологических механизмов его развития и разнообразием популяции пациентов, также, как и широким спектром неспецифических симптомов, которые могут испытывать пациенты.

Один из главных авторов внедрения в клиническую практику диагноза СРК профессор Douglas A. Drossman в 1998 г. однозначно высказался, что СРК – биопсихосоциальное заболевание, в 2006 г. он же писал: «В последние годы гистологические исследования показали, что различия между функциональными и органическими изменениями стали размытыми», а в 2013 году: «СРК – совокупность симптомов с гетерогенными определяющими факторами» [цит. по 1,5,8]. Диагноз СРК требует вдумчивого подхода, ограниченных диагностических тестов и тщательного наблюдения. Для большинства пациентов, когда присутствуют диагностические критерии СРК и отсутствуют симптомы тревоги, необходимость выполнения диагностических тестов должна быть минимальной [9].

Диагноз СРК должен устанавливаться, базируясь на 4 ключевые позиции: анамнез и клиническая картина, физикальное обследование, минимальные лабораторные тесты и, в случае необходимости, колоноскопия или другие инструментальные тесты. Объем обследования больного СРК, в итоге, безусловно, зависит от уровня профессионализма врача и должен регламентироваться показаниями.

Соответственно, широкий спектр нефармакологических и фармакологических воздействий, доступных для лечения пациентов с СРК и новые режимы лечения продолжают испытываться. Среди препаратов, применяемых для лечения СРК, особое место занимает масло перечной мяты (МПИМ). Это единственный растительный препарат, вошедший в международные и Северо-американские рекомендации по лечению данной патологии [2,6]. Основными действующими веществами МПИМ являются L-ментол (35-55%), менто- (20-31%) и ментилацетат (3-10%). В 1979 году в British Medical Journal была опубликована статья об эффективном устранении абдоминальных болей у пациентов с СРК под действием МПИМ [12]. Помимо спазмолитического действия, МПИМ присущи и другие позитивные эффекты. Проведенное *in vitro* исследование МПИМ показало высокую антибактериальную активность по отношению к таким патогенам, как *Clostridium difficile* и *Candida* [13,14]. Кроме спазмолитического действия, основанного на блокаде кальциевых каналов, МПИМ и его активный ингредиент L-ментол имеют широкий спектр других эффектов, воздействующих на СРК, включающих нормализацию ороецекального транзита, κ -опиоидный антагонизм и 5-HT₃-антагонизм [2,3,4,10]. В отличие от стандартных спазмолитиков, применение МПИМ при СРК имеет хорошую доказательную базу. Основываясь на 5 RCTs, включающих 482 пациента, ACG показал, что этот препарат способен улучшать симптомы СРК с 50% вероятностью.

Целью исследования явилось определение эффективности Капсумена в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором и/или диареей.

Материал и методы. В исследование включено 112 пациентов с СРК с поносами и запором, которые составили 4 группы: I группа – 35 пациентов с СРК с поносами, получавшими в схеме лечения Капсумен,

II группа – 21 пациент с СРК с поносами, не получавшими Капсумен,

III группа – 34 пациента с СРК с запором, получавшими Капсумен,

IV группа – 22 пациента с СРК с запором, не получавшими Капсумен.

Пациентам, не получавшим Капсумен, назначалась стандартная для СРК терапия для коррекции поносов или запоров. Пациенты с поносами получали смекту или антациды (фосфалюгель), пациенты с запорами – осмотические слабительные, полиэтиленгликоль или *Plantago ovato*.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18-70 лет,
 - отсутствие органической патологии, которая могла бы объяснить симптомы,
 - наличие боли в животе,
 - наличие поносов или запоров,
 - наличие данных колоноскопии у пациентов старше 50 лет.
- Критерии исключения из исследования:

- наличие симптомов тревоги,
- повышение С-реактивного протеина,
- повышение кальпротектина кала,

- одновременное применение других спазмолитиков,
- отсутствие необходимого обследования после 50 лет.

Диагноз СРК устанавливался на основе Римских критериев IV. Тщательно собирался анамнез, оценивалась клиническая картина, симптомы тревоги. Всем пациентам выполняли общий анализ крови, копрограмму, УЗИ органов брюшной полости (ОБП). При необходимости программа обследования составлялась индивидуально. Пациентам с поносами определялись С-реактивный протеин, кальпротектин кала, антитела к эндомиозию (IgA, IgG), антитела к тканевой транслугтаминазе (IgA, IgG), при необходимости эластаза кала, ТТГ. Пациентам с запорами выполнялись тесты на ТТГ, Са крови. Пациентам старше 50 лет проводили колоноскопию, при необходимости мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости или МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки.

СРК с поносами диагностировали у пациентов с жидким или водянистым стулом (Бристольская шкала 6-7) $\geq 25\%$ времени и твердым, комковатым стулом $< 25\%$ в отсутствие приема слабительных препаратов [5]. Диагноз СРК с запорами устанавливался при наличии твердого, комковатого стула (Бристольская шкала 1-2) $\geq 25\%$ времени и жидкого или водянистого стула $< 25\%$ времени [5].

Микробиота оценивалась до и в конце лечения с помощью молекулярной диагностики микробиома кишечника. Исследования проводили в генетической лаборатории Diagen с использованием ДНК-анализа генома бактерий. Выполняли исследование с использованием пакета «Микробиом-экспресс» (количественное определение *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, качественное определение *S.albicans*, *S.glabrata*, *S.krusei*, *H.pylori*) методом ПЦР и пакета «Микробиом» с расширенным определением облигатной и условно-патогенной флоры. Оценивали F/V ratio (отношение фирмикутов к бактероидам) и отношение условно-патогенной и облигатной микрофлоры. Результаты сравнивали с данными общепринятых исследований кала на дисбиоз (наличие и количество условно-патогенной и облигатной флоры в кале).

Оценка эффективности лечения проводилась с учетом уменьшения (исчезновение) боли, поносов, запоров на 3 день лечения, на 2 и 4 неделе лечения. Кроме того, в исследовании использовались две шкалы:

1. Шкала Лайкерта (Likert scale) 7 пунктов
2. Шкала тревоги и депрессии (HADS).

В начале исследования все пациенты были проинструктированы, как заполнять дневник пациента для ежедневной регистрации интенсивности абдоминальной боли и метеоризма, частоты стула и оценки других диспепсических симптомов, а также возможных побочных эффектов терапии.

Хронограмма исследования приведена в таблице 1.

Для анализа результатов исследования использовали методы варибельной статистики с расчетом частотных характеристик исследуемых показателей (%), средних величин (средней арифметической – X) и оценки их варибельности (стандартное отклонение – sd). Данное исследование проведено на выборочной совокупности, поэтому для оценки статистической значимости клинических результатов и оценки 95% доверительного интервала определялась средняя ошибка (m).

Оценка статистической значимости разницы между сравниваемыми группами проводилась по t-критерию Стьюдента. В случае несоответствия первичных данных параметрам нормального распределения (оценка по кри-

Таблица 1. Хронограмма исследования

Действие	Визит (В) 0 (день 1)	Визит (В) 1 (день 3)	Визит (В) 2 (день 14)	Визит (В) 3 (день 28)
Демографические данные	×			
Анамнез	×			
Физикальное обследование	×	×	×	×
Пульс, АД	×	×	×	×
Лабораторные тесты	×			×
Критерии включения/исключения	×			
Оценка фекальной микрофлоры	×			×
Динамика абдоминальной боли	×	×	×	×
Динамика поносов (запоров)	×	×	×	×
Оценка по шкале Лайкерта	×	×	×	×
Динамика вздутия живота	×	×	×	×
Оценка по шкале HADS	×			×

Таблица 2. Демографическая характеристика пациентов

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Общее количество пациентов	35	21	34	22
Женщины	18	10	19	12
Мужчины	15	11	15	10
Средний возраст	35,6±1,8	34,5± 2,9	35,2± 1,6	32,8± 1,5
ИМТ	24,5	21,3	23,4	23,5
Пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями	8	4	7	2
Пациенты, принимающие сопутствующие медикаменты	1	1	4	0

терию Шапиро-Уилка) для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона для анализа показателей в динамике.

Для сравнительного анализа частотных характеристик показателей между группами использовали критерий Хи-квадрат (χ^2) и Хи-квадрат с поправкой Йетса в случае малого числа наблюдений в подгруппах.

Первичная база сформирована в Excel, статистический анализ проводился с использованием лицензионного пакета STATA 12.

Результаты и их обсуждение. 112 пациентов оценивались для включения в исследование и были рандомизированы.

Данные по демографическим характеристикам приведены в таблице 2. Выявлено, что демографические характеристики были одинаковы в обеих группах пациентов с СРК, получающих масло мяты перечной (МПМ), по количественному преобладанию женщин. Средний возраст в каждой из 4 групп составил от 32,8 до 35,6 лет, соответственно. Параметры, полученные при объективном осмотре, были сопоставимы во всех исследуемых группах. Одинаковый профиль сопутствующих заболеваний и принимаемых медикаментов зафиксирован во всех группах.

Все 112 пациентов, включенные в исследование, были комплаентны по назначаемым препаратам. На 2 и 3 визитах выявлены 10 побочных эффектов, из них 3 в группе 1, 1 – в группе 2, 2 - в группе 3, 4 - в группе 4 без статистически достоверных различий между группами ($p < 0,05$). Среди побочных эффектов встречались головная боль, головокруже-

ние, слабость, икота, поносы у пациентов с СРК с запорами и запоры у пациентов с СРК с поносами.

Оценка болевого синдрома в исследуемых группах пациентов представлена в таблице 3. Динамика болевого синдрома оценивалась на 3 день лечения, а также на 2 и 4 неделе лечения.

На 3 день наблюдения статистически достоверной разницы между группами пациентов не выявлено. Однако уже на 2 неделе отмечалась достоверная разница между пациентами, принимающими и не принимающими Капсумен. Так, у 54,29% пациентов группы 1 наблюдалось уменьшение или исчезновение боли в животе в сравнении с 14,29% пациентов контрольной группы 2 ($p < 0,05$). Еще более значимая разница наблюдалась на 4 неделе лечения: боли исчезли у 85,71% пациентов группы 1, получающих Капсумен, и только у 38,10% пациентов группы 2, не получающих Капсумен ($p < 0,05$). На 4 неделе лечения подобные же изменения наблюдались и у пациентов с СРК с запорами: боли исчезали у 85,29% пациентов, получающих Капсумен, и у 40,91%, не получающих Капсумен ($p < 0,05$). На 2 неделе лечения также наблюдалась статистическая разница между пациентами, получающими и не получающими Капсумен: боли уменьшались или исчезали у 61,76% пациентов группы 3 и только у 18,18% пациентов группы 4 ($p < 0,05$). Таким образом, уже на 2 неделе лечения заметна существенная разница между пациентами, лечившимися и не лечившимися Капсуменом. В 1979 году в British Medical Journal опубликована статья об эффективном устранении абдоминальных болей у пациентов с СРК под действием МПМ [12]. В 1982 году показано

Таблица 3. Уменьшение (исчезновение) болевого синдрома у пациентов исследуемых групп (n, %)

Группа (n, %)	3 день	2 неделя	4 неделя
Группа 1 (n=35)	2 (5,71%)	19 (54,29%)	30 (85,71%)
Группа 2 (n=21)	0 (0%)	3 (14,29%)	8 (38,10%)
P_{1-2}	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
χ^2	1.244	8.804	13.645
OR		OR=7.125 (1.772- 28.648)	OR=35.0 (7.8-156.5)
Группа 3 (n=34)	3 (8,82%)	21 (61,76%)	29 (85,29%)
Группа 4 (n=21)	1 (4,55%)	4 (18,18%)	9 (40,91%)
P_{3-4}	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
χ^2	0.369	10.266	12.064
OR	OR= 2.032 (0.198-20.888)	OR=7.269 (2.010-26.286)	OR= 8.378 (2.343-29.952)

Таблица 4. Уменьшение (исчезновение) поносов у пациентов исследуемых групп (n, %)

Группа (n)	3 день	2 неделя	4 неделя
Группа 1 (n=35)	2 (5,71%)	18 (51,43%)	30 (85,71%)
Группа 2 (n=21)	1 (4,76%)	5 (23,81%)	11 (52,38%)
P_{1-2}	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
χ^2	0.023	4.137	7.436
OR	OR=1.212 (0.103-14.243)	OR=3.388 (1.017-11.286)	OR=5.455 (1.522-19.552)

Таблица 5. Уменьшение (исчезновение) запоров у пациентов исследуемых групп (n, %)

Группа (n)	3 день	2 неделя	4 неделя
Группа 3 (n=34)	1 (2,94%)	17 (50,00%)	28 (82,35%)
Группа 4 (n=21)	1 (4,55%)	5 (22,73%)	12 (54,55%)
P_{3-4}	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
χ^2	0.100	3.710	5.061
OR	0.636 (0.038-10.733)	OR=3.200 (0.956-10.715)	OR=3.889 (1.151-13.137)

спазмолитическое действие МПМ [10,15]. Фармакокинетику капсул, содержащих МПМ, исследовали в 1984 году [15]. В дальнейшем изучены механизмы спазмолитического эффекта МПМ.

Показатели уменьшения или исчезновения поносов или запоров у исследуемых пациентов приведено в таблицах 4, 5. Выявлено, что статистически достоверная разница между группами пациентов СРК с поносом также появляется на 2 неделе лечения - поносы уменьшались или исчезали ко второй неделе лечения в группе 1 у 51,43% пациентов, в то время как в контрольной группе только у 23,81% ($p<0,05$). К 4 неделе лечения поносы уменьшились или исчезли у 85,71% пациентов, получающих Капсумен, в сравнении с 52,38% пациентов контрольной группы ($p<0,05$).

Анализ динамики запоров выявил, что у пациентов, получавших Капсумен, уже на второй неделе лечения отмечается статистически достоверное ($p<0,05$) уменьшение (исчезновение) запоров у 50% пациентов данной группы. В то же время к 4 неделе лечения количество пациентов с положительным ответом на лечение с применением Капсумена увеличилось до 82,35% в сравнении с контрольной группой (54,55%).

Таким образом, случаи запоров уменьшались (исчезали) у пациентов, получающих Капсумен, эффект увеличивался к концу курса лечения – 4 неделе.

Оценивалось состояние метеоризма на фоне лечения. Данные приведены в таблице 6. Наблюдение за пациентами, принимающими Капсумен, выявило статистически достоверную ($p<0,05$) положительную динамику (исчезновение или уменьшение метеоризма) ко второй неделе лечения. Уменьшение метеоризма отмечали как пациенты с поносами, так и запорами. К 4 неделе лечения уменьшение (исчезновение) метеоризма наблюдалось у 90% пациентов с СРК и поносами, и у 80,77% пациентов с СРК и запорами, что достоверно отличалось от данных пациентов контрольных групп, не получающих Капсумен. Положительная динамика по метеоризму отмечалась у большинства пациентов, получавших Капсумен, уже на второй неделе лечения, чего нельзя утверждать о динамике боли, запоров и поносов. Показано, что симптомы, ассоциированные с висцеросенсорной перцепцией (абдоминальная боль/дискомфорт, вздутие, боли во время эвакуации кала и недержание) больше отвечали на лечение МПМ, чем симптомы, обусловленные нарушением моторики [4].

Таблица 6. Показатели данных метеоризма у пациентов исследуемых групп (n, %)

Группа (n, %)	3 день	2 неделя	4 неделя
Группа 1 (n=30)	1 (3,33%)	20 (66,67%)	27 (90%)
Группа 2 (n=19)	0 (0%)	2 (10,53%)	5 (26,32%)
P ₁₋₂	p>0,05	p<0,05	p<0,05
χ ²	0.647	14.820	20.823
OR		OR= 17.0 (3.264-88.533)	OR= 25.2 (5.242- 121.152)
Группа 3 (n=26)	0 (0%)	20 (76,92%)	21 (80,77%)
Группа 4 (n=16)	0 (0%)	2 (12,5%)	6 (37,50%)
P ₃₋₄	-	p<0,05	p<0,05
χ ²	-	16.481	8.077
OR	-	OR= 23.333 (4.096- 132.936)	OR= 7.000 (1.717- 28.545)

Таблица 7. Состояние фекальной микрофлоры

Микрофлора	группа 1			группа 2			группа 3			группа 4		
	До лечения (абс., %)	После лечения (абс., %)	p<0,05	До лечения (абс., %)	После лечения (абс., %)	p<0,05	До лечения (абс., %)	После лечения (абс., %)	p<0,05	До лечения (абс., %)	После лечения (абс., %)	p<0,05
Бифидобактерии:												
>10 ⁷ /мл (норма)	5 (14,3)	31 (88,6)	+	6 (28,6)	13 (61,9)	+	7 (20,6)	32 (94,1)	+	5 (22,7)	8 (36,4)	+
<10 ⁷ /мл (ниже нормы)	30 (85,7)	4 (11,43)	+	15 (71,4)	8 (38,1)	+	28 (82,4)	3 (8,8)	+	17 (77,3)	13 (59,1)	+
Лактобактерии:												
>10 ⁷ /мл (норма)	4 (11,4)	30 (85,7)	+	2 (9,5)	4 (19,1)	+	6 (17,7)	31 (91,2)	+	4 (18,2%)	5 (22,7)	+
<10 ⁷ /мл (ниже нормы)	31 (88,6)	5 (14,3)	+	19 (90,5)	17 (80,9)	+	29 (85,3)	4 (11,8)	+	18 (81,8)	16 (72,7)	+
Условнопатогенная микрофлора												
Норма	4 (11,43)	29 (82,9)	+	3 (14,3)	4 (19,1)	+	6 (17,7)	27 (79,4)	+	6 (27,3)	8 (36,4)	+
Выше нормы	31 (88,6)	6 (17,1)	+	18 (85,7)	17 (80,9)	+	28 (82,4)	7 (20,6)	+	16 (72,7)	14 (63,6)	+

Состояние фекальной микрофлоры в исследуемых группах оценивалось до и на 4 неделе лечения (таблица 7). После курса лечения у пациентов улучшались показатели микробного профиля фекалий, прежде всего за счет снижения показателей условно-патогенной микрофлоры, причем статистически достоверно это снижение наблюдалось в группах пациентов, получающих Капсумен (p<0,05). Как результат, в этих группах существенно повысилась концентрация лакто- и бифидобактерий: количество бифидобактерий к 4 неделе лечения увеличилось у 88,6% пациентов СРК с поносами, и у 94,1% пациентов СРК с запорами; количество лактобактерий соответственно увеличилось у 85,7% и 91,2% пациентов. Очевидно, нормализация состояния пациентов, исчезновение болей, поносов,

запоров у пациентов, получавших Капсумен, косвенно способствует нормализации профиля фекальной микрофлоры.

В человеческом организме 90% бактерий кишечника представлены двумя филами – Firmicutes (60-80%) и Bacteroidetes (15-30%). Группа Firmicutes включает более 250 родов, включая Lactobacillus и Clostridium, тогда как Bacteroidetes включает около 20 родов, наиболее распространенными из которых является Bacteroidetes. Обе группы производят полезные SCFA из неусваиваемых углеводов, причем Firmicutes являются основными продуцентами бутирата, а Bacteroidetes производят, в основном, ацетат и пропионат. Соотношение Firmicutes и Bacteroidetes в стуле является показателем общего баланса микробиоты кишечника.

Таблица 8. Интерпретация соотношения F/B

	Низкое	Пониженное	Оптимальное	Повышенное
F/B	£ 0,5	0,6-0,9	1,0-5,6	5,7-9,1
Firmicutes log10 КОЕ/г	£ 8,6		8,7-11,7	
Bacteroidetes log10 КОЕ/г	£ 8,1		8,2-11,6	

ка. Нами определено соотношение F/B в исследуемых группах. (таблица 8). В подобные исследования были включены 12 пациентов с поносами (6 - принимавших Капсумен и 6 контрольной группы) и 8 пациентов с запорами (5 –принимающих Капсумен и 3 контрольной группы) результаты представлены в абсолютных числах.

Интересно, что у пациентов с запором отклонения в соотношении F/B наблюдалось до лечения только у 2 пациентов в то время, как у пациентов с поносами низкой показатель соотношения F/B до лечения наблюдался у 5 пациентов группы 1 и у 4 пациентов группы 2. После лечения у пациентов группы 1, принимающих Капсумен, соотношение F/B нормализовалось у 4 пациентов группы 1 и остались прежними у всех 4 пациентов группы 2, не принимающих Капсумен, что указывает не только на спазмолитическое действие Капсумена, но и позитивное влияние на микрофлору кишечника. Большой интерес представляет механизм антибактериального действия МПМ в дозе ниже минимальной ингибирующей. Показано нарушение чувства кворума у многих микроорганизмов под действием МПМ, что приводит к разрушению биопленки и снижению патогенности *Pseudomonas aeruginosa* и *Aeromonas hydrophila* [7].

Динамика клинических симптомов в ходе исследования показана на шкалах Лайкерта (диаграммы 1-5).

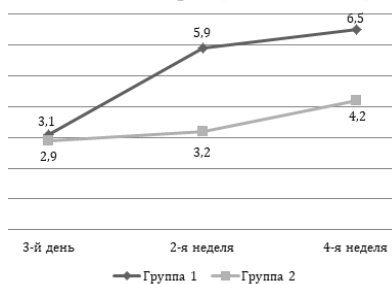


Диаграмма 1. Оценка боли в группах по шкале Likert (СРК-Д)

У пациентов группы 1, получающих Капсумен, наблюдается статистически достоверная положительная динамика в уменьшении абдоминальной боли уже на 2 неделе лечения с показателем «значительно лучше» (5,9).

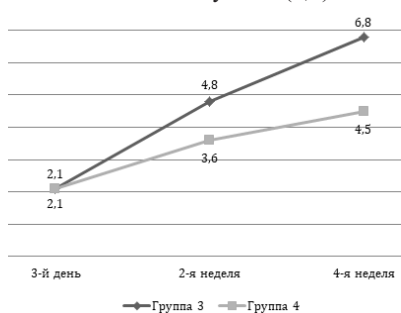


Диаграмма 2. Оценка боли в группах по шкале Likert (СРК-3)

Пациенты группы 3, получающие Капсумен, демонстрировали значительное уменьшение боли с показателем 4,8

уже на 2 неделе лечения в сравнении с пациентами, не получающими Капсумен.

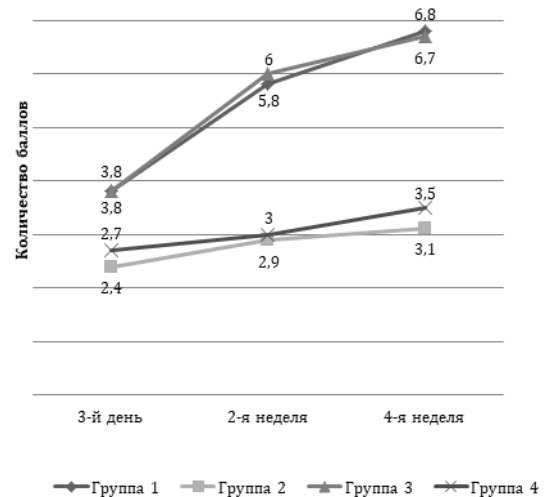


Диаграмма 3. Оценка метеоризма по шкале Likert

У пациентов групп 1 и 3, получающих Капсумен, наблюдалось значительное улучшение по показателю «метеоризм» (5,8 и 6) в отличие от пациентов групп 2 и 4, у которых метеоризм составил 2,9 и 3 («не изменился» или «незначительно улучшился»)

У пациентов, получающих Капсумен, наблюдалось значительное улучшение (уменьшение, исчезновение) на протяжении исследования со статистически значимыми отличиями между визитом 0 и визитом 2 (на 2 неделе лечения) ($p < 0,05$). У пациентов с СРК с запорами показатель «незначительно лучше» (4,8) зафиксирован на 2 неделе лечения, у пациентов с поносами на 2 неделе отмечен показатель «лучше» (5,9). В конце лечения в группах пациентов, получающих Капсумен (1,3), показатель по шкале Лайкерта составил 6,5 и 6,8, соответственно, а в группах, не получающих Капсумен, 4,2 и 4,5, соответственно. Интересно, что из всех оцениваемых симптомов, наиболее быструю динамику продемонстрировал метеоризм - уже на 2 неделе лечения у пациентов, получающих Капсумен, фиксировались показатели 5,8 и 6 («значительно лучше») (группы 1 и 3) в то время, как в контрольных группах показатели составили всего 3 и 2,9 (группы 2 и 4).

Оценивая динамику поносов и запоров во время исследования, следует отметить что пациенты, получающие Капсумен, продемонстрировали статистически более выраженное улучшение на 2-ой неделе лечения и в конце лечения. Средний балл по шкале Лайкерта в группе пациентов, страдающих запорами и принимающих Капсумен (группа 3) на 2 неделе составил 5,4, а на 4 достиг 6,5; в то время, как показатели в контрольной группе 4 оставались на уровне 3,5 и 4,3 баллов соответственно. У пациентов с поносами, принимающих Капсумен (группа 1) также наблюдалась положительная динамика исчезновения (уменьшения) поносов.

В группах 1 и 2 на второй неделе показатели по шкале Лайкерт составили 4,8 и 3,5 баллов, соответственно, а на четвертой неделе - 6,1 и 4,3.

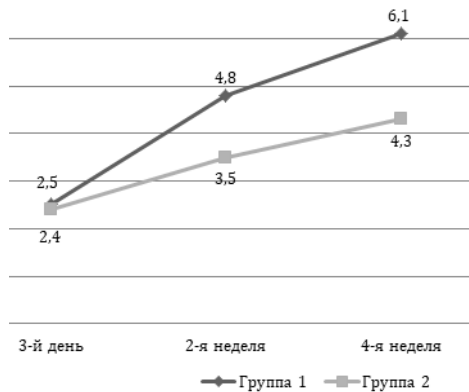


Диаграмма 4. Динамика поносов по шкале Likert

Пациенты группы 1, получающие Капсумен, значительно превосходили контрольную группу в уменьшении поносов с показателем 4,8 («значительно лучше»)

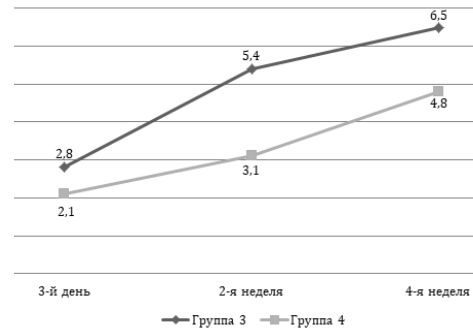


Диаграмма 5. Динамика запоров по шкале Likert

У пациентов группы 3, получающих Капсумен, наблюдалась значительно лучшая динамика в уменьшении запоров с показателем 5,4 («значительно лучше») уже на второй неделе лечения.

По шкале тревоги и депрессии (HADS) удалось установить, что пациенты с поносами более подвержены тревоге (49 из 56), а у пациентов с запорами преобладает депрессия (44 из 56). Данные о тревоге, депрессии у исследуемых пациентов приведены в таблице 9.

Таблица 9. Уменьшение (исчезновение) тревоги, депрессии в исследуемых группах

Шкала тревоги, депрессии (HADS)	Тревога (средний балл >8)	
	1 день, (n, %)	4 неделя, (n, %)
Группа 1 (n=35)	31 (88,57%)	6 (17,14%)
Группа 2 (n=21)	18 (85,71%)	13 (61,9%)
P_{1-2}		$p < 0,05$
Шкала тревоги, депрессии (HADS)	Депрессия (средний балл >8)	
	1 день, (n, %)	4 неделя, (n, %)
Группа 3 (n=34)	27 (79,41%)	7 (20,59%)
Группа 4 (n=22)	17 (77,27%)	13 (59,09%)
P_{3-4}		$p < 0,05$

Таблица 9 демонстрирует, что, несмотря на отсутствие в схемах лечения антидепрессантов и анксиолитиков, наблюдалось статистически достоверное улучшение по показателям «тревога» и «депрессия» в группах пациентов, принимающих Капсумен. Достоверные результаты получены на четвертой неделе исследования, когда тревога выявлена у 17,14% пациентов группы 1 и 61,9% пациентов группы 2 ($p < 0,05$). Аналогичные показатели выявлены у пациентов с запорами: на четвертой неделе лечения депрессия выявлена у 20,59% пациентов группы 3 и у 59,09% пациентов группы 4 ($p < 0,05$). Очевидно, уменьшение боли, метеоризма, нормализация стула способствуют значительному улучшению качества жизни пациентов.

Выводы:

1. Капсумен является эффективным и безопасным препаратом для лечения СРК.
2. Капсумен статистически достоверно способствует уменьшению (исчезновению) абдоминальной боли у пациентов с СРК с поносами и/или запорами уже на 2 неделе лечения.
3. При применении Капсумена наиболее быстрая положительная динамика наблюдается в уменьшении (исчезновении) метеоризма.

4. Капсумен способствует купированию поносов и запоров на 2 неделе лечения.

5. Капсумен способствует нормализации показателей микрофлоры кишечника (рост облигатной флоры, уменьшение условно-патогенной, нормализация показателя F/B).

Применение Капсумена способствует улучшению качества жизни пациентов с СРК, уменьшая процент тревоги и депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, С. В. Черёмушкин ; ГОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. - М. : Форте Принт, 2013. - 80 с.
2. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A novel delivery system of peppermint oil is an effective therapy for irritable bowel syndrome symptoms. Dig Dis Sci. 2016;61(2):560-571.
3. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. JAMA. 2015;313(9):949-958.

4. Chey WD et al. An Evidence-Based Approach to IBS and CIC: Applying New Advances to Daily Practice. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 13, Issue 2, Supplement 1 February 2017: 4-14.
5. Gunnarsson J., Simren M. Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig. Liver Dis.* 2009;41:788-93.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926.
7. Husain FM, Ahmad I, Khan MS et al. Sub-MICs of Mentha piperita essential oil and menthol inhibits AHL mediated quorum sensing and biofilm of Gram-negative bacteria. *Front Microbiol.* 2015 May 13;6:420.
8. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Minushkin A.N. et al. Clinical evaluation of the Rome II questionnaire for the diagnosis of functional gastrointestinal disorders (fgid), as compared with the diagnostic of the clinician, in patients consulting in gastroenterology. Results of a multicentre Russian trial // *Gut* 2005; 54 (Suppl VII) A3.
9. Lacy B. E., Mearin F., Chang L., Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders // *Gastroenterology.* 2016; 150: 1393-1407.
10. Leicester RJ, Hunt RH. Peppermint oil to reduce colonic spasm during endoscopy. *1982 Oct 30;2(8305):989.*
11. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(6):773-788.
12. Rees WD, Evans BK, Rhodes J. Treating irritable bowel syndrome with peppermint oil. *Br Med J.* 1979 Oct 6;2(6194):835-6.
13. Roshan N, Riley TV, Hammer KA. Antimicrobial activity of natural products against *Clostridium difficile* in vitro. *J Appl Microbiol.* 2017 May 10. [Epub ahead of print].
14. Samber N, Khan A, Varma A, Manzoor N. Synergistic anticandidal activity and mode of action of Mentha piperita essential oil and its major components. *Pharm Biol.* 2015;53(10):1496-504.
15. Somerville KW, Richmond CR, Bell GD. Delayed release peppermint oil capsules (Colpermin) for the spastic colon syndrome: a pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol.* 1984 Oct;18(4):638-40.
16. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review *Gut* 2017;66:1075-1082.

SUMMARY

CAPSUMEN IN THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

^{1,3}Solovyova G., ⁴Kvacheniuk K., ^{2,3}Vlasyuk S.,
^{1,3}Antonyuk O.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv; ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv; ³Medical Centre "Universal Clinic "Oberig", Kyiv; ⁴Kyiv city consultative and diagnostic Centre, Kyiv, Ukraine

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional intestinal disorder, the frequency of which varies from 5% to 20% in the population depending on the geographical region and the criteria used for diagnosis.

Aim of the study - to compare the clinical course of the IBS symptoms in patients receiving and not receiving capsuмен.

A cross-sectional study was conducted and it included adult patients with IBS. The study included 112 patients with IBS with diarrhea and constipation, which amounted to 4 groups: 1st group – 35 patients with IBS with diarrhea, who was managed in treatment with capsuмен, 2nd group - 21 patients with IBS with diarrhea, who does not received capsuмен, 3rd group – 34 patients with IBS with constipation, who received capsuмен, 4th group – 22 patients with IBS with constipation, who does not received capsuмен. Capsuмен statistically significantly contributed to the reduction (disappearance) of abdominal pain in IBS patients with diarrhea and constipation already on the 2nd week of treatment. When capsuмен was used the fastest positive dynamics in the reduction (disappearance) of meteorism was observed. Capsuмен helps to relieve diarrhea and constipation on the 2nd week of treatment. Capsuмен contributes to the normalization of intestinal microflora (growth of the obligate flora, reduction of conditionally-pathogenic, normalization of the indicator F/B). Capsuмен application helps to improve the quality of life of patients with IBS, reducing the frequency of anxiety and depression.

Keywords: irritable bowel syndrome, capsuмен, abdominal pain, meteorism, diarrhea, constipations, microbiom, anxiety.

РЕЗЮМЕ

КАПСУМЕН В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

^{1,3}Соловьева Г.А., ⁴Кваченюк Е.Л., ^{2,3}Власюк С.Б.,
^{1,3}Антонюк Е.Я.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; ²Национальная медицинская академия последилоного образования им. П.Л. Шупика, Киев; ³Медицинский Центр «Универсальная Клиника «Обериг», Киев; ⁴Киевский городской консультативно-диагностический центр, Киев, Украина

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – распространенное функциональное кишечное расстройство, частота случаев которого варьирует в пределах от 5% до 20% в популяции в зависимости от географического региона и критериев, применяемых для диагностики.

Целью исследования явилось сравнить клиническую динамику симптомов синдрома раздраженного кишечника у пациентов на фоне приема препарата Капсумен и без него.

Проведено кросс-секционное исследование взрослых пациентов с СРК (n=112) с поносами и запором, которые были распределены на 4 группы: группа 1 – 35 пациентов с СРК и поносами, получающие в схеме лечения Капсумен; группа 2 – 21 пациент с СРК и поносами, не получающие Капсумен; группа 3 – 34 пациента с СРК и запором, получающие Капсумен; группа 4 – 22 пациента с СРК и запором, не получающие Капсумен.

В результате проведенного исследования установлено, что Капсумен статистически достоверно способствует уменьшению (исчезновению) абдоминальной боли у пациентов с СРК, поносами и запорами уже со второй недели лечения, а также наблюдается быстрая положительная динамика в уменьшении (исчезновении) метеоризма. Капсу-

мен способствует нормализации показателей микрофлоры кишечника (рост облигатной флоры, уменьшение условно-патогенной, нормализация показателя F/B). Применение Капсумена способствует улучшению качества жизни пациентов с СРК, уменьшая частоту тревоги и депрессии.

რეზიუმე

გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომის მკურნალობა კაპსუმენით

^{1,3}გ. სოლოვიოვა, ⁴ე. კვანინიუკი, ^{2,3}ს. ვლასიუკი,
^{1,3}ვ. ანტონიუკი

¹ა. ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი; ²პ. შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია; ³სამედიცინო ცენტრი “უნივერსალური კლინიკა «ობერეგო», კიევი; ⁴კიევის საქალაქო საკონსულტაციო-დიაგნოსტიკური ცენტრი, უკრაინა

გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომი (გნს) წარმოადგენს გავრცელებულ ფუნქციურ ნაწლავურ დისფუნქციას, რომლის სიხშირე პოპულაციაში 5%-დან 20% -მდე მერყეობს, დამოკიდებულია გეოგრაფიულ რეგიონსა და სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებზე.

გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა გნს-ის სიმპტომების კლინიკური დინამიკის შედარება პაციენტებში, რომლებიც ღებულობდნენ ან არ ღებულობდნენ კაპსუმენს.

ჩატარებულია ქროს-სექციური კვლევა. გამოკვლეულია 112 პაციენტი გნს-ით, ფაღარათით და/ან ყაბზობით. პაციენტები დაიყო 4 ჯგუფად: I - 35 პაციენტი გნს-ფაღარათით, რომლებიც იღებდნენ კაპსუმენით მკურნალობას სქემის მიხედვით, II ჯგუფი - 21 პაციენტი გნს-ფაღარათით, კაპსუმენის გარეშე, III ჯგუფი - 34 პაციენტი გნს-ყაბზობით, რომლებიც იღებდნენ კაპსუმენით მკურნალობას, IV ჯგუფი - 22 პაციენტი გნს-ყაბზობით, კაპსუმენის გარეშე.

კაპსუმენი მკურნალობის უკვე მეორე კვირას სტატისტიკურად სარწმუნოდ განაპირობებდა აბდომინური ტკივილის შემცირებას და/ან გაქრობას პაციენტებში გნს-ფაღარათით ან ყაბზობით. კაპსუმენის გამოყენებისას ყველაზე სწრაფი დადებითი დინამიკა გამოვლინდა მეტეორიზმის შემცირებაში (გაქრობაში). კაპსუმენი ხელს უწყობს ნაწლავის მიკროფლორის ნორმალიზებას (ობლიგატური ფლორის ზრდა, პირობით-პათოგენური ფლორის შემცირება, F/B მაჩვენებლის ნორმალიზება). კაპსუმენის გამოყენება აუმჯობესებს გნს-ის მქონე პაციენტთა ცხოვრების ხარისხს, ამცირებს რა წუხილისა და დეპრესიის სიხშირეს.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CHRONIC GASTRITIS IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPESIA

^{1,2}Solovyova G., ¹Alianova T., ²Kuryk O., ²Taran A.

¹National Medical Bogomolets University, Kyiv; ²Gastro center of the Clinic “Oberig”, Kyiv, Ukraine

Chronic epigastric pain and abdominal fullness are the most common causes of gastroenterological consultations. According to the American College of Gastroenterology (ACG) ~20% of the population has symptoms of dyspepsia globally [10].

Dyspepsia can have various causes, including organic pathology and functional dyspepsia (FD) [9]. Among all causes of dyspepsia, the most common one is FD. [7]. Ford A. et al. analyzed results of esophagogastroduodenoscopy in 5389 patients with dyspepsia and showed that in 82.0% cases there were no organic pathology of gastroduodenal area [6].

The Ministry of Health of Ukraine published statistical data for Ukrainian population, according to which the prevalence rate of FD is 30-40%. Experts expect the real level to be significantly higher as around 50% of patients do not visit specialists, and so could not be included in official statistics [2].

The association between FD and endoscopic findings has not been fully elucidated [12]. Postinfectious gastroenteritis is a risk factor for FD [14]. However, according to global Kyoto consensus *Helicobacter pylori* gastritis has been qualified as a cause of FD only in 1/14 cases [13]. According to the recent data the eradication of *H. pylori* is associated with decrease in dyspeptic symptoms intensity only in small part of patients.

Functional disorders were discovered to have multifactorial pathophysiological factors. That was reflected in new Rome IV definition, which was released in May 2016. They are: gastric

emptying, impaired gastric accommodation, gastric and duodenal hypersensitivity to distention, acid, and the other intraluminal stimuli, duodenal low-grade inflammation, mucosal permeability, and food antigens, environmental exposures, psychological factors, and *Helicobacter pylori* infection [4]. However, the peculiarities of *Helicobacter pylori*-associated gastritis are still unknown.

The relationship between FD and chronic gastritis (CG) has been being an objective of numerous studies, however it is still remains controversial (Table 1).

Aim of the study - to compare the morphological changes in biopsy specimens of gastroduodenal area such as inflammatory level, degrees of activity, atrophy grade, and metaplasia in patients with PDS and EPS.

Material and methods. This study was conducted as a cross-sectional study in adult subjects with functional dyspepsia to compare the pathohistological changes resulting from chronic gastritis in the biopsies of gastroduodenal area in patients with different types of FD. The study was conducted from 01 January 2018 till 31 December 2018, on the basis of Gastro center of the Clinic “Oberig” in Kyiv, Ukraine. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

To be eligible for this study, subjects had to meet all the inclusion criteria and non of the exclusion criteria.

Inclusion criteria:

Table 1. The relationship between FD and chronic gastritis

Authors, year	Study design	Subjects' characteristics	FD definition	Relationship between FD and CG
S J Veldhuyzen van Zanten, P M Sherman, 1994 [17]	A systematic overview of articles published in English between January 1983 and December 1992	96 original studies with at least 25 patients, case reports and reviews that examined the relation between <i>H. pylori</i> nonulcer dyspepsia	No gold standard for the diagnosis of nonulcer dyspepsia (FD) was used. The diagnosis of nonulcer dyspepsia is generally based on chronic gastrointestinal symptoms confined to the upper abdomen and for which no cause can be found.	No compelling evidence for a causal relation between <i>H. pylori</i> gastritis and nonulcer dyspepsia
N. J Talley et al., 1999 [15]	Multicentre randomised double blind placebo controlled trial	278 patients infected with <i>H. pylori</i> who had functional dyspepsia	Rome II criteria	About 50% of patients with functional dyspepsia have co-existent <i>Helicobacter pylori</i> gastritis
P. Malfertheiner et al., 2003 [8]	Randomised double blind controlled trial	800 patients with <i>H. pylori</i> who had functional dyspepsia	1996 Maastricht Conference	Chronic inflammation is a cause of symptoms in some patients with functional dyspepsia
A.A. Sheptulin, 2010 [3]	Systematic review, expert commentary		Rome I, II, and III criteria	The majority of FD patients have the signs of concomitant CG. Combination of specified diagnoses is most justified, which allows to estimate severity of morphological changes of mucosa of the stomach, to establish basic pathophysiological mechanisms of development of dyspeptic complaints, to determine optimal management approach.
Svintsitsky A. et al., 2014 [1]	Cross-sectional study	Total of 75 patients with FD (42 of which had postprandial distress syndrome, 33 – epigastric pain)	Rome III criteria	Chronic atrophic gastritis was diagnosed in 84% of patients with FD. The study didn't reveal statistically significant correlation between stage of gastritis, atrophic or metaplastic changes and clinical symptoms of functional dyspepsia.
Du Li-Jun et al., 2016 [5]	Systematic review included 25 RCTs published in English from 1988 to 2015	Total of 5555 patients with FD	Rome I, II, or III criteria	Most patients with <i>H. pylori</i> infection have asymptomatic gastritis, and experience variable clinical symptoms depending on bacteria, host, and environmental factors. abnormal gastric acid secretion cause by <i>H. pylori</i> leads mainly to dysmotility-like, dyspeptic symptoms
F. Tanaka et al., 2019 [16]	Cross-sectional study	456 subjects who underwent esophagogastroduodenoscopy during a medical health check-up (detection rate of FD was 5.5%)	Rome IV criteria	Gastric depressive erosions may be associated with dyspepsia. There were no significant differences in the other endoscopic findings, including gastric atrophy, intestinal metaplasia, enlarged fold, nodularity, and diffuse redness

1. Is a male or female ≥ 18 years of age.
2. Can understand the nature of the study and provides written informed consent to participate in the study.
3. Has a clinical diagnosis of functional dyspepsia according to Rome IV criteria either for postprandial distress syndrome (PDS) (bothersome postprandial fullness or early satiety severe enough to affect daily life or ability to finish a regular-size meal for 3 or more days per week in the past 3 months, with at least a 6-month history) or for epigastric pain syndrome (EPS) (bothersome epigastric pain or epigastric burning 1 or more days per week in the past 3 months, with at least a 6-month history).
4. Has a positive Helicobacter pylori test result.
5. Underwent the upper endoscopy with biopsies.
6. Has a normal ECG.

Exclusion criteria:

1. Has a history of peptic ulcer, gastric cancer, disease of esophagus, surgical intervention performed on digestive system or its parts.
2. Has a body mass index (IMB) $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ or known unintentional clinically significant weight loss (i.e., $\geq 7\%$) over past 6 month.

3. Has an evidence of organic, systemic, or metabolic disease that is likely to explain the symptoms on routine checkups (including a upper endoscopy).
4. Has any of the following red flag symptoms: onset in the age > 45 years, persistent vomiting, signs of bleeding, iron deficiency anemia, family history of upper gastrointestinal cancer, progressive dysphagia and/or odynophagia.
5. Has a known or possible drug and/or alcohol addiction.
6. Has relevant abnormalities on physical examination.

Number of subjects: This study included 33 subjects with PDS (21 women and 12 men) and 28 subjects with EPS (19 women and 9 men). The clinical anamnestic characteristics of patients under the study are shown in the Table 2.

Diagnosis of FD was set according to Rome IV criteria. All the patients underwent esophagogastroduodenoscopy with proximal jejunoscopy, chromoscopy, and the biopsies were obtained from the duodenum as well as stomach. For these procedures we used endoscopy system Olympus Evis Exera III with high-resolution functions, zoom up to $\times 115$, narrowband imaging (NBI), followed by a morphological study of biopsy samples.

Table 2. Clinical anamnestic characteristics of patients

Characteristics	Clinical group		p
	Postprandial distress syndrome (n=33)	Epigastric pain syndrome (n=28)	
Age, years*	35,1 \pm 3,3	33,4 \pm 3,9	0,074 *
Sex, female / male*	21/12	19/9	0,729 **
IMB, kg/m ² *	21,1 \pm 1,8	20,8 \pm 1,7	0,506 *
Duration of symptoms, months*	11,5 \pm 1,5	11,1 \pm 0,7	0,177 *

* - t-test; ** - χ^2 -test; no statistical significance of differences, $p > 0,05$

Table 3. Characteristics of morphological changes in gastric body, n (%)

Characteristics	Clinical group		p (χ^2)
	Postprandial distress syndrome (n=33)	Epigastric pain syndrome (n=28)	
Inflammatory level			
No inflammation, n (%)	21 (63,6)	17 (60,7)	$\chi^2 = 0,055$; df=1; p=0,815
I grade, n (%)	12 (36,4)	11 (39,3)	
II grade, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III grade, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Activity degree			
No, n (%)	30 (90,9)	25 (89,3)	$\chi^2 = 0,076$; df=1; p=0,782
I degree, n (%)	3 (9,1)	2 (10,7)	
II degree, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III degree, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Atrophy grade			
No atrophy, n (%)	30 (90,9)	25 (89,3)	$\chi^2 = 0,04$; df=1; p=0,848
I grade, n (%)	3 (9,1)	2 (10,7)	
II grade, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III grade, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Metaplasia			
No metaplasia, n (%)	33 (100%)	28 (100%)	p=1,00
Complete intestinal metaplasia, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Incomplete intestinal metaplasia, n (%)	0 (0)	0 (0)	

P (χ^2) - χ^2 -test (Yates corrected in case $n < 5$); df - degrees of freedom

Biopsy specimens were taken from stomach as per the Houston-updated gastric biopsy sampling protocol for the next histological examination [11].

After staining in 10% of the neutral formalin solution of the samples from each zone, the material was placed in the histoprocessor of the carousel type STP-120. To fill the paraffin blocks, the EC-350 station was used. We used the HM-340E rotary microtubule, Stainer HMS-740 was used for the dyeing of histological preparations (all from Carl Zeiss Mitsromiming GmbH, Hamburg, Germany). The preparations were stained with hematoxylin-eosin and gentian violet. Axioskop 40 microscope with Axio Cam MRc5 (Carl Zeiss, Hamburg, Germany) was used. To measure gastritis grade we used Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) and Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment (OLGIM) staging systems. Analysis was performed by pathologist who was blinded to the clinical diagnosis of the patients. We compare the degree of inflammation, the activity of gastritis, the presence and degree of atrophy, metaplasia and dysplasia in patients with different types of FD.

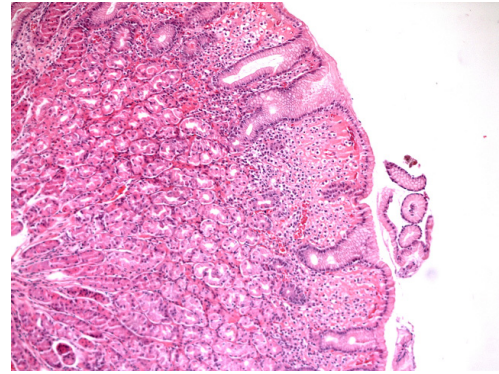
Helicobacter pylori infection was diagnosed via rapid one-step immunochromatographic assay for detection of monoclonal Helicobacter pylori antigen in stool samples or in PCR for Helicobacter pylori DNA or due to histological method.

Statistic processing of data was conducted according to the generally accepted standards using the statistical program Statistica 6.

Results and their discussion. According to the analysis there were no differences in age, sex, IMB, and duration of symptoms between two study groups.

The morphological changes were measured separately for gastric body and antrum.

The characteristics of morphological changes in gastric body for PDS and EPS patients are shown in the Table 3.



Pic.1. Mucus of the gastric body. We observe a low inflammatory level, a low atrophy grade. Stained with hematoxylin-eosin. $\times 100$ magnification

The inflammation in gastric body was registered in 12 (46,4%) patients with PDS and 11 (39,3%) patients with EPS. In both groups the maximum level of inflammation was I. We did not observe inflammatory signs of gastric body biopsies in other cases. No statistical significance of differences in inflammatory levels of gastric body has become evident for study groups.

In most cases there was no active gastritis in the gastric body. The I grade of activity was registered in 3 (9,1%) cases in group of patients with PDS, and in 2 (10,7%) cases in

Table 4. Characteristics of morphological changes in antrum, n (%)

Characteristics	Clinical group		p
	Postprandial distress syndrome (n=33)	Epigastric pain syndrome (n=28)	
Inflammatory level			
No inflammation, n (%)	0 (0)	0 (0)	$\chi^2=0,02$; df=1; p=0,660
I grade, n (%)	32 (97,0)	24 (85,8)	
II grade, n (%)	1 (3,0)	4 (14,2)	
III grade, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Activity degree			
No, n (%)	17 (51,5)	10 (35,7)	$\chi^2=1,53$; df=1; p=0,216
I degree, n (%)	16 (48,5)	18 (64,3)	
II degree, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III degree, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Atrophy grade			
No atrophy, n (%)	5 (15,1)	16 (57,1)	$\chi^2=12,2$; df=2; p=0,002 *
I grade, n (%)	27 (81,2)	12 (42,9)	
II grade, n (%)	1 (3,7)	0 (0)	
III grade, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Metaplasia			
No metaplasia, n (%)	25 (75,7)	23 (82,1)	$\chi^2=0,410$; df=2; p=0,815
Complete intestinal metaplasia, n (%)	6 (18,2)	4 (14,3)	
Incomplete intestinal metaplasia, n (%)	2 (6,1)	1 (3,6)	

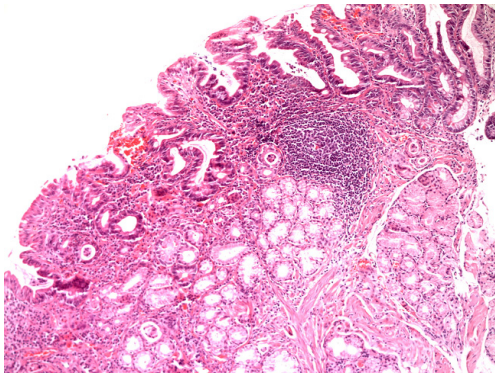
P (χ^2) - χ^2 -test (Yates corrected in case n<5); df - degrees of freedom; * - p<0,05

group of patients with EPS. Grade I active gastritis in gastric body was more frequent in the group of EPS, however no statistical significance was found.

Grade I of atrophy was observed in 3 patients with PDS (9,1%) and 2 patients with EPS (7,1%). No statistical significance of differences in atrophy in the gastric body was shown for study groups.

No metaplasia in gastric body was found in the study.

The characteristics of morphological changes in antrum for PDS and EPS patients are shown in Table 4.



Pic. 2. Chronic atrophic antral gastritis with moderate degree of atrophy, with the presence of a small lymphoid follicle in the stroma and moderate inflammation. Stained with hematoxylin-eosin. ×100 magnification

The inflammation in antrum was registered in all cases as a result of *Helicobacter pylori*- associated gastritis. In both groups the maximum level of inflammation was II. No statistical significance of differences in inflammatory levels in the antrum that was shown for study groups.

The I degree of activity was registered in 16 (48,5%) cases in group of patients with PDS, and in 18 (64,3%) cases in group of patients with EPS. In other cases there was no active gastritis in the antrum. Grade I active gastritis in the antrum was more frequent in the group of EPS, comparing with the group of PDS. There was no significant difference for both groups.

Atrophic changes were observed in the antrum in most patients – 27 (81,2%) in the group with PDS and 12 (42,9%) in the group with EPS. There was 1 case of grade II atrophy detected in the group of patients with PDS. Light and moderate atrophic changes were significantly more frequent in the group of PDS, comparing with the group of EPS.

Complete intestinal metaplasia was registered in 5 cases (15,2%) in group of patients with PDS, and in 4 cases (14,3%) in group of patients with EPS. In both groups there were single cases of incomplete intestinal metaplasia. No statistical significance of differences was shown for study groups.

Conclusions. While chronic gastritis is usually asymptomatic, the possibility of coexisting functional dyspepsia should be taken into account if Rome IV criteria are applicable.

There are significant differences in morphological peculiarities of *H. pylori*-associated chronic gastritis in patients with postprandial distress syndrome and epigastric pain syndrome:

1. In case of postprandial distress syndrome, the grade of atrophy in the antrum is significantly higher, comparing with the last in epigastric pain syndrome.

2. For epigastric pain syndrome is commonly related to the increase of activity of *H. pylori*-associated chronic gastritis in both antrum and gastric body.

REFERENCES

1. Свінціцький А. С. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка при різних варіантах функціональної диспепсії / А. С. Свінціцький, І. В. Корендович, О. Г. Курик, Г. А. Соловейова // Морфологія. - 2014. - Т. 8, № 2. - С.50-55.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги – Диспепсія (підготовлений робочою групою під керівництвом голови – директора Департаменту лікувально-профілактичної допомоги МОЗ України Хобзей М.К., затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012 № 600).
3. Шептулин, А. А. Хронический гастрит и функциональная диспепсия: есть ли выход из тупика? // Росс. журнал гастроэнтер., гепатол., колопроктол 2010; 2: 84-8.
4. Drossman, Douglas A., and William L. Hasler. Rome IV—functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. // Gastroenterology 2016; 150(6): 1257-1261.
5. Du, Li-Jun et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis // World Journal of Gastroenterology 2016; 22(12): 3486-95.
6. Ford, Alexander C., et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis // Clinical Gastroenterology and Hepatology 2010; 8(10): 830-837.
7. Kinoshita, Yoshikazu, Tsutomu Chiba, and FUTURE Study Group. Characteristics of Japanese patients with chronic gastritis and comparison with functional dyspepsia defined by ROME III criteria: based on the large-scale survey, FUTURE study. // Internal Medicine 2011; 50(20): 2269-2276.
8. Malfertheiner, P., et al. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia.//Alimentary pharmacology & therapeutics 2003; 18(6): 615-625.
9. Manappallil, Robin George, and Thomas Alexander. Clinical and endoscopic evaluation of dyspeptic patients attending a tertiary care hospital in South India: A prospective study.//Asian Journal of Medical Sciences 2016; 8(1): 58-63.
10. Moayyedi, Paul M., et al. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. // The American journal of gastroenterology 2017; 112(7): 988.
11. Pimentel-Nunes, Pedro, et al. «Endoscopic submucosal dissection: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline.//Endoscopy 2015; 47(9): 829-854.
12. Schmulson, Max J., Douglas A. Drossman. What is new in Rome IV.//Journal of neurogastroenterology and motility 2017; 23(2): 151.
13. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ on behalf of faculty members of Kyoto Global Consensus Conference, et al Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut 2015;64:1353-1367.
14. Talley, Nicholas J. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy // Gut and Liver 2017; 11(3): 349.
15. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, et al.: Eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow-up. The Optimal Regimen Cures Helicobacter Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group // BMJ 1999; 318:833–837.
16. Tanaka, Fumio, et al. Association between Functional Dyspepsia and Gastric Depressive Erosions in Japanese Subjects // Internal Medicine 2019: 1325-18.
17. Veldhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM. Helicobacter pylori infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia: a systematic overview // CMAJ. 1994; 150:177-85.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CHRONIC GASTRITIS IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA

^{1,2}Solovyova G., ¹Alianova T., ²Kuryk O., ²Taran A.

¹National Medical Bogomolets University, Kyiv; ²Gastro center of the Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

Functional dyspepsia (FD) is the most common cause of chronic epigastric pain and abdominal fullness. Helicobacter pylori-associated gastritis is one of the pathophysiological factors of FD, however the peculiarities of it are still unknown.

Aim of the study - to compare the morphological changes in biopsy specimens of gastroduodenal area in patients with different types of functional dyspepsia.

This study was conducted as a cross-sectional study in adult subjects with FD. Biopsy specimens were taken from the stomach as per the Houston-updated gastric biopsy sampling protocol. To measure gastritis grade we used OLGA and OLGIM staging systems. Analysis was performed by pathologist who was blinded to the clinical diagnosis of the patients. We compare the degree of inflammation, activity of gastritis, presence and degree of atrophy, metaplasia and dysplasia in patients with different types of FD.

This study included 33 subjects with postprandial distress syndrome (PDS) and 28 subjects with epigastric pain syndrome (EPS) according to Rome IV criteria. The level of gastric body and antral inflammation, activity degree, and metaplasia were detected at the same frequency in both groups ($p>0.05$). The grade of antral atrophy was significantly higher in patients with PDS ($p=0.002$) with no difference in the gastric body.

Keywords: functional dyspepsia, postprandial distress syndrome, epigastric pain syndrome, gastritis, inflammation, atrophy, metaplasia, dysplasia.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

^{1,2}Соловьева Г.А., ¹Альянова Т.С., ²Курик Е.Г., ²Таран А.И.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; ²Гастроцентр клиники «Обериг», Киев, Украина

Функциональная диспепсия (ФД) является наиболее распространенной причиной хронической эпигастральной боли и абдоминального переполнения. Среди других причин ФД выделяют также Helicobacter pylori-ассоциированный гастрит, однако его особенности по сей день малоизучены.

Цель исследования - сравнить морфологические изменения в биоптатах гастродуоденальной зоны у пациентов с разными типами функциональной диспепсии. Это – кросс-секционное исследование, в которое были включены взрослые пациенты с ФД. Забор биоптатов желудка проводили

согласно Хьюстонского протокола. Для оценки гастрита использовали визуально-аналоговую шкалу OLGA и OLGIM. Оценка проводилась гистологом, который не знал диагноза пациента. Для пациентов с разными видами ФД оценивались степень воспаления, активность гастрита, наличие и степень атрофии, метаплазии и дисплазии.

В исследование были включены 33 пациента с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС) и 28 – с эпигастральным болевым синдромом (ЭБС). Диагноз выставлялся на основании критериев Римского Консенсуса IV. Разницы в степени воспаления, активности гастрита, метаплазии в теле и антральном отделе желудка в группах сравнения не продемонстрировано ($p>0.05$). Степень атрофии в антральном отделе была статистически достоверно выше в группе пациентов с ПДС ($p=0.002$) и не отличалась в теле желудка.

რეზიუმე

ქრონიკული გასტრიტის მორფოლოგიური თავისებურებები პაციენტებში ფუნქციური დისპეფსიით

^{1,2}გ.სოლოვოვა, ¹ტ.ალიანოვა, ²ო.კურიკი, ²ა.ტარანი

¹ა. ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი; ²სამედიცინო ცენტრი "უნივერსალური კლინიკა «ობერიგ», კიევი, უკრაინა

ფუნქციური დისპეფსია ქრონიკული ეპიგასტრიული ტკივილისა და მუცელში სიმძიმის გამომწვევი ყველაზე ხშირი მიზეზია. ფუნქციური დისპეფსიის სხვა მიზეზებთან ერთად, გამოკვლევენ Helicobacter pylori-თან ასოცირებულ გასტრიტს, რომლის მიმდინარეობის თავისებურებები ნაკლებადაა შესწავლილი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გასტროლოგიური დიაგნოზის ბიოპტატების მორფოლოგიური ცვლილებების შედარება სხვადასხვა ტიპის ფუნქციური დისპეფსიის მქონე პაციენტებში. ჩატარებულა ფუნქციური დისპეფსიით მოზრდილი პაციენტების ქრონოსექციური კვლევა. ბიოპტატები კუჭიდან მიიღებოდა პიუსტონის პროტოკოლის მიხედვით. გასტრიტის შეფასებისათვის გამოიყენებულა იყო OLGA- და OLGIM-ის ვიზუალურ-ანალოგიური სკალა. შეფასება ხდებოდა პისტოლოგის მიერ ერთმაგი ბრმა მეთოდით, მან არ იცოდა პაციენტების კლინიკური დიაგნოზი. ფუნქციური დისპეფსიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტებში შედარებული იყო ანთების ხარისხი, გასტრიტის აქტივობა, ატროფიის, მეტაპლაზიისა და დისპლაზიის არსებობა და ხარისხი. კვლევაში ჩართული იყო 33 პაციენტი პოსტპრანდიული დისტრეს-სინდრომით და 28 პაციენტი ეპიგასტრიული ტკივილის სინდრომით. დიაგნოზის დაგენა განხორციელდა რომის IV კონსენსუსის კრიტერიუმების საფუძველზე. ჯგუფებს შორის განსხვავება ანთების ხარისხს, გასტრიტის აქტივობას, მეტაპლაზიაში კუჭის სხეულსა და ანტრუმის მიდამოში არ გამოვლინდა ($p>0.05$).

ატროფიის ხარისხი ანტრუმის არეში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მომატებული იყო პოსტპრანდიული დისტრეს-სინდრომით პაციენტებში ($p=0.002$); კუჭის სხეულზე ეს მაჩვენებელი არ განსხვავდება.

ИНТЕГРАТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНО ОСЛОЖНЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

¹Дарий В.И., ²Мищенко Т.С., ³Сериков К.В.

¹Запорожский государственный медицинский университет; ²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина;
³Государственное учреждение “Запорожская медицинская академия последипломного образования
Министерства Здравоохранения Украины”, Украина

В настоящее время, в мире ежегодно случается около 17 млн. мозговых инсультов (МИ). Однако в разных странах показатели заболеваемости МИ существенно отличаются. Так, в странах с высоким уровнем доходов за последние десятилетия заболеваемость МИ снизилась почти на 40 %, а в странах с низким и средним уровнем доходов возросла в 2 раза. В Украине заболеваемость МИ за последние 10 лет существенно не изменилась и находится в пределах 260,0-290,0 случаев на 100 тыс. населения в различные годы [1].

Вследствие МИ ежегодно на планете умирает 6,7 млн. больных. При этом треть умирает в течение последующего года (4,4 млн. смертей), треть утрачивает работоспособность и только треть больных полностью восстанавливается. Прогнозы экспертов Всемирной организации здравоохранения неутешительны. Если ситуация кардинально не изменится, то в 2030 году уже будет 23 млн. больных МИ, а умрут – 7,8 млн. жителей планеты. К этому времени в мире будет насчитываться 77 млн., которые перенесли МИ [7].

Одним из частых проявлений МИ являются интрацеребральные осложнения, возникающие в остром периоде МИ и характеризующиеся смещением и деформацией мозговых структур, вторичными стволочными кровоизлияниями, выраженным перифокальным отеком, церебральным вазоспазмом, острым гидроцефальным синдромом, вторичным стволочным синдромом, а также вторичной геморрагической трансформацией.

Интрацеребральноосложненный мозговой инсульт является особой формой МИ, при котором запускаются системные группы осложнений, что требует проведения непрерывного интегративного мониторинга [8].

В настоящее время, с целью прогнозирования результатов лечения больных с ишемическим мозговым инсультом (ИМИ) используются нейрофизиологические маркеры, которые принято подразделять на физиологические, визуализационные и электрофизиологические [2]. К физиологическим маркерам ИМИ относятся температура тела, артериальное давление (АД), показатели центральной и периферической гемодинамики и другие физиологические параметры организма пациента [2,9,10].

Так, в исследовании 113 пациентов с ИМИ, которые поступили в стационар в течение первых 24 часов после появления симптомов, установлено, что пожилой возраст, гипертония в анамнезе, высокая температура тела и систолическое АД являются плохими прогностическими факторами результатов лечения. При этом было определено, что систолическое АД при поступлении в стационар является единственным клиническим предиктором неблагоприятного результата у больных ИМИ [9].

При прогнозировании результатов терапии в исследовании 177 больных с ИМИ, определяли АД в течение 24 часов от момента поступления в стационар (24-hour blood pressure monitoring – 24Н ВРМ). На 7-е сутки пациентов оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale – mRS) и в дальнейшем наблюдали в течение 5 лет (5-летняя летальность составила 2,07±1,48). Установлено,

что высокие значения систолического АД, регистрируемые с помощью 24Н ВРМ в первые сутки ИМИ, связаны с неблагоприятным краткосрочным функциональным состоянием по mRS и долговременной смертностью у пожилых пациентов. При этом определено, что возраст и систолическое АД >160 мм рт.ст. ассоциируются с высокой летальностью [10].

В исследовании 482 пациентов в остром периоде ИМИ определена зависимость между показателем соотношения пиковой скорости раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (V_E/V_A) и степенью инвалидизации по mRS через три месяца при атеротромботическом ИМИ, лакунарном ИМИ и гемодинамическом ИМИ. При этом установлено, что в остром периоде ИМИ прогностически неблагоприятными факторами регресса неврологической симптоматики являются сниженные показатели фракции выброса, ударного объема сердца, минутного объема крови и сердечного индекса [3].

Цель исследования – определить динамику интегративного мониторинга и предикторы неблагоприятного результата у критических больных с интрацеребральноосложненным ишемическим мозговым инсультом во время проведения интенсивной терапии.

Материал и методы. Проведено проспективно-ретроспективное исследование 52 больных интрацеребральноосложненным ишемическим мозговым инсультом (ИОИМИ), средний возраст 70,0±0,9 лет, которые находились на лечении в отделении анестезиологии с палатами интенсивной терапии (ИТ) коммунального учреждения “Запорожская городская многопрофильная клиническая больница № 9” (КУ “ЗГМКБ № 9”). Мужчин было 24 (46,2%), средний возраст 68,3±1,3 лет; женщин – 28 (53,8%), средний возраст 71,4±1,1 лет. Все пациенты разделены на 2 группы: I группа представлена 31 пациентами с ИОИМИ (средний возраст 70,4±1,6 лет), которые завершили лечение в условиях КУ “ЗГМКБ № 9”. Мужчин было 14 (45,2%), средний возраст 68,1±2,9 лет; женщин – 17 (54,8%), средний возраст 72,3±1,7 лет. II группа сформирована из 21 больного, умершего от ИОИМИ (средний возраст 70,8±2,0 лет). Мужчин было 10 (47,6%), средний возраст 67,3±2,8 лет; женщин – 11 (52,4%), средний возраст 74,0±2,7 лет.

Диагноз устанавливался в соответствии с существующими критериями клиничко-неврологического обследования и методов нейровизуализации [4,11].

Тяжесть ИМИ определяли исходя из выраженности неврологической симптоматики по шкале тяжести инсульта национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) [4,11].

Всем критическим больным с ИОИМИ осуществлялся интегративный мониторинг церебральных показателей, системной гемодинамики, кислородно-транспортного статуса и осмолярности плазмы во время оказания комплексной ИТ.

Комплекс интенсивной терапии, проводился согласно приказу Министерства Здравоохранения Украины от 03.08.2012 г. № 602. Унифицированный клинический про-

токол медицинской помощи “Ишемический инсульт (экстренная, первичная, вторичная [специализированная] медицинская помощь, медицинская реабилитация)” [4] с учетом рекомендаций Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (American Heart Association/American Stroke Association – АНА/АША) 2018 г. [11].

Основные составляющие комплекса ИТ: 1) контроль витальных функций; 2) обеспечение адекватного газообмена; 3) динамическое наблюдение неврологом и консультирование смежными специалистами; 4) дифференцирование подтипа ИМИ; 5) инфузионная терапия; 6) коррекция гемодинамики; 7) нейропротекция; 8) антиагрегантная терапия; 9) антикоагулянтная терапия; 10) коррекция гипертермии; 11) антибактериальная терапия; 12) поддержание нормогликемии; 13) Профилактика или терапия отека головного мозга; 14) зондовое энтеральное питание (по показаниям).

Динамику церебральных показателей оценивали по изменениям церебрального перфузионного давления (ЦПД) и внутричерепного давления (ВЧД) по формуле 1 [5]:

$$\text{ЦПД} = \text{САД} - \text{ВЧД}, \text{ мм рт.ст. (1)}$$

где САД – среднее артериальное давление, мм рт.ст.; ВЧД – внутричерепное давление, мм рт.ст.; которое косвенно составляет:

- 15 мм рт.ст. при сознании по шкале ком Глазго (ШКГ) 15-13 баллов;
- 20 мм рт.ст. при уровне сознания по ШКГ 12-11 баллов;
- 25 мм рт.ст. при уровне сознания по ШКГ 10-9 баллов;
- 30 мм рт.ст. при уровне сознания по ШКГ ≤ 8 баллов.

Для оценки системной гемодинамики и насыщения кислородом артериальной крови (SaO_2) использовались мониторы “ЮМ-300” (“ЮТАС”, Украина), “Biomed” (“БИОМЕД”, Украина), “Leon-3” (“Heinen Lowenstein”, Germany).

По соотношению диастолического артериального давления (АДдиаст.) к систолическому артериальному давлению (АДсист.) определяли взаимодействие сил общего потока крови [5,6].

Если соотношение диастолического артериального давления к систолическому артериальному давлению (АДдиаст./АДсист.) находилось в границах (0,636-0,599), то имела место гемодинамическая стабилизация (ГС), которая определялась по формуле 2 [5,6]:

$$\text{ГС} = \text{АДдиаст./АДсист. (2)}$$

При соотношении АДдиаст./АДсист. $>0,636$, имела место диастолическая дестабилизация (ДД), которая определялась по формуле 3 [5,6]:

$$\text{ДД} = ((\text{АДдиаст./АДсист.} - 0,636) / (\text{АДдиаст./АДсист.})) \times 100\% \quad (3)$$

При соотношении АДдиаст./АДсист. $<0,599$ отмечалась систолическая дестабилизация (СД), которая определялась по формуле 4 [5,6]:

$$\text{СД} = ((0,599 - \text{АДдиаст./АДсист.}) / (\text{АДдиаст./АДсист.})) \times 100\% \quad (4)$$

Мониторинг кислородно-транспортного статуса осуществляли согласно динамическим изменениям индекса доставки кислорода (IDO_2) по формуле 5 [12]:

$$\text{IDO}_2 = \text{CaO}_2 \times \text{CI}, \text{ мл} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2} \quad (5)$$

где CaO_2 – содержание кислорода в артериальной крови, $\text{мл} \times \text{л}^{-1}$; CI – сердечный индекс, $\text{л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$.

Определяли концентрацию гемоглобина в общем анализе крови ($\text{г} \times \text{л}^{-1}$), а также концентрацию глюкозы ($\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$), мочевины ($\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$), калия ($\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$) и натрия ($\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$) в биохимическом анализе крови.

Осмолярность плазмы (Осм.) определяли по формуле 6 [5]:
 $\text{Осм.} = 2 \times (\text{K}^+ + \text{Na}^+) + \text{Глюкоза} + \text{Мочевина}, \text{ ммоль} \times \text{л}^{-1}$ (6)
где K^+ – концентрация калия плазмы крови, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$;
 Na^+ – концентрация натрия плазмы крови, $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов описательной статистики, с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007. Достоверность значений оценивали согласно t-критерию Стьюдента для $n=31$ (группа 1) и $n=21$ (группа 2).

Полученные результаты считали значимыми при уровне достоверности $p \leq 0,05$ ($t \geq 2,0423$) для группы 1 и $p \leq 0,05$ ($t \geq 2,0796$) для группы 2.

Результаты и их обсуждение. Изменения церебральных показателей и показателей осмолярности плазмы, у больных с ИОИМИ, представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что у больных с ИОИМИ, при поступлении их в стационар, уровень нарушения сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) характеризовался как сопор. Однако на 3 и 4 сутки пребывания в отделении анестезиологии с палатами ИТ, на фоне проведения комплексной ИТ, выраженность “мозговой” симптоматики уменьшилась на 10%; на 5 и 6 сутки, в среднем, на 11%; а в неврологическом отделении - на 14%.

Внутричерепная гипертензия имела тенденцию к уменьшению, начиная с третьих по пятые сутки от начала заболевания, в среднем, на 15% и в дальнейшем в отделении неврологии - на 20%.

Выраженность неврологической симптоматики согласно шкале тяжести инсульта национального института здоровья (NIHSS) на всех этапах исследования соответствовала тяжелому ИМИ. При этом, на фоне проведения ИТ, начиная с 4 суток от начала заболевания, отмечалось снижение неврологического дефицита на 10%, на 5 и 6 сутки, в среднем, на 13%, а в отделении неврологии - на 14%.

Значения осмолярности плазмы крови незначительно превышали верхние границы нормальных параметров, не характеризуясь при этом статистически значимой динамикой изменений.

Изменения показателей гемодинамики и кислородно-транспортного статуса у больных ИОИМИ, представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у больных ИОИМИ нормализация значений систолического артериального давления (АДсист.) окончательно происходила только в отделении неврологии, что характеризовалось уменьшением данных параметров в среднем на 10%.

При поступлении больных ИОИМИ в стационар имела место выраженная систолическая дестабилизация ($\text{СД}=6 \pm 3$), которая практически устранялась на 6 сутки от начала заболевания ($\text{СД}=1 \pm 1$) и характеризовалась тенденцией к дальнейшему развитию в отделении неврологии ($\text{СД}=2 \pm 1$).

Гемодинамическая стабилизация носила периодический характер, однако благодаря комплексу ИТ, достигнуть ее удавалось уже на 2 ($\text{ГС}=0,609 \pm 0,010$), 4 ($\text{ГС}=0,601 \pm 0,007$) и 5 ($\text{ГС}=0,601 \pm 0,007$) сутки от начала заболевания.

Значения индекса доставки кислорода (IDO_2) при поступлении больных ИОИМИ в стационар находились в границах нормальных параметров. Однако в дальнейшем отмечалось усугубление системной гипоксемии со 2 суток на 25%, а также на 6 сутки пребывания больных в отделении анестезиологии с палатами ИТ и в отделении неврологии, в среднем, на 19% в сравнении с исходными значениями.

Таблица 1. Изменения церебральных показателей и показателей осмолярности плазмы, у больных ИОИМИ (M±m)

Показатель, единицы измерения	Отделение анестезиологии с палатами ИТ						Отделение неврологии
	Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3	Сутки 4	Сутки 5	Сутки 6	
Церебральный мониторинг							
ШКГ, баллы	12,3±0,4	12,7±0,4	13,6±0,3*	13,6±0,3*	13,8±0,3*	14,0±0,3*	14,3±0,2*
ВЧД, мм рт.ст.	18,9±0,9	18,1±0,8	16,1±0,5*	16,3±0,5*	15,5±0,7*	16,0±0,5*	15,2±0,2*
ЦПД, мм рт.ст.	97±4	93±4	93±2	95±4	93±4	93±2	90±3
NIHSS, баллы	16,8±0,3	16,4±0,4	16,5±0,4	15,2±0,5*	14,7±0,5*	14,5±0,6*	14,4±0,6*
Мониторинг показателей осмолярности плазмы							
Глюкоза, ммоль×л ⁻¹	7,8±0,7	7,6±0,4	7,1±0,5	6,8±0,4	7,3±0,4	7,4±0,5	7,1±0,4
Мочевина, ммоль×л ⁻¹	8,0±0,8	8,6±0,7	8,7±0,7	8,9±0,7	9,5±0,8	9,7±0,8	9,1±0,8
K ⁺ , ммоль×л ⁻¹	4,02±0,10	4,05±0,10	3,98±0,10	3,95±0,11	3,96±0,09	3,87±0,15	3,92±0,13
Na ⁺ , ммоль×л ⁻¹	137,7±0,8	139,2±0,9	138,8±0,8	140,4±0,9*	141,0±0,8*	140,0±0,9	140,1±0,9
Осм., ммоль×л ⁻¹	299,1±1,8	302,6±2,1	301,3±1,9	304,4±2,2	306,6±2,2*	304,9±2,3	304,3±2,3

примечание: *-p<0,05 в сравнении с исходными значениями

Таблица 2. Изменения показателей гемодинамики и кислородно-транспортного статуса у больных ИОИМИ (M±m)

Показатель, единицы измерения	Отделение анестезиологии с палатами ИТ						Отделение неврологии
	Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3	Сутки 4	Сутки 5	Сутки 6	
Мониторинг системной гемодинамики							
СД, %	6±3	-	3±1	-	-	1±1	2±1
ГС	-	0,609±0,010	-	0,601±0,007	0,601±0,007	-	-
ДД, %	-	-	-	-	-	-	-
АДсист., мм рт.ст.	162±6	150±5	152±4	152±5	148±5	149±4	145±4*
АДдиаст., мм рт.ст.	93±3	91±2	88±2	91±3	89±3	88±2	85±2
Мониторинг кислородно-транспортного статуса							
SaO ₂ , %	95,5±0,6	95,7±0,5	95,8±0,6	95,7±0,5	96,1±0,6	96,0±0,6	96,3±0,4
CI, л×мин ⁻¹ ×м ⁻²	3,0±0,2	2,3±0,1*	2,6±0,1	2,5±0,2	2,6±0,1	2,6±0,1	2,6±0,1
IDO ₂ , мл×мин ⁻¹ ×м ⁻²	556±40	415±20*	470±26	454±32	462±27	453±24*	452±23*

примечание: *-p<0,05 в сравнении с исходными значениями

Снижение насосной функции сердца отмечалось на 2 сутки от начала заболевания и характеризовалось уменьшением сердечного индекса (CI) на 23% от исходных значений. Однако в дальнейшем, благодаря проводимому комплексу ИТ, CI стабилизировал свои параметры на нижней границе

нормальных характеристик на дальнейших этапах исследования.

Изменения церебральных показателей и показателей осмолярности плазмы у больных, умерших от ИОИМИ, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Изменения церебральных показателей и показателей осмолярности плазмы, у больных, умерших от ИОИМИ (M±m)

Показатель, единицы измерения	Отделение анестезиологии с палатами ИТ						Exitus letalis
	Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3	Сутки 4	Сутки 5	Сутки 6	
Церебральный мониторинг							
ШКГ, баллы	11,6±0,4	11,2±0,5	10,5±0,5	10,1±0,5*	10,0±0,5*	9,2±0,5*	6,9±0,4*
ВЧД, мм рт.ст.	19,8±0,9	21,0±1,2	21,9±1,2	23,1±1,2*	23,3±1,3*	25,0±1,1*	29,3±0,7
ЦПД, мм рт.ст.	96±6	87±6	83±5	79±3*	71±4*	60±3*	47±2*
NIHSS, баллы	15,0±0,5	15,5±0,6	14,9±0,7	15,2±0,7	15,9±0,8	16,5±0,9	19,7±0,8*
Мониторинг показателей осмолярности плазмы							
Глюкоза, ммоль×л ⁻¹	11,5±1,3	12,1±1,4	10,9±0,9	11,4±0,9	11,8±0,9	11,5±1,0	12,4±0,9
Мочевина, ммоль×л ⁻¹	9,6±1,3	10,3±1,2	11,6±1,3	12,6±1,3	13,1±1,4	14,4±1,5*	15,9±2,0*
K ⁺ , ммоль×л ⁻¹	3,69±0,14	3,87±0,14	3,92±0,14	3,91±0,11	3,84±0,12	4,06±0,15	4,21±0,20*
Na ⁺ , ммоль×л ⁻¹	137,3±0,7	138,0±0,7	138,8±0,8	141±1,0*	142,6±1,4*	145,2±1,7*	144,0±1,8*
Осм., ммоль×л ⁻¹	303,1±2,1	306,2±2,0	308,0±2,1	313,8±2,9*	317,8±3,9*	324,4±4,7*	324,8±5,3*

примечание: *-p<0,05 в сравнении с исходными значениями

Таблица 4. Изменения показателей гемодинамики и кислородно-транспортного статуса у больных, умерших от ИОИМИ (M±m)

Показатель, единицы измерения	Отделение анестезиологии с палатами ИТ						Exitus letalis
	Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3	Сутки 4	Сутки 5	Сутки 6	
Мониторинг системной гемодинамики							
СД, %	6±2	6±2	4±3	-	-	-	-
ГС	-	-	-	0,615±0,008	0,610±0,015	-	-
ДД, %	-	-	-	-	-	5±3	23±2*
АДсист., мм рт.ст.	163±9	153±8	146±7	137±4*	129±5*	108±3*	86±3*
АДдиаст., мм рт.ст.	92±5	86±4	84±4	84±3	78±3*	74±3*	71±2*
Мониторинг кислородно-транспортного статуса							
SaO ₂ , %	92,6±1,5	93,3±0,9	94,6±0,9	94,5±1,0	92,8±0,8	91,2±0,9	88,4±1,3*
CI, л×мин ⁻¹ ×м ⁻²	2,9±0,2	3,2±0,2	3,0±0,2	2,7±0,2	3,1±0,2	2,6±0,3	1,8±0,2*
IDO ₂ , мл×мин ⁻¹ ×м ⁻²	531±45	548±43	516±48	465±42	445±47	439±54	284±31*

примечание: *-p<0,05 в сравнении с исходными значениями

Как видно из таблицы 3, у больных умерших от ИОИМИ уровень нарушения сознания по ШКГ при поступлении в стационар характеризовался как сопор. При этом на 4 и 5 сутки пребывания больных в стационаре отмечалось дальнейшее нарушение сознания по ШКГ, в среднем, на 10%, на 6 сутки - на 21% и накануне смертельного исхода (exitus letalis – EL) на 41%, соответствуя коме.

Одновременно отмечалось усугубление мозгового кровотока за счет повышения ВЧД и уменьшения ЦПД. Так ВЧД имело статистически значимую тенденцию к повышению на 4 и 5 сутки от начала заболевания, в среднем, на 15%, на 6 сутки - на 21% и накануне EL – на 32%. В свою очередь, статистически значимое снижение ЦПД отмечалось с 4 суток от начала заболевания на 18%, на 5 сутки – на 26%, на 6 сутки – на 38% и накануне EL – практически на 51%.

Выраженность неврологической симптоматики, согласно шкале NIHSS, на всех этапах исследования соответствовала ИМИ тяжелой степени. При этом отмечалось статистически

значимое нарастание неврологического дефицита накануне EL – на 24% в сравнении с исходными значениями.

Мониторинг показателей осмолярности плазмы показал наличие стрессовой гликемии. Увеличение концентрации мочевины на 33% в сравнении с исходными значениями отмечалось на 6 сутки от госпитализации больных, а накануне EL – на 40%. Увеличение концентрации натрия (Na⁺) и калия (K⁺) отмечалось с 4 суток от начала заболевания и до EL, оказывая влияние на развитие гиперосмолярного статуса. Осмолярность плазмы крови (Осм.) имела тенденцию к увеличению на всех этапах исследования, статистически повышаясь с 4 суток от начала заболевания на 3%, на 5 сутки – на 5%, на 6 сутки – на 6% и накануне EL – на 7%.

Изменения показателей гемодинамики и кислородно-транспортного статуса у больных, умерших от ИОИМИ, представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, у больных умерших от ИОИМИ, параметры системной гемодинамики имели тенденцию к выраженной гипотензии.

Так, начиная с 4 суток от поступления больных в стационар, отмечалось уменьшение АД сист. на 16%, на 5 сутки – на 21%, на 6 сутки – на 34% и накануне ЕЛ – на 47%.

Диастолическое артериальное давление (АД диаст.) хотя и имело тенденцию к снижению, начиная с 5 суток от начала заболевания на 15%, на 6 сутки – на 20%, и накануне ЕЛ – на 23% в сравнении с исходными значениями, вследствие уменьшения насосной функции сердца превышало значения нормы.

На снижение насосной функции сердца указывает также “шоковый” СИ, который накануне ЕЛ был снижен на 38% в сравнении с исходными значениями.

В течение первых 3 суток от начала госпитализации больных в стационар, имела место систолическая дестабилизация (СД), которая характеризовалась компенсаторным системным вазоспазмом. В дальнейшем, систолическая дестабилизация сменялась гемодинамической стабилизацией (ГС) на 4 и 5 сутки от начала заболевания, благодаря комплексу проводимой ИТ и достижению гемодинамической ауторегуляции. Однако, начиная с 6 суток от начала заболевания и до наступления ЕЛ развивалась диастолическая дестабилизация (ДД), которая характеризовалась снижением насосной функции сердца и развитием “шокового” СИ, вследствие прогрессирования системной гипоксемии на фоне критической внутричерепной гипертензии.

Параметры насыщения кислородом артериальной крови (SaO_2) имели тенденцию к снижению, начиная с 5 суток заболевания, при этом накануне наступления ЕЛ отмечалось статистически значимое критическое снижение SaO_2 на 5% в сравнении с исходными значениями.

Значения IDO_2 в течение первых 3 суток от начала заболевания соответствовали показателям нормы вследствие адекватной профилактической и вспомогательной оксигенации, проводимой в комплексе ИТ. Однако начиная с 4 суток заболевания, отмечалось развитие системной гипоксемии, которая накануне наступления ЕЛ носила критический характер и характеризовалась снижением уровня DO_2 на 47% в сравнении с исходными показателями.

Выводы. 1. Развитие и исход ИОИМИ зависит не столько от показателей неврологического дефицита, сколько от данных интегративного мониторинга, проводимого на фоне комплексной ИТ. Особое внимание в процессе мониторинга следует уделять значениям ЦПД, СИ, IDO_2 , Осм., выраженности СД, ГС, ДД.

2. Предикторами неблагоприятного результата у больных ИОИМИ были ЦПД < 50 мм рт.ст. ($p < 0,05$), СИ < $1,8 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ ($p < 0,05$), $\text{IDO}_2 < 280 \text{ мл} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ ($p < 0,05$), Осм. > 325 $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ ($p < 0,05$), прогрессирование ДД > 20% ($p < 0,05$).

3. Гемодинамическая стабилизация (ГС) отражает физиологическое взаимодействие сил общего потока крови ответственного за системный транспорт кислорода к органам и тканям и находится в диапазоне значений (0,636-0,599). Превышение верхнего интервала диапазона значений указывает на диастолическую дестабилизацию (ДД), снижение – на систолическую дестабилизацию (СД).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Інсулт: втрати часу на догоспітальному та госпітальному етапах. Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря. 2017; 4 (67): 5-6.
2. Кадырова И.А., Миндубаева Ф.А., Гржибовский А.М. Систематический обзор методов прогнозирования исхода моз-

гового инсульта. Экология человека. 2015; 10: 55-64.

3. Сохор Н.Р. Клініко-гемодинамічні особливості різних підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді. Український вісник психоневрології. 2015; 23 (2): 26-31.
4. Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги “Ішемічний інсулт (екстрена, первинна, вторинна [спеціалізована] медична допомога, медична реабілітація)”. Практична ангіологія. 2013; 1 (60): 23-53.
5. Шифрин Г.А. Персонификация периоперационной безопасности. Запорожье, Дикое поле. 2016; 88.
6. Шифрин Г.А., Туманский В.А., Колесник Ю.М. Виталогия. Запорожье, Дикое Поле. 2018; 288.
7. Mukherjee D., Patil C.G. Epidemiology and the global burden of stroke. World Neurosurg. 2011; 76 (6): 85-90.
8. Ciccone A., Celani M.G., Chiaramonte R. Continuous versus intermittent physiological monitoring for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2013; May 31; (5). doi: 10.1002/14651858.CD008444.pub2.
9. Blanco M., Castellanos M., Rodriguez-Yanez M. et al. High blood pressure and inflammation are associated with poor prognosis in lacunar infarctions. Cerebrovasc Dis. 2006; 22 (2-3): 123-129.
10. Weiss A., Beloosesky Y., Kenett R.S. et al. Systolic blood pressure during acute stroke is associated with functional status and long-term mortality in the elderly. Stroke. 2013; 44 (9): 2434-2440.
11. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the AHA/ASA. Stroke. 2018; 49 (3): 46-110.
12. Dunn J-O.C., Mythen M.G., Grocott M.P. Physiology of oxygen transport. BJA Education. 2016; 16 (10): 341-348.

SUMMARY

INTEGRATIVE MONITORING FOR INTRACEREBRAL COMPLICATIONS OF ISCHEMIC STROKE

¹Dariy V., ²Mishchenko T., ³Serikov K.

¹Zaporizhzhya State Medical University; ²V.N. Karazin Kharkiv National University; ³State Institute “Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine”, Ukraine

The severity of neurological deficit according to the NIHSS scale, for critical patients with an intracerebral complications of ischemic stroke (ICIS), corresponded to severe ischemic stroke in both the group of surviving patients (15,5±0,4 points) and the group of deceased patients from ICIS (16,1±0,6 points).

At a time when the predictors of an unfavorable result of 21 critical patients with an ICIS were cerebral perfusion pressure < 50 mm Hg. ($p < 0,05$), cardiac index < $1,8 \text{ L} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ ($p < 0,05$), oxygen delivery index < $280 \text{ mL} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ ($p < 0,05$), plasma osmolality > 325 $\text{ммоль} \times \text{л}^{-1}$ ($p < 0,05$), progression of diastolic destabilization > 20% ($p < 0,05$).

The severity of systolic destabilization (SD) indicates the presence of systemic vasospasm and determines the need for the correction of hypertension. The achievement of hemodynamic autoregulation is characterized by the limits of normal hemodynamic stabilization (HS) values (0,636-0,599). Diastolic destabilization (DD) indicates a decrease in the pumping function of the heart, which requires immediate inotropic support.

Keywords: intracerebral complications of ischemic stroke, integrative monitoring, oxygen-transport status, intensive therapy.

РЕЗЮМЕ

ИНТЕГРАТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНО ОСЛОЖНЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

¹Дарий В.И., ²Мищенко Т.С., ³Сериков К.В.

¹Запорожский государственный медицинский университет; ²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина; ³Государственное учреждение “Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства Здравоохранения Украины”, Украина

Цель исследования – изучить динамику интегративного мониторинга и предикторы неблагоприятного результата у критических больных с интрацеребральноосложненным ишемическим мозговым инсультом во время проведения интенсивной терапии.

Проведено проспективно-ретроспективное исследование 52 больных интрацеребральноосложненным ишемическим мозговым инсультом (ИОИМИ), средний возраст 70,0±0,9 лет, мужчин - 24 (46,2%); женщин – 28 (53,8%).

Выраженность неврологического дефицита, согласно шкале NIHSS, у больных ИОИМИ соответствовала тяжелому ИМИ как в группе выживших больных (15,5±0,4 баллов), так и в группе больных, умерших от ИОИМИ (16,1±0,6 баллов).

Развитие и исход ИОИМИ зависит не столько от показателей неврологического дефицита, сколько от данных интегративного мониторинга, проводимого на фоне комплексной ИТ. Особое внимание в процессе мониторинга следует уделять значениям ЦПД, CI, IDO₂, Осм., выраженности СД, ГС, ДД. Предикторами неблагоприятного результата у 21 критического больного с ИОИМИ были церебральное перфузионное давление <50 мм рт.ст. (p<0,05), сердечный индекс <1,8 л×мин⁻¹×м² (p<0,05), индекс доставки кислорода <280 мл×мин⁻¹×м² (p<0,05), осмолярность плазмы >325 ммоль×л⁻¹ (p<0,05), прогрессирование диастолической дестабилизации > 20% (p<0,05).

რეზიუმე

ინტრაცერებრულად გართულებული იშემიური ინსულტის ინტეგრაციული მონიტორინგი

¹ვ.დარიი, ²ტ.მიშენკო, ³კ.სერიკოვი

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი¹; ხარკოვის ვ.კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი²; ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა³

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინტეგრაციული მონიტორინგის დინამიკის და არაკეთილსაიმედო შედეგის პრედიქტორების შეფასება ინტენსიური თერაპიის ჩატარების დროს კრიტიკულ პაციენტებში ინტრაცერებრულად გართულებული იშემიური ინსულტით.

ჩატარებულია ინტრაცერებრულად გართულებული იშემიური ინსულტის მქონე 52 პაციენტის პროსპექტიულ-რეტროსპექტიული კვლევა, საშუალო ასაკი - 70,0±0,9 წელი, მამაკაცი - 24 (46,2%), ქალი - 28 (53,8%).

ნევროლოგიური დეფიციტის გამოხატულების ხარისხი, NIHSS შკალის მიხედვით, იყო მძიმე როგორც გადარჩენილ პაციენტებში (15,5±0,4 გულა), ასევე, ზემოაღნიშნული დიაგნოზით გარდაცვლილ პაციენტებში (16,1±0,6 ქულა).

ინტრაცერებრულად გართულებული იშემიური ინსულტის გამოსავალი დამოკიდებულია არა იმდენად ნევროლოგიური დეფიციტის მჩვენებლებზე, რამდენადაც ინტენსიური თერაპიის ფონზე ჩატარებული ინტეგრაციული მონიტორინგის მონაცემებზე. განსაკუთრებული ყურადღება მონიტორინგის პროცესში უნდა მიექცეს ცერებრული პერფუზიული წნევის, გული ინდექსის, ჟანგბადის მიტანის ინდექსის, პლაზმის ოსმოლარობის, ჰემოდინამიკური სტაბილიზაციის, დიასტოლური დესტაბილიზაციის მნიშვნელობებს. არაკეთილსაიმედო შედეგის პრედიქტორებს 21 პაციენტში წარმოადგენდა: ცერებრული პერფუზიული წნევა - <50 ვწყ.სვ. (p<0,05), გული ინდექსი - <1,8 ლ×წთ⁻¹×მ² (p<0,05), ჟანგბადის მიტანის ინდექსი - <280 მლ×წთ⁻¹×მ² (p<0,05), პლაზმის ოსმოლარობა - >325 მმოლ×ლ⁻¹ (p<0,05), დიასტოლური დესტაბილიზაციის პროგრესირება - > 20% (p<0,05).

LOCALIZED CUTANEOUS NON-TOXIC DIPHTHERIA (CASE REPORT)

¹Wollina U., ¹Bitel A., ²Neubert F., ¹Koch A.

¹Department of Dermatology and Allergology, Städtisches Klinikum Dresden;

²Gemeinschaftspraxis Dr. med. Frank Neubert & Susanne Neubert; Lohmen; Germany

Diphtheria – an almost forgotten but still present infection – is an acute, highly contagious, vaccine-preventable disease caused by diphtheroid *Corynebacteria*. *Corynebacterium* (*C.*) *diphtheriae* is an aerobic, gram-positive, non-encapsulated bacterium responsible for systemic and cutaneous infections with four different biotype strains, i.e. *gravis*, *intermedius*, *mitis*, and *belfanti*. The carrier is human. Closely related to *C. diphtheriae* are the zoophilic species *C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis*. By infection with a tox⁺-bacteriophage, *C. diphtheriae* and the other two zoophilic species become toxic [1].

Diphtheria has been uncommon in Germany due to vaccination. In 2001-2016, only 80 toxic and 10 non-toxic infections have been reported, often acquired during travel abroad [2]. A recent increase in toxic infections has been observed due to rise in immigration [3].

Due to transmission by droplets, the most common infection sites are pharynx and tonsils. Cutaneous diphtheria could be caused by a minor trauma, including tattooing [4]. It is also a potentially sexually transmitted disease [5]. In Western Europe non-toxic *Corynebacteriae* are dominant in case of wound and skin infections. Groups at risk are elderly orthopedic patients with joint prostheses or primary joint infections, homeless persons, correctional institution inmates, and intravenous drug users [6].

Case report: A 91-year-old female patient was referred to our department with a two-year history of an enlarging forehead lesion with exudation and bleeding. Systemic symptoms such as fever or malaise were absent. A cutaneous squamous cell carcinoma had been suspected. The patient has been suffering from type II diabetes, hypothyreosis, osteoporosis, and mitral and tricuspid cardiac valves insufficiency.

The examination revealed an 8x3x2 cm eschar in the area of forehead. After removal of the crusts we noted an erosive and ill-defined lesion measuring 4x3 cm (Fig. 1a).

Clinical laboratory test results: Lymphopenia (14%), glucose in serum between 6.4 to 9.3 mmol/L. Skin biopsy results demonstrated polypoid granulation tissue only, and no malignant growth (Fig. 2). Microbiological swabs of the erosion were taken. The bacterial culture revealed predominantly *C. diphtheriae* and some *Staphylococcus aureus*. By direct polymerase chain reaction, *C. diphtheriae* toxin-A and -B gene DNA was absent, indicating a non-toxic subtype.

The vaccination status of our patients was up to date. According to the resistogram, she was treated by penicillin V3x1 mio IU/day for 10 days in complex with topical povidone-iodine. The chosen treatment achieved complete healing of the ulcer and no relapse has been reported during the 9-month follow-up. (Fig. 1b).

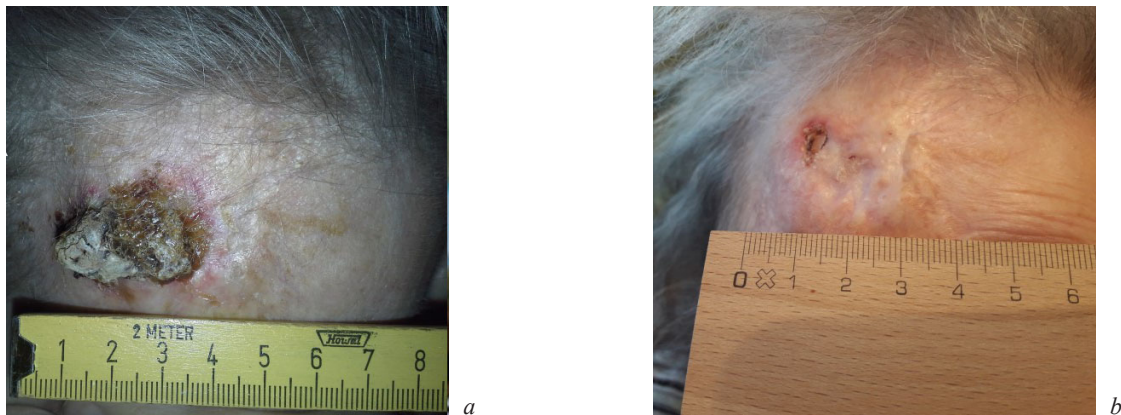


Fig. 1. Clinical presentation of localized cutaneous diphtheria. (a) Initial presentation suggesting an SCC. (b) Nine months after penicillin therapy

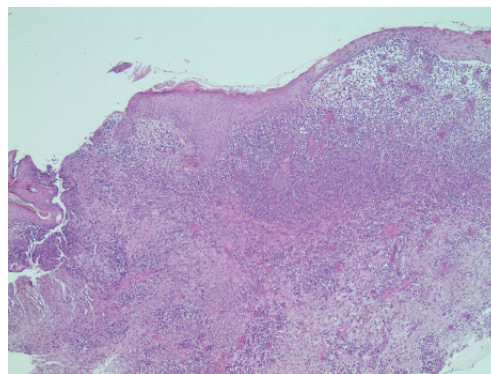


Fig. 2. Histopathology with polypoid granulation tissue (HEx2)

In Germany, skin diseases by non-diphtheroid *Corynebacteria* are quite common in contrast to cutaneous diphtheria [7]. Non-toxic *Corynebacteria* are emerging pathogens in skin and soft tissue infections. In a study from Bangalore, Karnataka, India, the most common isolated species were *C. amycolatum* and *C. striatum* [8].

Quadruplex real-time PCR has become a highly sensitive and specific diagnostic tool to identify non-toxic *Corynebacteria* [9].

In contrast to respiratory infections, localized cutaneous infections of less than 2 cm in diameter usually do not need antitoxin treatment. Cutaneous infections due to *C. diphtheriae* can be treated by systemic antibiotic therapy with either penicillin i.m. or erythromycin p.o. for seven days [2]. However, penicillin-resistant non-toxic cutaneous diphtheria has been reported from Ethiopia [10]. In case of penicillin or erythromycin allergy, clarithromycin and azithromycin are alternatives [2].

After initiation of antibiotic therapy the patient remains contagious for up to 48 to 96 hours. Persons in close contact should be examined and tested. Prophylactic treatment of contact persons is recommended. In case of uncertain vaccination status, the patient should be treated immediately, then in 4 to 8 weeks and eventually in 6 to 12 months [2].

Our patient had a sufficient vaccination status but became infected by *C. diphtheriae*. This fact illustrates, that vaccination protects against toxic strains only.

In case of chronic wounds, infection by *C. diphtheriae* remains an important differential diagnosis.

REFERENCES

1. Murphy JR. Mechanism of diphtheria toxin catalytic domain delivery to the eukaryotic cell cytosol and the cellular factors that directly participate in the process. *Toxins (Basel)*. 2011;3(3):294-308.
2. Robert Koch-Institut Berlin. RKI-Ratgeber für Ärzte: Diphtherie. *Epid Bull*. 2018;10:97-105.
3. Meinel DM, Kuehl R, Zbinden R, Boskova V, Garzoni C, Fadini D, Dolina M, Blümel B, Weibel T, Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Bielicki JA, Dierig A, Heining U, Konrad R, Berger A, Hinic V, Goldenberger D, Blaich A, Stadler T, Battegay M, Sing A, Egli A. Outbreak investigation for toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* wound infections in refugees from Northeast Africa and Syria in Switzerland and Germany by whole genome sequencing. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(12):1003.e1-8.
4. Sears A, McLean M, Hingston D, Eddie B, Short P, Jones M. Cases of cutaneous diphtheria in New Zealand: implications for surveillance and management. *N Z Med J*. 2012;125(1350):64-71.
5. Berger A, Lensing C, Konrad R, Huber I, Hogardt M, Sing A. Sexually transmitted diphtheria. *Sex Transm Infect*. 2013;89(2):100-1.
6. Funke G, Altwegg M, Frommelt L, von Graevenitz A. Emergence of related nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* biotype *mitis* strains in Western Europe. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(3):477-80.
7. Wollina U, Hipler U-C, Nenoff P. Trichobacteriosis, erythrasma and pitted keratolysis – the spectrum of non-diphtheroid *Corynebacteria*. *RoJCED*. 2017;2(4):64-67.
8. Rudresh SM, Ravi GS, Alex AM, Mamatha KR, Sunitha L, Ramya KT. Non diphtheritic *Corynebacteria*: An emerging nosocomial pathogen in skin and soft tissue infection. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(12):DC19-21.
9. De Zoysa A, Efstratiou A, Mann G, Harrison TG, Fry NK.

Development, validation and implementation of a quadruplex real-time PCR assay for identification of potentially toxigenic corynebacteria. *J Med Microbiol*. 2016;65(12):1521-7.

10. FitzGerald RP, Rosser AJ, Perera DN. Non-toxic penicillin-resistant cutaneous *C. diphtheriae* infection: a case report and review of the literature. *J Infect Public Health*. 2015;8(1):98-100.

SUMMARY

LOCALIZED CUTANEOUS NON-TOXIC DIPHTHERIA (CASE REPORT)

¹Wollina U., ¹Bitel A., ²Neubert F., ¹Koch A.

¹Department of Dermatology and Allergology, Städtisches Klinikum Dresden; ²Gemeinschaftspraxis Dr. med. Frank Neubert & Susanne Neubert; Lohmen; Germany

The authors report on a clinical case of 91-year-old female patient presented with a two-year history of an enlarging forehead lesion with exudation and bleeding, suspicious of squamous cell carcinoma. Histology ruled out the suspected diagnosis, however the microbiology culture and polymerase chain reaction assay identified non-toxic *Corynebacterium diphtheriae*. Therefore the diagnosis of localized cutaneous diphtheria was confirmed. The patient was treated with penicillin regimen V 3 x 1 mio IU/day for 10 days in complex with topical povidone-iodine. The chosen treatment achieved complete healing of the ulcer and no relapse has been reported during the 9-month follow-up.

Cutaneous non-healing chronic ulcers can be caused by diphtheroid corynebacteria. Immediate diagnosis is important to exclude toxic variants, which need patient isolation and treatment of persons in close contact.

Keywords: *Corynebacterium diphtheriae*; skin ulcers; cutaneous diphtheria; diphtheria toxin.

РЕЗЮМЕ

ЛОКАЛИЗОВАННАЯ КОЖНАЯ НЕТОКСИЧНАЯ ДИФТЕРИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Воллина У., ¹Бител А., ²Нойберт Ф., ¹Кох А.

¹Городская Больница Дрездена, Академически учебный госпиталь Технического Университета Дрездена; ²Совместная медицинская практика Фрэнк Нойберт и Сюзанна Нойберт, Лохмен, Германия

Авторами представлен клинический случай 91-летней пациентки, поступившей с жалобой на кровоточащее новообразование с экссудацией в области лба, которое увеличивалось в размере в течение двух лет. Предположен диагноз плоскоклеточного рака. Гистологическое исследование исключило предполагаемый диагноз, однако анализ микробиологической культуры и тест полимеразной цепной реакции выявили наличие нетоксичной *Corynebacterium diphtheriae*. Соответственно, поставлен диагноз локальной кожной дифтерии. Пациентке провели лечение инъекциями пенициллина V3×1 млн МЕ/день в течение 10 дней в комплексе с местной обработкой повидон-йодом. В результате проведённого лечения достигнуто полное заживление изъ-

язвления, без рецидивов в течение 9-месячного наблюдения.

Кожные хронические незаживающие язвы могут быть вызваны дифтерийными коринебактериями. Своевременный диагноз важен с целью исключения токсических вариантов, требующих изоляции пациента и проведения лечения лиц, находящихся в тесном контакте.

რეზიუმე

კანის ლოკალიზებული არატოქსიკური დიფთერია (კლინიკური შემთხვევა)

¹უკოლინა, ¹ა.ბიტელი, ²ფ.ნობერტი, ¹ა.კოხი

¹დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, დრეზდენის ტექნიკური უნივერსიტეტის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, გერმანია; ²ერთობლივი სამედიცინო პრაქტიკა ფრენკ ნობერტი და სიუზანა ნობერტი, ლოსმენი, გერმანია

ავტორების მიერ აღწერილია 91 წლის პაციენტი ქალის კლინიკური შემთხვევა, რომელმაც კლინიკას

მიმართა ჩივილით სისხლმდენი ექსუდატიანი ახალწარმონაქმნი შუბლის მიდამოში, რომელიც ბოლო ორი წლის განმავლობაში ზომაში იზრდებოდა. გამოითქვა ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს სავარაუდო დიაგნოზი, რომელიც ჰისტოლოგიური კვლევით გამოირიცხა. მიკრობიოლოგიური კულტურის ანალიზით და ჯაჭვური პოლიმერაზული რეაქციის ტესტით გამოვლინდა არატოქსიკური *Corynebacterium diphtheria*. შესაბამისად, დაისვა კანის ლოკალური დიფთერიის დიაგნოზი. პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობა პენიცილინი V-ს ინექციებით 3x1 მლნ მკ/დღეში, 10 დღის განმავლობაში, პოვიდონ-იოდით ადგილობრივ დამუშავებასთან ერთად. ჩატარებული მკურნალობის შედეგად მიღწეულია დაწყებული მიდამოს სრული შეხორცება, რეციდივების გარეშე 9-თვიანი დაკვირვების პერიოდში.

კანის ქრონიკული შეუხორცებელი წყლულები შეიძლება დიფთერიოდული კორინებაქტერიებით იყოს გამოწვეული. დროული დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია ტოქსიკური ვარიანტების გამორიცხვისათვის, პაციენტის იზოლირებისა და მასთან მჭიდრო კონტაქტში მყოფი პირების მკურნალობისათვის.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ РОЗАЦЕА

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

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Розацеа - хроническое, рецидивирующее заболевание, как правило, кожи лица, имеющее полиэтиологическую природу и характеризующееся стадийным течением. Клинические проявления розацеа варьируют от легкой эритемы кожи лица (существенно реже - экстрафациальных областей) до выраженных инфильтративных, папулопустулезных, пустулезно-узловатых высыпаний, в поздних вариантах с образованием ринофимы или «фим других локализаций» [6].

Вопросы этиологии и патогенеза розацеа остаются дискуссионными по сей день. Большинство исследователей отводят немаловажную роль триггерным факторам, способствующим как возникновению, так и обострению данного дерматоза [1,4,7].

Три основных патогенетических звена остаются ключевыми в современном понимании механизма возникновения розацеа: 1 - нарушение в системе врожденного и адаптивного иммунитета; 2 - нарушение кожного барьера; 3 - нейрососудистая дисрегуляция [2,8]. Предрасполагающие экзогенные и эндогенные факторы (ультрафиолетовое излучение, химические и физические факторы, колонизация клещом демодекоза) приводят к нарушению эпидермальной архитектуры, дисрегулируемому иммунным реакциям в виде повышенной экспрессии подтипа toll-подобных рецепторов (TLR-2), регулирующих высвобождение калликреина-5, запускающего каскад воспалительных реакций в тканях с расширением кровеносных сосудов. При триггерном воздействии тепловых и стрессорных факторов происходит высвобождение различных нейромодуляторов таких

как вещество P, PACAP, которые способствуют усилению пролиферации сосудистого эндотелия и ангиогенеза, в регуляции которого значимую функцию выполняет пептид - фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Кроме того в механизме изменения тонуса сосудов показана роль вазоактивных пептидов желудочно-кишечного тракта (пентагастрина, вазоактивного кишечного пептида - VIP) простагландина E, компонентов калликреин-кининовой системы, степень активации которой четко коррелирует с тяжестью клинических проявлений розацеа [9].

Механизмы патогенеза розацеа по сей день до конца не ясны и требуют дальнейших исследований. В настоящее время розацеа остается многофакторным заболеванием с торпидным течением, зачастую вызывающим трудности в подборе лечения.

Целью исследования явилось изучение особенностей патогенеза различных клинических форм розацеа (наличие клеца железницы и определение концентрации свободного VEGF IL-2, IL-6, IL-8 в крови у больных розацеа) и на основании полученных результатов подбор адекватных методов терапии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 37 больных с диагнозом розацеа в возрасте от 30 до 65 лет с давностью заболевания от 1 года до 10 лет. У 7 пациентов диагностирована стероидная форма розацеа, развившаяся на фоне длительного применения глюкокортикостероидных препаратов, в том числе с целью лечения интеркуррентных дерматозов с локализацией высыпаний на коже лица.

У 10 пациентов из группы диагностирована эритематозно-телеангиэктатическая (ЭТР), у 15 пациентов отмечалась папулопустулезная форма (ППР) пустулезно-узловатая форма. 5 - офтальморозацеа. Диагноз устанавливался на основании клинической картины с учетом основных и дополнительных диагностических критериев. При определении степени тяжести ППР руководствовались характеристикой клинических проявлений (эритема, приливы, телеангиэктазии, папулы, пустулы). Идентификацию клеща осуществляли с помощью микроскопирования. Методика его проведения состоит в следующем: соскоб кожи лица накладывали на предметное стекло, забор материала производили одновременно с разных участков лица (лоб, щеки и подбородок). На взятый материал наносили 1 мл щелочи (КОН или NaOH) и фиксировали покровным стеклом. При микроскопии особое внимание уделялось количеству клещей в препарате. С целью большей объективизации акарологического диагноза использовали диагностический коэффициент: ОКС (общий клещевой счет).

$$\text{ОКС} = p \cdot S \text{ см}^2$$

где p - плотность на 1 см²

Концентрацию цитокинов у больных различными клиническими формами розацеа определяли иммуноферментным методом. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц в возрасте от 30 до 60 лет. В контрольной группе уровень цитокинов находился в следующих пределах: IL-2 - 10,5±3,6 пг/мл; IL-6 - 6,7±2,4 пг/мл; IL-8 - 5,6±1,5 пг/мл, соответственно. Содержание VEGF у здоровых лиц составило 34,2±15,4 пг/мл. Для оценки эффективности терапии использовали 4-балльную шкалу тяжести дерматоза (таблица).

Клинико-анамнестические данные пациентов, принимающих участие в исследовании: из 37 пациентов было 25 женщин и 12 мужчин. Наибольшее количество пациентов входило в возрастную группу от 40 до 49 лет - 17 пациентов; от 30-39 лет - 8; в возрасте от 50-59 - 6; 60-65 - 6. Продолжительность заболевания до 1 года установлена у 5 (13%) пациентов; от 1 года до 4 лет - у 15 (39%); от 5 до 9 лет - у 10 (26%), свыше 10 лет - у 7 (22%).

Комбинированный тип кожи отмечен у 17 (41%), жирный - у 6 (14%), сухой - у 9 (25%), нормальный - у 5 (13%) пациентов. Фототипы кожи по Фицпатрику: I - у 16 (41%) пациентов, II - у 21 (59%). Легкая степень тяжести заболевания

отмечалась у 10 (26%) пациентов, среднетяжелое течение - у 20 (52%), тяжелое течение - у 7 (22%)

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов, полученных при исследовании роли клеща в патогенезе розацеа, привел нас к следующему выводу: у больных розацеа выявилась корреляционная связь между ростом плотности заселения клещей и типом расположения морфологических элементов, параметрами эпидермального барьера кожи лица и тяжестью заболевания (при папуло-пустулезных формах розацеа зафиксировано интенсивное размножение клещей), что, со своей стороны, доказывает роль клеща как одного из частых, но не обязательных патогенетических факторов в развитии этого дерматоза, особенно его папуло-пустулезных форм.

У больных розацеа исходное содержание цитокинов было достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом концентрация интерлейкина-8 была значительно выше при ППР подтипе, содержание VEGF было достоверно выше в группе больных ЭТР. Наблюдалась прямая корреляционная зависимость повышения концентрации цитокина от длительности заболевания. Являясь мощным провокатором повышения проницаемости, атонии и хрупкости стенок сосудов эти цитокины, по всей вероятности, имеют непосредственное отношение к механизму развития розацеа.

Современные подходы к терапии розацеа основываются на местном лечении легких стадий патологического процесса и системном лечении среднетяжелых и тяжелых форм. Среди топических средств широко используется метронидазол, азелаиновая кислота, имеются отдельные работы по эффективности наружных ингибиторов кальциневрина [3,5,7,10].

Исходя из полученных результатов, в местном лечении больных ППР с высокой плотностью заселения клещей демодикоза, а также при лечении торпидной ЭТР применен 1% крем ивермектина и 0,5% гель бримонидина тартрат (лаборатория "Галдерма", Швейцария). Ивермектин оказывает местное противовоспалительное действие путем подавления выработки противовоспалительных цитокинов, индуцированной липополисахаридами. Ивермектин также действует на клещей демодекс, в основном, посредством селективного связывания и высокого сродства к глутамат-регулируемым хлорным каналам, находящимся в нервных и

Таблица. Балльная оценка состояния кожи больных розацеа

Балл	Эритема	Телеангиэктазии	Папулы и пустулы	Отек
0	Заметная эритема отсутствует	Отсутствует	До 10 элем.	Отсутствует
1	Слабая (легкая) эритема, ограниченная центральной областью лица либо генерализованная	Слабая выраженность; тонкие сосуды диаметром 0,2 мм, занимающие менее 10% поверхности лица	11 -20 элем.	Слабый
2	Умеренно выраженная эритема, ограниченная центральной областью лица либо генерализованная	Умеренная выраженность: несколько тонких и/или несколько более крупных сосудов диаметром более 0,2 мм, занимающих от 10% до 30% поверхности лица	21 -30 элем.	Умеренный
3	Тяжелая (сильная) эритема или фиолетово-красный цвет, ограниченная центральной областью лица либо генерализованная	Множество мелких и/или крупных сосудов, занимающих более 30% поверхности лица	Более 30 элемент	Сильный персистирующий

мышечных клетках беспозвоночных. Препарат показан для лечения папулопустулезного подтипа розацеа у пациентов 18 лет и старше, применяется наружно на кожу лица 1 раз в сутки ежедневно на протяжении всего курса лечения - до 4 мес.

Бромонидин тартрат является высокоселективным агонистом α_2 -адренергических рецепторов: его сродство с α_2 -адренергическим рецепторам кровеносных сосудов дермы в 1000 раз превышает сродство с α_1 -адренергическим рецептором. Препарат показан для лечения эритемы лица у пациентов 18 лет и старше, применяется наружно на кожу лица 1 раз в сутки (желательно утром - согласно режиму назначения препарата в большинстве проведенных клинических исследованиях) [5,7]. Принцип действия высокоселективного агониста α_2 -адренергических рецепторов заключается в уменьшении эритемы за счет прямой вазоконстрикции кровеносных сосудов дермы.

Лечение больных розацеа, находившихся под наблюдением, проведено дифференцированно с учетом результатов наших исследований.

Так при лечении пациентов [7] со стероидной формой розацеа при сочетании эритемы и папулезных высыпаний с высоким показателем цитокина VEGF применялась комбинированная схема поэтапного применения 0,5% геля бримонидина тартрата 1 раз в сутки в течение 14-20 дней, затем 14 дней назначался 1% крем ивермектина 1 раз в сутки.

Выраженный клинический эффект от комбинированной терапии у пациентов со стероидной формой розацеа, очевидно, объясняется наличием двух путей патофизиологического процесса: нейрососудистой дисрегуляции в виде проявления эритемы на коже лица и появления воспалительных элементов в результате нарушения адаптивного иммунитета на фоне длительной иммуносупрессии.

У пациентов с папулопустулезной формой розацеа (с высокой плотностью заселения клеща) 1 раз в сутки назначался 1% ивермектин.

При проведении терапии больные ППР (n=15) были распределены в 2 группы: Больные I группы (n=8), которые в качестве основной терапии получали наружно 1% ивермектин 1 раз в день, вечером в течение 16 нед.; II группа применяла поэтапно 1% ивермектин и 1% крем пимекролимус - 16 нед. Во II группе больных отмечалось значительное улучшение в более короткие сроки (4 недели в сравнении с 8 нед. в I группе больных).

Динамика симптомов у пациентов с ППР, которые в качестве основной терапии получали наружно 1% ивермектин 1 раз в день в течение 16 недель, была следующей: эритема уменьшалась на 76,7%, телеангиэктазии на 13,8%, папулы и пустулы на 96,7%, отек на 100%. Положительный результат с аналогичной динамикой симптомов у пациентов с ППР, получающих комбинированное лечение 1% ивермектином и 1% пимекролимусом, отмечался за более короткие сроки лечения. Значительное улучшение отмечалось уже через 4 нед. лечения. Спустя 1 мес. лечения в этой группе количество папул и пустул уменьшалось на 58,3%; К 8 неделе лечения у всех пациентов с отчетностью, данный симптом регрессировал, в меньшей степени терапия повлияла на количество телеангиэктазий. Отмечена хорошая переносимость препарата: у 2% пациентов в течение 1 недели лечения отмечался легкий зуд после нанесения крема, что не потребовало отмены и корректировки схемы лечения - зуд самостоятельно регрессировал. У пациентов с эритематозной формой розацеа применялась монотерапия препаратом

0,5% бримонидина тартрат 1 раз в сутки. Длительность терапии составила до 4 мес.

В результате проведенного клинического исследования у 12 пациентов с эритематозной, эритематозно-папулезной, папулопустулезной, стероидной формами розацеа достигнут выраженный положительный эффект на фоне комбинированной терапии. У пациентов с папулопустулезной формой розацеа достигнут хороший эффект вплоть до клинического выздоровления на фоне терапии кремом 1% ивермектин в течение 4 мес. У пациентов с эритематозной формой розацеа констатировано значительное клиническое улучшение на фоне применения 0,5% бримонидина тартрата 1 раз в сутки, причем продолжительность терапии напрямую коррелировала с длительностью временного эффекта (регресс эритемы до 12 ч спустя 2 мес. лечения). У 4 пациентов с эритематозно-папулезной, стероидной формой розацеа применена схема поэтапного применения 0,5% геля бримонидина тартрата в течение 2 нед., 1% крема ивермектина в течение 2 нед. и дальнейшего их сочетанного применения в течение 3 мес.

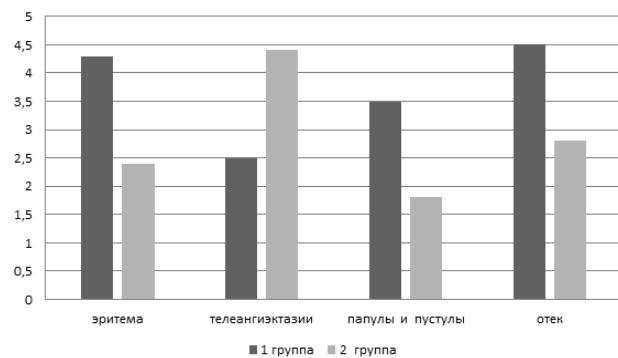


Диаграмма. Динамика симптомов (сравнительная характеристика по группам)

Учитывая торпидность течения и трудность терапии розацеа, патогенетический подход при выборе новых наружных препаратов, открывают перспективные направления для дальнейшего, более глубокого исследования патофизиологических механизмов, лежащих в основе отдельных клинических форм дерматоза. Установленная эффективность ивермектина, пимекролимуса и бримонидина тартрата в лечении розацеа и отсутствие выраженных нежелательных эффектов позволяет рекомендовать их применение для лечения дерматоза с учетом различных форм клинического течения розацеа и тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abram K., Silm H, Maaros H., et al. Risk factors associated with rosacea. JEADV.2010(24);565 -571
2. Metzler-Wilson K., Toma K., Sammons D et al. Augmented supraorbital skin sympathetic nerve activity responses to symptom trigger events in rosacea patients. J Neurophysiol. 2015; 114 (3); 1530 -1537.
3. Taieb A. Superioriority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0,75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea : a randomized, investigator - blinded trial Br J Dermatol 2015; 172 (4): 1103 -1110.
4. Steinhoff M., Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology : a review of recent findings . J Am Acad Dermatol 2013; 69 (6 Suppl 1): 15 -26.
5. Fowler JJr, Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, et al. Ef-

- ficacy and safety of once -daily topical brimonidine tartrate gel 0,5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double - blind and vehicle -controlled pivotal studies. *Journal of Drugs in Dermatology* 2013; 12(6): 650 -656.
6. Plewig G, Kligman AM. *Acne and rosacea* Springer Science & Business Media 2012.
7. Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Berlin: Springer; 2014.
8. Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. *Клиническая дерматология и венерология* 2012;1: 49-55.
9. Демина О.М., Потеаев Н.Н. Современные этиопатогенетические механизмы развития розацеа и новые методы терапии *Клиническая дерматология и венерология* 2017; 3: 13-23.
10. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Смирнова Е.А. Современная наружная терапия среднетяжелых форм розацеа. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2016; 19(6): 328-335.
11. Юцковская Я.А., Кусая Н.В., Ключник С.Б. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложненных клещевой инвазией. *Клиническая дерматология и венерология* 2010; 3: 60-63.

SUMMARY

PATHOGENETIC FEATURES AND METHODS FOR TREATMENT OF VARIOUS FORMS OF ROSACEA

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

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venerology, Georgia

The aim of the work was to study the features of the pathogenesis of various clinical forms of rosacea (the presence of mite *Demodex folliculorum*, the determination of VEGF, IL-2 IL-6, IL-8) and, based on the obtained results, to ensure adequate methods of therapy. Mite identification was performed by microscopy. The concentration of cytokines in patients with various clinical forms of rosacea (papulopustular form 15 patients, steroid form - 15, erythematous telangiectic form - 10, Ophthalmic Rosacea - 3, rhinophyma - 3) was determined by enzyme immunoassay using appropriate monoclonal antibodies and expressed in samples.

Based on the results we obtained in the local treatment of patients with papulopustular rosacea (with a high population density of demodicosis ticks and an increased concentration of IL-8 in the blood), 1% ivermectin cream was applied externally to the skin of the face 1 time per day every day for the entire course of treatment (3-4 months). In patients with erythematous-telangiectatic form (with a high cytokine VEGF, IL-8), a combined phased use of 1% pimecrolimus cream 14 days and 0.5% bromonidine tartrate gel was administered once a day - 14 days (with a single course of 1 month). In patients with a steroid form of rosacea with a high concentration of cytokines (IL-2, IL-6, IL-8), 1% pimecrolimus was administered 2 times a day - 1 month, 1% ivermectin 1 time a day - 14 days. During therapy, patients with advanced treatment were divided into 2 groups. Patients of group 1, who received externally 1% ivermectin 1 time per day as the main therapy, in the evening for 16 weeks.

Group 2 applied 1% ivermectin and 1% pimecrolimus cream for 16 weeks. In group 2 patients showed a significant improvement in a shorter time (4 weeks compared to 8 weeks in 1 group of patients).

Taking into account the torpid flow and the difficulty of rosacea therapy, the pathogenetic approach when choosing new external preparations, opens promising directions for further deeper study of the pathophysiological mechanisms underlying the individual clinical forms of dermatosis. At the same time, the efficacy and safety of using ivermectin, pimecrolimus, and brimonidine tartrate in the treatment of various forms of this dermatosis suggests their widespread use in practical dermatology.

Keywords: rosacea, VEGF, cytokines IL-2 IL-6, IL-8, pimecrolimus cream, ivermectin cream.

РЕЗЮМЕ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ РОЗАЦЕА

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

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Целью исследования явилось определение особенностей патогенеза различных клинических форм розацеа (наличие клеща железницы *Demodex folliculorum*, определены концентрации VEGF, IL-2 IL-6, IL-8) и на основании полученных результатов обеспечить адекватные методы терапии. Идентификацию клеща осуществляли методом микроскопирования. Концентрацию цитокинов у больных различными клиническими формами розацеа (папулопустулезная форма (ППР) - 15 пациентов, стероидная форма - 15, эритематозно-телеангиэктатическая форма - 10, офтальморозацеа - 3, ринофима - 3) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих моноклональных антител и выражали в пг/мл.

Исходя из полученных результатов в местном лечении больных папулопустулезной формой розацеа с высокой плотностью заселения клещей демодекоза и повышенной концентрацией в крови IL-8 применен 1% крем ивермектина наружно на кожу лица 1 раз в сутки, ежедневно, на протяжении всего курса лечения (3-4 месяца). У больных эритематозно-телеангиэктатической формой с высоким показателем цитокина VEGF, IL-8 назначалась комбинированная схема поэтапного применения 1% крема пимекролимуса 14 дней и 0,5% геля бромонидина тартрата 1 раз в сутки 14 дней (длительность одного курса 1 месяц). У больных стероидной формой розацеа с высоким показателем концентрации цитокинов IL-2, IL-6, IL-8 назначался 1% пимекролимус 2 раза в сутки - 1 месяц, 1% ивермектин 1 раз в сутки 14 дней. При проведении терапии больные ППР распределены на 2 группы: больные I группы, которые в качестве основной терапии получали наружно 1% ивермектин 1 раз в день, вечером в течение 16 нед. II группа применяла поэтапно 1% ивермектин и 1% крем пимекролимус - 16 нед. Во II группе больных отмечалось значительное улучшение в более короткие сроки (4 недели в сравнении с 8 нед. в I группе больных).

Учитывая торпидность течения и трудность терапии розацеа, патогенетический подход при выборе новых наруж-

ных препаратов, открывает перспективные направления для дальнейшего более глубокого исследования патофизиологических механизмов, лежащих в основе отдельных клинических форм дерматоза. Установленная эффективность ивермектина, пимекролимуса и бримонидина тартрата в лечении розацеа и отсутствие выраженных нежелательных эффектов позволяют рекомендовать их применение для лечения дерматоза с учетом различных форм клинического течения розацеа и тяжести заболевания.

რეზიუმე

როზაცეას სხვადასხვა კლინიკური ფორმების პათოგენეზის თავისებურებანი და ადგილობრივი მკურნალობის მეთოდები

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

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კანისა და ვენერიულ სნეულებათა დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა როზაცეას სხვადასხვა კლინიკური ფორმის პათოგენეზის შესწავლა (ტიკიპა Demodex folliculorum აღმოჩენა, IL-2,IL-6,IL-8, VEGF ციტოკინების კონცენტრაციის განსაზღვრა) და მიღებული შედეგებზე დაყრდნობით თერაპიის ადეკვატური მეთოდების შერჩევა. ტიკიპის აღმოჩენა ხდებოდა მიკროსკოპული მეთოდით, ხოლო ციტოკინების - იმუნოფერმენტული მეთოდით. როზაცეას პაპუ-

ლოპუსტულური ფორმით ავადმყოფების მკურნალობაში (ტიკიპის დასახლების მაღალი ინტენსივობით და სისხლში IL-8 მაღალი კონცენტრაციით) ადგილობრივად ყოველდღიურად, დღეში ერთხელ გამოიყენებოდა 1% ივერმექტინის კრემი 3-4 თვის განმავლობაში. ერთემატოზურტელეანგიექტაზური ფორმით დაავადებულებში (VEGF,IL-8 მაღალი კონცენტრაციით) ენიშნებოდა კომბინირებული მკურნალობა 1% პიმეკროლიმუსით (2-ჯერ დღეში 14 დღე) და 0,5% ბრომონიდინის ტარტრატის 1 ჯერ დღეში ასევე 14 დღე. (ერთი კურსი - 1 თვე). როზაცეას სტეროიდული ფორმის (IL-2, IL-6 მაღალი მანვერებელი) მკურნალობისას ვიყენებდით 1% პიმეკროლიმუსს 2 ჯერ დღეში 1 თვე და 1% ივერმექტინს 1 ჯერ დღეში 14 დღე. მკურნალობის ჩატარებისას პპრ დაავადებული პაციენტები 2 ჯგუფად დაყავით. 1 ჯგუფის პაციენტები იყენებდნენ მხოლოდ 1% ივერმექტინს, ხოლო 2 ჯგუფის - ეტაპობრივად 1% ივერმექტინს და 1% პიმეკროლიმუსის კრემს 16 კვირა. მე-2 ჯგუფში მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება უფრო მოკლე დროში იყო მიღებული (4 კვირა 1 ჯგუფთან შედარებით - 8 კვირა).

გავითვალისწინეთ რა როზაცეას მკურნალობის სირთულე მისი მიმდინარეობის ტორპიდულობა, გარეგანი ახალი პრეპარატების შერჩევისას პათოგენეზური მიდგომა ახალ პერსპექტივებს ქმნის ცალკეული კლინიკური ფორმების დრმა პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შესწავლას. ამავე დროს პრეპარატების სხვადასხვა კლინიკური ფორმების მკურნალობაში გამოყენების ეფექტურობა და უსაფრთხოება გვაძლევს საშუალებას რეკომენდაცია გაუწიოთ მათ ფართო გამოყენებას პრაქტიკულ დერმატილოგიაში.

ОЦЕНКА ИНТЕЛЛЕКТА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

ნანიშვილი ნ.ბ., სილაგაძე თ.გ.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Шизофрения - тяжелое, хроническое психическое заболевание, относящееся к группе заболеваний мозга, характеризуется нарушением мышления, восприятия, эмоционального состояния, речи, осознанием собственного «я» и нарушением поведения, ассоциируется с инвалидностью личности. Болезнь отрицательно влияет на профессиональные и познавательные способности человека. У больных ухудшается, а часто совершенно теряется способность использовать полученное образование, приобретенные профессиональные навыки, они не могут удовлетворить основные жизненные потребности, ухаживать за собой и функционировать независимо.

Согласно последним статистическим данным превалентность шизофрении увеличилась с 13.1 миллиона (95% доверительный коэффициент 11.6-14.8) 1990 году до 20.9 (95% доверительный коэффициент 18.5-23.4) миллиона случаев в 2016 году.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, шизофрения развивается преимущественно в возрасте 16-35 лет. Случаи манифестации болезни в подростковом возрасте (12-15 лет) мало распространены и еще реже отмечаются в раннем детском возрасте. По принятой в литературе дефиниции рано начавшаяся шизофрения (РНШ) подразумевает манифестацию болезни до 18 лет, а очень рано начавшаяся шизофрения (ОРНШ) - в возрасте до 13 лет. Несмотря на низкий показатель инцидентности в связи с хроническим характером заболевания, распространенность высокая и среди психических заболеваний занимает одно из первых мест по инвалидности.

Время заболевания в основном обусловлено характером шизофрении: заболевание часто начинается в юном возрасте и, несмотря на адекватное лечение, у большинства пациентов наблюдаются устойчивые или рецидивирующие (флюктуирующие) симптомы. Индекс DALY (Disability-adjusted

life year), определяющий годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, более высок при отсутствии лечения, чем при проведении надлежащего лечения. Показатель уровня смертности среди больных шизофренией в 1,6 раза выше, чем среди населения в целом [7,12-15,19,20,28,29].

Шизофрения ассоциируется с инвалидностью и с точки зрения экономики считается одной из тяжелых заболеваний. С увеличением популяции и возраста населения резко возрастают как потребность в человеческих ресурсах, так и экономические расходы, которые особенно велики при рано начавшейся шизофрении.

Согласно проведенным в мире многочисленным исследованиям, считается, что в настоящее время благодаря современным методам лечения - фармакологическая и психосоциальная поддержка, лечение шизофрении весьма эффективно, особенно, на начальной стадии заболевания. Успешное лечение, в первую очередь, подразумевает восстановление больным утраченных и сохранение существующих навыков, а также качества жизни и интеграции в общество.

В развитых странах в связи с изменением отношения к болезни, пациентам и возросшей вовлеченностью членов семьи, значительно увеличился уровень адаптации, достижений в личной или общественной жизни. В улучшении социальных навыков ключевую роль играет преморбидный интеллектуальный уровень пациента. Для дальнейшей стабилизации этого уровня необходимо проводить постоянные лекарственные и психосоциальные реабилитационные мероприятия [6,8,17].

В возрасте 15 лет и моложе шизофренией заболевают только 4% пациентов. Показатель распространенности шизофрении у детей в возрасте до 10 лет еще ниже и согласно данным [9,16,21,22] не превышает 0,1-1%. При дебюте заболевания в детском или подростковом возрасте преобладают представители мужского пола (соотношение 2-2,5 к 1). Вероятность возникновения потомства у пробандов низкая.

При развитии заболевания в раннем возрасте страдают функциональные навыки ребенка и межличностные отношения. Приблизительно 50% детей с диагнозом шизофрении имеют тяжелые когнитивные и поведенческие симптомы. Сохранение когнитивных функций во многом зависит от преморбидных интеллектуальных возможностей. Проведенные исследования в этой области весьма малочисленны, поэтому понятию постоянно растущий интерес ученых к изучению когнитивного дефицита и интеллекта при шизофрении. Эти исследования, включая данную статью, помогут разработать адекватные терапевтические методы лечения.

Корреляция между интеллектом и уровнем социальной адаптации в этих случаях недостаточно изучена. Специалисты по-прежнему избегают постановки диагноза шизофрении в детском возрасте, прежде всего ввиду стигмы [1-3,5,18,23,26].

Ученые [4,8,10,11,27] изучили и проанализировали течение, прогноз и исход болезни, возникшей в раннем возрасте. Установлено, что исход шизофрении, развившейся в этом возрасте, более тяжелый, чем при любом другом типе психоза, начавшемся в том же возрасте или при шизофрении, развившейся в подростковом возрасте.

Теоретически, раннее начало заболевания оказывает серьезное отрицательное влияние на течение и исход заболевания, поскольку заболевание инициируется и развивается

в самый ответственный период нейробиологического созревания и развития ребенка или подростка, что в последствии в течение длительного времени угнетает когнитивные и психосоциальные функции. Учеными описаны случаи, когда больные с вышеуказанной патологией, начавшейся в раннем возрасте, впоследствии проявляют высокий уровень социальной адаптации, однако другие не подтверждают достоверность этой информации. При оценке интеллектуальных способностей и качества социальной адаптации пациентов РНШ авторы высказывают различные, иногда противоречивые оценки [3,4,17,24,25,30].

В Грузии исследования интеллекта больных шизофренией, его динамических изменений и изучение уровня социальной адаптации не проводились.

Цель исследования - изучить интеллектуальные возможности больных шизофренией, определить корреляцию между уровнем интеллекта и социальных и адаптационных его возможностей.

Материал и методы. В исследование включено 250 больных шизофренией в возрасте до 45 лет - 149 (59,6%) мужчин и 101 (40,4%) женщина с манифестацией болезни в 9-17 лет включительно. Больные проходили лечение в Центре психического здоровья и превенции наркомании (Тбилиси, Грузия). На первом этапе изучались интеллектуальные возможности.

После ознакомления с историями болезни всех обследуемых с ними проведено собеседование, в результате чего заполнены опросные листы SADS (План действий аффективных расстройств и шизофрении длительного наблюдения) и K-SADS (План действий аффективных расстройств и шизофрении длительного наблюдения детей - текущая и пожизненная версия). Диагноз поставлен согласно Международной классификации болезней (МКБ-10). Коэффициент интеллекта определялся согласно тестам WASI - Wechsler Adult Intelligence Scale, тестированием невербальных способностей, (представлены Кубиками Кооса, Kohs Block Design Test) и с использованием матричных аналогов, которые позволяют определить зрительно-пространственное восприятие и возможности логического мышления пациентов.

Все пациенты пользуются бесплатными амбулаторными и общественными службами охраны психического здоровья, в том числе некоторые из них функционирующей в Грузии Программой кризисных услуг.

Создана база данных в системе MS ACCESS 2016 и проведена статистическая обработка по программе SPSS-21.

Пациенты по общепринятому возрастному принципу разделены на возрастные группы (таблица 1).

Результаты и их обсуждение. В результате исследования высокий показатель интеллекта (IQ) определен у учащихся в возрасте до 16 лет (IQ=105 до 10-13 лет и несколько ниже у подростков в возрасте 13-16 лет), что следует объяснить небольшим интервалом от начала заболевания (1-2 года), поэтому когнитивные способности еще сохранились, однако ввиду болезни некоторые из них сменили школу - из специализированных технических или школ с высокой нагрузкой перешли в обыкновенные школы, часто пропускают занятия, принимают менее активное участие в процессе обучения. Большинство обследованных, наряду с лекарственной терапией, получали терапевтическую поддержку психосоциального характера в общественных службах охраны психического здоровья.

Таблица 1. Распределение пациентов и их средний IQ в различных возрастных группах на момент проведения обследования

Возраст лет, t	t<=9	13>t>=10	16>t>=13	18>t>=16	27>t>=18	36>t>=27	45>t>=36	Всего
К-во в группах	0	7	8	7	57	76	95	250
IQ	-	105	104	90	87	88	90	-

Таблица 2. Распределение пациентов по значению IQ

IQ	80>IQ>=70	90>IQ>=80	100>IQ>=90	110>IQ>=100	120>IQ>=110	130>IQ>=120
К-во в группах	57	84	66	26	14	3
%	22,8	33,6	26,4	10,4	5,6	1,2

Коэффициент интеллекта IQ составил 70-80 баллов у 57 (22,8%) пациентов, 81-90 баллов - у 84 (33,6%) пациентов, 91-100 баллов - у 66 (26,4%) пациентов, 101-110 баллов - у 26 (10,4%) пациентов, 111-120 баллов - у 14 (5,6%) пациентов, 121-130 - у 3 (1,2%) пациентов (таблица 2).

Средний интеллектуальный показатель пациентов равен 90 (Рис.1), в отличие от широко распространенного среди профессионалов мнения, что большинство больных шизофренией имеют высокие интеллектуальные показатели. В целом, показатель интеллекта IQ здоровых лиц обычно составляет от 90 до 110 (нормальное распределение равно 100, выше среднего считается 110 и выше).

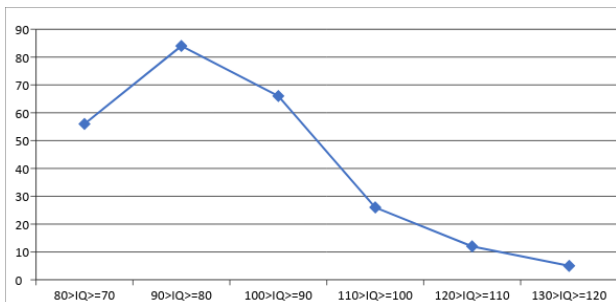


Рис. 1. Распределение пациентов по значению IQ

Из всех обследованных 87 (34,8%) пациентов закончили среднюю школу, 9 классов - 28 (11,2%) пациентов, колледж или какой-либо специальный курс (от 6 месяцев до одного года) 50 (20%) пациентов, неполное высшее образование получили 25 (10%) пациентов и высшее образование получили 45 (18%), 15 (6%) пациентов продолжают учиться в школе.

Более высокий уровень интеллекта после школьников наблюдается у пациентов с высшим образованием с различием в одну единицу с пациентами с неполным высшим

образованием (таблица 3). Низкий уровень интеллекта с различием в две единицы наблюдался у лиц со средним и неполным средним образованием (9 классов средней школы). В то время как IQ 9-11 единиц разделяют пациентов с законченным высшим образованием и со средним и неполным средним образованием (законченные 9 классов) (Рис. 2).

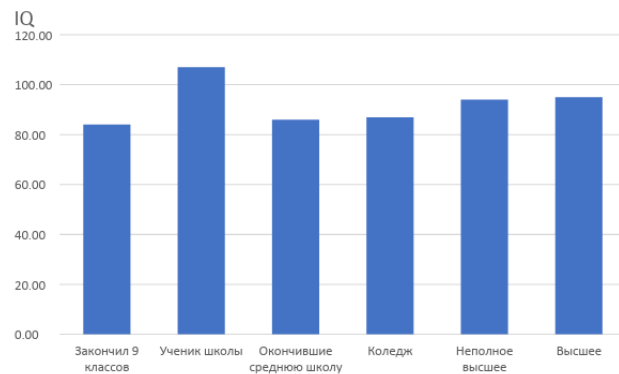


Рис. 2. Коэффициент интеллекта (IQ) в зависимости от полученного образования

Среди обследованных у 88 (35,2%) пациентов выявлена различного рода наследственная отягощенность - их средний коэффициент интеллекта составил 89,7.

Из таблицы 4 явствует, что существенной разницы в показателях интеллектуальных способностей у представителей различного пола не наблюдается (Рис. 3). Согласно подтвержденным данным, средний коэффициент интеллектуального развития мужчин и женщин приблизительно одинаков, с превалированием мужчин в высоких и низких диапазонах коэффициента (IQ 90-110 считается средним значением).

Таблица 3. Коэффициент интеллекта (IQ) в зависимости от образования

Закончил 9 классов	Ученик школы	Окончившие среднюю школу	Коледж	Неполное высшее	Высшее
84,00	107,00	86,00	87,00	94,00	95,00

Таблица 4. Распределение коэффициента интеллекта по половому признаку

Кол. пациентов мужского пола	Средний IQ пациентов мужского пола	Кол. пациентов женского пола	Средний IQ пациентов женского пола
149	89,53	101	89,8

Таблица 5. Показатели манифестации заболевания в среднем возрасте с учетом пола, диагноза, показателя интеллекта, средней продолжительности заболевания

	Пол	К-во	%	Средний возраст начала заболевания	Средняя продолжительность заболевания	Средний показатель IQ по полу	Средний показатель IQ
F20.0							
	Жен	93	39,7	15,3	15,8	90	
	Муж	141	60,3	15,8	15,3	89,7	
	Всего	234	93,6	15,6	15,6		89,8
F20.1							
	Жен	1	50	13	8	75	
	Муж	1	50	12	8	84	
	Всего	2	0,8	12,5	8		79,5
F20.5							
	Жен	7	63,6	14,6	23	89,7	
	Муж	4	36,4	15	24	87,5	
	Всего	11	4,4	14,8	23,5		88,6
F20.8							
	Жен	0	0				
	Муж	3	100	9	6,3	85	
	Всего	3	1,2	9	6,3		85

Таблица 6. Распределение позитивных и негативных симптомов и среднего IQ по возрастным группам

Возраст в годах, t	t<=9	13>t>=10	16>t>=13	18>t>=16	27>t>=18	36>t>=27	45>t>=36	Всего	%
К-во в группах	0	7	8	7	57	76	95	250	
Кол. позитивных симптомов	0	7	7	6	52	69	85	226	90.4
Кол. негативных симптомов	0	0	1	1	5	7	10	24	9.6
Средний IQ		105	104	90	87	88	90		



■ Средний IQ пациентов мужского пола
■ Средний IQ пациентов женского пола

Рис. 3. Коэффициент интеллекта по половому признаку

Диагнозы заболевания распределились следующим образом: F20.0-параноидальная шизофрения - 234 (93,6%) пациента, F20.1 – гебефреническая шизофрения 2 (0,8%), F20.5 - диагноз резидуальной шизофрении - 11 пациентов (4,4%) и шизофрения детского типа - F20.8 - 3 пациента (1,2%).

Из таблицы 5 явствует, что у пациентов с диагнозом гебефренической шизофрении (F20.1) заболевание выявилось в начале подросткового возраста (12-13 лет), а для всех остальных типов шизофрении (кроме детской) средний возраст манифестации заболевания соответствует позднему пубертатному (14-15 лет) возрасту. Самый низкий коэффициент интеллекта наблюдается у пациентов с гебефренической шизофренией, которая вследствие быстрого развития негативных симптомов считается тяжелой формой и у пациентов с детским типом шизофрении, что указывает на быстрое развитие когнитивной дисфункции.

У большинства обследованных - 226 (90,4%) болезнь началась с позитивными симптомами, со средним показателем интеллекта 89,3 балла. У 24 (9,6%) пациентов болезнь развивалась на фоне негативных симптомов, интеллектуальный коэффициент составил 92,6 балла (Таблица 6).

Из 250 пациентов стационарного лечения не проходили 33 (13,2%) пациента, уровень интеллектуального развития которых составил 89; уровень интеллектуального развития

пациентов, прошедших лечение в больнице составил 90. Задержка между началом заболевания и постановкой на учет составила около 5 лет.

Выводы.

1. Больной с относительно высоким интеллектом лучше информирован о проблеме, не отказывается от психосоциальной реабилитации и тренировки навыков, выражает большую готовность и мотивацию к сотрудничеству для восстановления утраченных навыков.
2. Гендерного различия в коэффициентах интеллектуального развития не выявлено.
3. Несмотря на болезнь, 18% исследуемых смогли получить высшее образование. Индекс интеллекта сравнительно высок у школьников и выпускников высших учебных заведений.
4. Более высокий показатель способности приобретать профессию, получить образование и возможность сохранить уровень интеллекта, отмечается в дебюте болезни.
5. Низкие значения коэффициента интеллекта наблюдались при гебефренической шизофрении. Предполагается, что преморбидально низкое значение коэффициента интеллекта влияет на симптоматику шизофрении и формирование той или иной ее формы.
6. Зависимости между типом (негативные или позитивные симптомы) манифестации заболевания и индексом интеллектуального развития не установлено, т.е., если уровень интеллекта преморбидально приближается к среднему показателю, то индекс интеллекта не влияет на симптомы шизофрении.

Шизофрения — это заболевание, которое отрицательно влияет на все жизненные показатели человека, включая когнитивные и социальные навыки. Эти изменения вызваны снижением так называемого энергетического потенциала, который подразумевает обеднение эмоциональной сферы, ограничение и исчезновение круга интересов, потерю мотивации и отчуждение. Исходя из вышесказанного и полученных результатов, огромное значение имеет принцип сохранения существующего интеллектуального уровня путем сочетания фармакологического лечения с когнитивными упражнениями и психосоциальной поддержкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зверева Н.В., Хромов А.И. Специфика когнитивного дефицита у детей и подростков при шизофрении: клинические и возрастные факторы. *Медицинская психология в России* 2014; 6: 1-24.
2. Зверева Н.В., Строгова С.Е., Коваль-Зайцев А.А., Симашкова Н.В., Хромов А.И., Власенкова И.Н. Психометрическая оценка интеллекта у детей с нарушениями психического развития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски* 2015; 115(5): 21-27.
3. Фрит Кристофер, Джонстон Эва. Шизофрения: Краткое введение/Пер. с англ. Ю.В. Крижевской. М.: Астрель; АСТ: 2005; 204.
4. Amminger GP, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Varez-Jimenez M, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: Findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophr Res.* 2011; 131: 112–119.
5. Cao Y., Kang C.Y., Wan S., Ding K.J., Li X.R. Relationship between clinical features and cognitive function in patients with childhood and adolescence-onset schizophrenia. *Zhongguo dang dai er ke za zhi. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* 2015; 17(4): 379-383.
6. Chan V. Schizophrenia and psychosis: diagnosis, current research trends, and model treatment approaches with implications for transitional age youth. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics* 2017; 26(2): 341-366.
7. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F., Diminic S., Stockings E., Scott J.G., Whiteford H.A. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia bulletin* 2018; 44(6): 1195-1203.
8. Clemmensen L., Vernal D.L., Steinhausen H.C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012; 12(1): 150.
9. Craddock K.E., Zhou X., Liu S., Gochman P., Dickinson D., Rapoport J.L. Symptom dimensions and subgroups in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2018; 197: 71-77.
10. Fleischhaker C, Schulz E, Tepper K, Martin M, Hennighausen K, Remschmidt H. Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005;31:769–780.
11. Greenstein D., Kataria R., Gochman P., Dasgupta A., Malley J.D., Rapoport J., Gogtay N. Looking for childhood-onset schizophrenia: diagnostic algorithms for classifying children and adolescents with psychosis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2014; 24(7): 366-373.
12. Hassan G.A., Taha G.R. Long term functioning in early onset psychosis: two years prospective follow-up study. *Behavioral and brain functions: BBF* 2011; 7: 28.
13. Heinrichs RW., Pinnock F., Muharib E., Hartman L., Goldberg J., Vaz S.M. Neurocognitive normality in schizophrenia revisited. *Schizophrenia Research: Cognition* 2015; 2(4): 227-232.
14. Helgeland MI, Torgersen S. Stability and prediction of schizophrenia from adolescence to adulthood. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14:83–94.
15. Hollis C., Palaniyappan L. Schizophrenia and psychosis CHAPTER 57 tex V2 - 02/11/2015 Page 748. Division of Psychiatry and Applied Psychology, Institute of Mental Health, University of Nottingham, UK.
16. Hsu C.W., Lee S.Y., Wang L.J. Gender differences in the prevalence, comorbidities and antipsychotic prescription of early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2018; 1-9.
17. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry.* 2005; 50: 892–900.
18. Kahn R.S., Keefe R.S. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(10): 1107-1112.
19. Kang C., Zhou H., Yang J., Yang R., Sun N., Wang S., Srihari V.H. Course, outcome and diagnosis stability of early-onset schizophrenia in Yunnan Province, China—a three years follow-up study. *Psychiatry Research* 2019; 271: 144-149.
20. Kelleher I., Connor D., Clarke M.C., Devlin N., Harley M., Cannon M. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychological Medicine* 2012; 42(9): 1857-1863.
21. Kyriakopoulos M, Frangou S. Pathophysiology of early onset schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* 2007; 19: 315–324.
22. Masi G, Mucci M, Pari C. Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs.* 2006;20:841–866.

23. Mayoral M, Zabala A, Robles O, Bombin I, Andres P, Parellada M, Moreno D, Graell M, Medina O, Arango C. Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study. *Eur Psychiatry*. 2008;23:375–383.
24. McClellan J., Stock S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2013; 52(9): 976-990.
25. Rabinowitz J, Levine SZ, Hafner H. A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;88:96–101.
26. Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennighausen K, Gutenbrunner C, Schulz E. Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm*. 2007;114:505–512.
27. Röpcke B, Eggers C. Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14:341–350.
28. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath, J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2: 141.
29. Slomiak S., Matalon D.R., Roth L. Very Early-Onset Schizophrenia in a Six-Year-Old Boy. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal* 2017; 12(2): 9-11.
30. Wicks-Nelson, Allen C. Israel. «Pervasive developmental disorders and schizophrenia». In Jewell, L. *Abnormal child and adolescent psychology*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall Higher Education: 2009; 327–359.

SUMMARY

ASSESSMENT OF INTELLIGENCE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA MANIFESTED IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Naneishvili N., Silagadze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study was to determine the level of intelligence in people with schizophrenia from childhood and adolescence. It is noteworthy that such studies were not conducted in Georgia. A total of 250 schizophrenic patients under the age of 45 who had the disease started before the age of 18 and who were treated in a psychiatric institution were examined. The study analyzed the obtained data on the level of intelligence from the point of view of age, sex, age of onset of the disease and its type, diagnosis and education.

As a result of the study, it was found that a high premorbid intellectual level contributes to combating the symptoms of the disease, high motivation, less resistance to the conducted drug and other treatment methods, the desire to cooperate with specialists, which helps maintain the level of functioning, including the desire to get an education. No correlation was discovered between the type of disease (negative or positive symptoms) and the IQ (intelligence quotient).

To maintain the daily functioning of schizophrenic patients, it is very important to maintain intellectual abilities at the onset of the disease, for which, along with pharmacological treatment, it is necessary to provide cognitive exercises and psychosocial support.

Keywords: schizophrenia, social functioning, cognitive function, intelligence quotient.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ИНТЕЛЛЕКТА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось определение уровня интеллекта у лиц, заболевших шизофренией в детском и подростковом возрасте.

Обследованы 250 больных шизофренией в возрасте до 45 лет, у которых заболевание началось в возрасте до 18 лет и лечение проводилось в психиатрическом учреждении. В исследовании проанализированы полученные данные уровня интеллекта в зависимости от возраста, пола, дебюта заболевания и его типа, диагноза и полученного образования.

В результате исследования установлено, что высокий преморбидальный интеллектуальный уровень способствует борьбе с симптомами заболевания, высокой мотивации, меньшему сопротивлению проводимому лекарственному и другим методам лечения, желанию сотрудничать со специалистами, что помогает поддерживать уровень функционирования, в том числе стремлению получить образование. Корреляции между типом заболевания (негативные или позитивные симптомы) и индексом интеллекта не выявлено.

Для ежедневного функционирования больных шизофренией необходимо поддерживать интеллектуальные способности больных в дебюте заболевания, обеспечить медикаментозное лечение, проведение когнитивных занятий и психосоциальную терапию.

რეზიუმე

ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში დაწყებულ შიზოფრენიით დაავადებულ პირებში ინტელექტის დონის შესწავლა

ნ. ნანეიშვილი, თ. სილაგაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში დაწყებულ შიზოფრენიით დაავადებულ პირებში ინტელექტის დონის განსაზღვრა.

შესწავლილია 45 წლის ასაკამდე შიზოფრენიით დაავადებული 250 პაციენტი, რომლებსაც დაავადება დაეწყო 18 წლამდე ასაკში და მკურნალობა უტარდებოდა ფსიქიატრიულ დაწესებულებაში. გაანალიზებულია ინტელექტის მაჩვენებლები ასაკობრივ-გენდერულ, დაავადების დაწყების ასაკისა და ტიპის, დიაგნოზისა და მიღებული განათლების ჭრილში.

კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ პრემორბიდული ინტელექტის მაღალი დონე ხელს უწყობს დაავადების სიმპტომებთან ბრძოლას, მაღალ მოტივაციას, ნაკლებ წინააღმდეგობას მედიკამენტოზურ თუ სხვა სახის მკურნალობაზე, სპეციალისტებთან თანამშრომლობის

სურვილს, რაც განაპირობებს არსებული ფუნქციონირების დონის შენარჩუნებას, განათლების მიღების სურვილს. დაავადების დაწყების ტიპსა (ნეგატიური თუ პოზიტიური სიმტომებ) და ინტელექტის მანკვებელს შორის კორელაცია არ დაფიქსირდა.

შიზოფრენიით დაავადებულ პირებში ყოველდღიური ფუნქციონირების შენარჩუნებისათვის უდიდესი

მნიშვნელობა ენიჭება დაავადების დაწყების პერიოდში არსებული ინტელექტუალური შესაძლებლობების შენარჩუნებას, რისთვისაც ფარმაკოლოგიურ მკურნალობასთან ერთად აუცილებელია კოგნიტიური ვარჯიშებისა და ფსიქო-სოციალური მხარდაჭერის უზრუნველყოფა.

მსგავსი კვლევა საქართველოში არ ჩატარებულა.

QUANTITATIVE AND QUALITATIVE ANALYSIS OF CONSUMPTION OF NARCOTIC DRUGS AND PSYCHOACTIVE SUBSTANCE BY THE BENEFICIARIES OF THE CENTER FOR MENTAL HEALTH AND PREVENTION OF ADDICTION LLC IN 2013-2017

Kiladze L., Todadze Kh., Balkhamishvili T., Gadelia E., Lezhava G.

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

The trustworthy data on the number of drug users in Georgia are reflected only in the findings of the epidemiological study of intravenous (IV) drug users. Therefore, for the assessment of the drug situation in the country we have to rely on the IV drug user statistics. At the same time, we have taken into account the fact that IV drug users fall into the group of problem drug users, which, in turn, reflects the gravity of the problem facing the country.

According to the consensus reached based on the 2010 study in Georgia (Sirbiladze 2010), the number of injection drug users (IDUs) was estimated at 40 000 (39 000-41 000), the prevalence rate made 1.5% (1.48%-1.52%) calculated for the population aged 18-64 [1]. According to the expert consensus based on the latest study determining the size of the IDU population, in 2014 (Sirbiladze), the number of injection drug users was estimated at 49 700 (49 208-50 192), the prevalence rate made 2.02% (2.00%-2.04%) calculated for the population aged 18-64, and 1.33%, calculated for the general population [2]. According to the data provided by the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), Georgia ranks 3rd among 111 countries by the rate of prevalence of drug use in the population aged 15-64 [3].

Scarcity of Georgia's 1999-2003 budget led to a considerable decline in the efficiency of the law-enforcement and border guard agencies' activity. The latter made for an inflow of substantial amounts of heroin, the accessibility of which, in turn, contributed to an increase in the IV drug users' rate.

Total elimination of the prescription system in the country in the same period, on the one hand, expanded the scope of self-medication, and, on the other hand, boosted the spread of over-the-counter or the so-called 'pharmacy' drug addiction, which is widespread in other countries too.

Over-the-counter agents can be divided into two major groups: narcotic drugs, narcotic drug precursors and other psychoactive substances. Narcotic drugs with the most devastating effect are codeine-made desomorphine, commonly referred to as 'Crocodile' (rus. 'Krokodil'), and the co-called 'Vint' and 'Jeff', ephedrine-containing preparations made from pseudoephedrine and ephedrone. The second group includes various types of psychoactive and sedative medications, which, on the one hand, promote spread of drug addiction, and, on the other hand, can cause polydrug abuse among adults in case of regular use.

By 2008, the inflow of heroin in Georgia dropped considerably as a result of activation of the administrative bodies. However, there was an unprecedented increase in the outflow of over-the-counter narcotics and psychoactive agents from the pharmacy network which was left beyond control. Pharmacy network actually turned into a safe source of supply for drug addicts, which automatically promoted the spread of the so-called 'pharmacy' drug addiction.

After coming into power in 2012, the ruling team launched, among others, the pharmacy system reform. The government implemented a number of reforms with the aim to establish control over the pharmacy network. The amendments to the Law of Georgia on Narcotic Drugs, Psychotropic Substances and Precursors, and Narcological Assistance were jointly initiated by the Ministry of Interior and the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia in 2014. The aforesaid amendments provided for criminal liability for illicit sale of codeine, ephedrone and pseudoephedrine-containing medications [4]. The pharmacy reform was carried out, resulting in reclassification of pharmacy products (the Minister's orders: 01-3/5, dated January 14, 2014; 01-43/5, dated July 4, 2014; 01-59/5, dated September 3, 2014). The pharmacy reform was designed to restrict supply of pharmaceutical products without doctor's prescription (i.e. real activation of the prescription system), and was aimed against self-medication and 'pharmacy' drug addiction. Particular focus was made on narcotic and psychoactive substances. Psychoactive substances used to produce narcotic effect were equated to non-narcotic pharmaceutical products under special control, and, as a result of their reclassification (the Minister's orders: 01-3/5, dated January 14), they have been dispensed only based on a prescription for non-narcotic therapeutic agents under special control, written on a prescription blank 'Form #2', approved under the order of the Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia [5].

Parallel to that, due to emergence of 'new psychoactive substances', on April 16, 2014, the Georgian Parliament passed the Law on New Psychoactive Substances, thus criminalizing the illegal production, procurement, possession etc. of new psychoactive agents.

Material and methods. Our research aims to produce qualitative and quantitative analysis of the use of narcotic drugs and psychoactive substances in 2013-2017. Clinical data on the beneficiaries offered inpatient service at the Center for Mental Health and Prevention of Addiction have been used as a research material. We examined 337 medical cards for 2013, 306 medical cards for 2014, 176 medical cards for 2015, 280 medical cards in 2016 and 420 medical cards for 2017.

Results and their discussion. It has been revealed that the reform has had a significant impact on the use of the so-called 'Crocodile' and 'Jeff', the home-made injecting drugs made from codeine and ephedrone agents, i.e. on the substances the regulation of dispensing of which has been subjected to the criminal law provisions. As for the use of psychoactive substances that are not subject to criminal liability, they have undergone qualitative changes, but in terms of quantity, the number of their users has not changed. In addition, the number of opiate drug users has started increasing again.

In particular, the rate of desomorphine 'Crocodile' users dropped to 3% (8 beneficiaries from 280 beneficiaries) in 2016, while the use of the aforesaid drug among hospitalized beneficiaries wasn't reported in 2017 (0 beneficiaries from 420 beneficiaries). Whereas the rate of those using 'Jeff' and 'Vint' drugs, i.e. the agents administered by drug addicts intravenously which alongside an increase in gravity of drug addiction also cause severe damage to the vital functions of the human organism within a short period of time, dropped to 1-2% (Fig. 1).

The dynamics of psychoactive and sedative substance use was as follows: high rate of use of gabapentin, baclosan and benzodiazepine group agents was reported in 2016. In 2016, 184 beneficiaries from hospitalized 280 beneficiaries used gabapentin, baclosan -175 beneficiaries, and benzodiazepines - 154 beneficiaries. (gabapentin- 66% , baclosan- 63%, benzodiazepines

- 55%). Although, by 2017, the aforesaid substances still maintained high rates. In 2017, 113 beneficiaries from hospitalized 420 beneficiaries used gabapentin, baclosan -109 beneficiaries, and benzodiazepines - 96 beneficiaries (gabapentin- 27% , baclosan- 26%, benzodiazepines - 23%), the use of zaleplon, tropicamide and barbiturates considerably reduced, and by 2017, the use of the aforesaid substances among hospitalized beneficiaries practically was not reported (Fig. 2).

The above results have had an impact on percentage distribution of hospitalized beneficiaries by nosologies. By 2016, the number of opioid-addicted individuals (from 280 beneficiaries to 49 beneficiaries, 17%) reduced largely due to desomorphine (from 30% to 3%). However, in 2017, the number of opioid-addicted persons increased again, totaling 42% (from 420 beneficiaries to 177 beneficiaries), this time at the expense of increased use of 'Black tar' heroin (BTH).

The rate of psychoactive and sedative substance dependent individuals varied from year to year. Namely, it increased from 24% to 34% in 2016, and there was a considerable drop to 12% reported in 2017. At the same time, the polysubstance dependence rate in 2016-2017 was steadily maintained at 35% (102-145 beneficiaries).

Noteworthy were the data on stimulant-dependent individuals. In this regard, a considerable drop from 19% to 5% was reported in 2015 (Out of 176 beneficiaries in 9 beneficiaries), which was presumably conditioned by restriction of the use of 'Vint' and 'Jeff' drugs. However, in 2017, an upward trend in stimulant use (from 5% to 9%, Out of 420 beneficiaries in 33 beneficiaries) was observed, allegedly as a result of consumption of the so-called new plant-based 'needles' and 'bio' amphetamines among the drug users. Cannabinoid dependence rate also increased from 2% to 5% in the reporting period (In 2015 out of 176 beneficiaries in 4 beneficiaries, and in 2017 –out of 420 beneficiaries 14 beneficiaries) (Fig. 3).

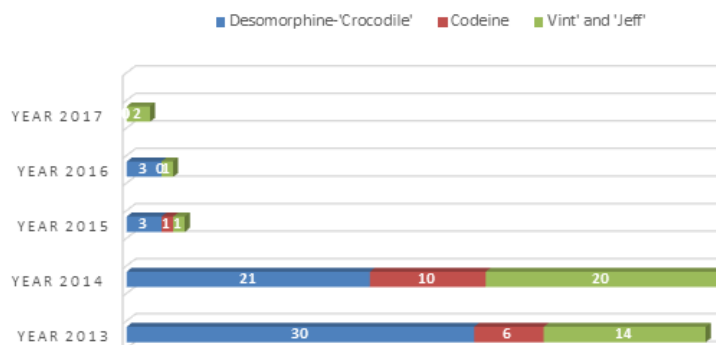


Fig. 1. Home-made injection drug use by year

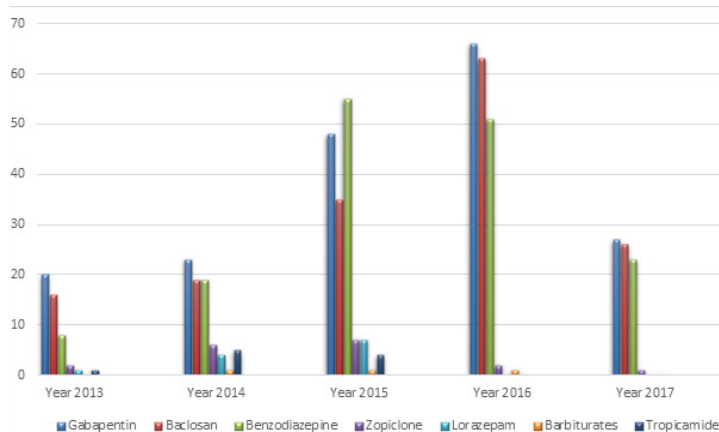


Fig. 2. Non-injection use of psychoactive and sedative substances by year

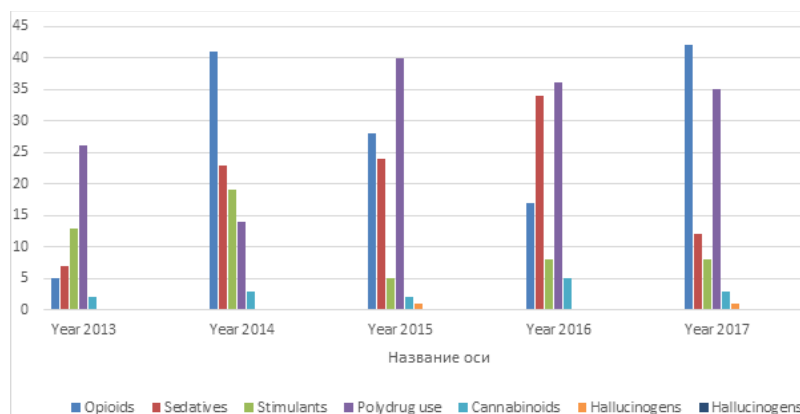


Fig. 3. Percentage distribution of hospitalized beneficiaries by year and nosology

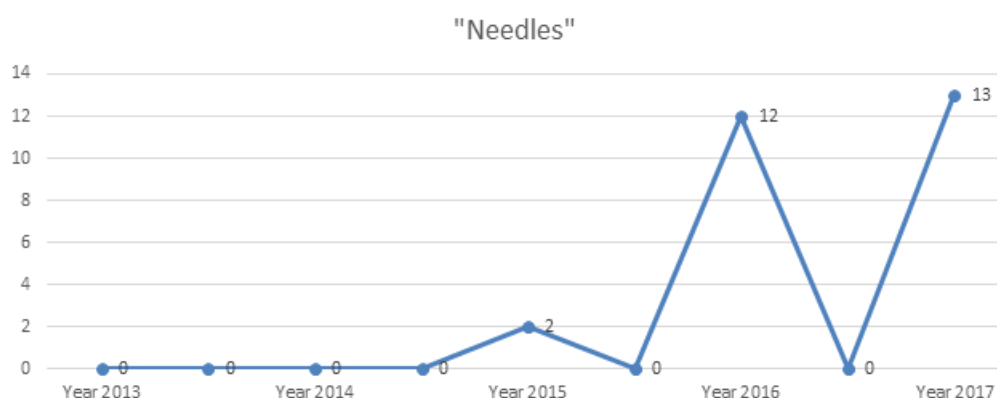


Fig. 4. Percentage distribution of 'needles' use by hospitalized beneficiaries by year

Conclusion.

Regrettably, an epidemiological study of drug-dependent individuals has not been conducted in Georgia in recent years, which makes it hardly possible to draw reliable conclusions on the efficiency of the measures taken. We believe that such studies should be carried out systematically, as is customary in Europe, at least to determine the efficiency of the measures against drug addiction.

Proceeding from the aforesaid, the qualitative and quantitative analysis of the outcome of narcotic drug and psychoactive substance use in 2013-2017 may be summarized as follows:

The 2014 pharmacy reform aimed at real activation of the prescription system, directed against self-medication and 'pharmacy' drug addiction. According to our records, the aforesaid regulation has had a significant impact on the use of pharmaceutical agents. As a result of reform, the use of the so-called 'Crocodile', 'Vint' and 'Jeff', the home-made intravenous drugs derived from particularly harmful codeine and ephedrine group agents, has dropped considerably ('Crocodile' consumption dropped from 30% to 3%, 'Jeff' and 'Vintage' - from 14% to 1%). However, in 2016, the so-called 'Needle', a new home-made injection drug derived from the plant *Ephedra sinica*, appeared in an attempt to replace hard-to-get pharmacy agents, such as ephedrine and pseudoephedrine, with the home-made stimulants derived from the *Ephedra* plant, which is growing wild in Georgia (Fig. 4).

Whereas the 'Crocodile', a home-made derivative of codeine, has been substituted with the opiate agents smuggled into the black market, including the so-called 'Black tar' and heroin.

The consumption of psychoactive and sedative substances such as gabapentin, baclosan and benzodiazepine group agents,

is maintained at high rates. However, the consumption of zaleplon, tropicamide and barbiturates has considerably reduced as a result of the reform. As far as we know, adolescents' access to psychoactive substances and analgesic agents has been reduced, which is undoubtedly a significant and positive result. However, according to our records, the number of marijuana users has increased, which has been confirmed by the U.S. Department of State's International Narcotics Control Strategy Report for 2018. According to the International Narcotics Control Strategy Report: Drug and Chemical Control 2018, marijuana consumption by Georgian youth has increased up to 11% [6].

REFERENCES

1. DRUG SITUATION IN GEORGIA 2012. ANNUAL REPORT. 3 Problem drug use. 3.1. Prevalence of problem drug use (PDU) Sirbiladze 2010. Estimating the prevalence of injecting drug use in Georgia. Consensus report. Tbilisi. Bemoni Public Union. Sirbiladze T, Baramidze L, BarataShvili P, Javakhishvili J, Machavariani M, Tsitskishvili D, Zakarashvili T 2006 Georgia Anti Drug Strategy, Tbilisi.
2. DRUG SITUATION IN GEORGIA 2015 ANNUAL REPORT. 3 Problem drug use. Population Size Estimation of People who Inject Drugs in Georgia 2014 Study Report. July 2015 The report was prepared by Dr Tamar Sirbiladze and Dr Lela Tavzarashvili (BPU) and Dr Ivdity Chikovani, Dr Natia Shengelia, Lela Sulaberidze (CIF).
3. World Drug Report 2017
4. Order №344/№01-30/□/№147, dated May 13, 2014, of the

Minister of Interior, Minister of Labor, Health and Social Affairs and Minister of Finance of Georgia
5. Orders #01-3/□, dated January 14, 2014; 01-43/□ dated July 4, 2014; 01-59/□, dated September 3, 2014, of the Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia
6. U.S. Department of State - International Narcotics Control Strategy Report Drug and Chemical Control March 2018

SUMMARY

QUANTITATIVE AND QUALITATIVE ANALYSIS OF CONSUMPTION OF NARCOTIC DRUGS AND PSYCHOACTIVE SUBSTANCE BY THE BENEFICIARIES OF THE CENTER FOR MENTAL HEALTH AND PREVENTION OF ADDICTION LLC IN 2013-2017

Kiladze L., Todadze Kh., Balkhamishvili T., Gadelia E., Lezhava G.

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

Our research aims to produce qualitative and quantitative analysis of the use of narcotic drugs and psychoactive substances in 2013-2017 and their impact on drug abuse in the country. We studied 1519 medical cards of hospitalized beneficiaries.

According to the obtained results, 'pharmacy' drug addiction is still widespread in Georgia. According to our data, it is hardly possible to determine, whether drug addicts consume the agents obtained at Georgian pharmacy network, or use the smuggled psychoactive substances. Regrettably, the consumption of opiates- 'Black tar' and heroin has increased again.

It should be noted that beneficiaries don't indicate the consumption of ecstasy and similar-type preparations without a special survey, since the patients apparently do not classify them as narcotic drugs, as in the case of marijuana.

Georgia's drug policy is focused more on reducing the drug supply, rather than its demand. Based on the analysis of the present material we can conclude that the imposition of criminal liability and toughening of the administrative measures are hardly enough to achieve an optimal goal in terms of drug use reduction. It is necessary to implement, at appropriate scale, a set of complex measures that will be tailored to administrative measures, including preventive, remedial and rehabilitation measures.

Keywords: drug addiction, prevalence, marijuana, heroin, consumption, injection drug user, polydrug use.

РЕЗЮМЕ

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ НАРКОТИКОВ И ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ БЕНЕФИЦИАРАМИ ООО ЦЕНТРА ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРКОМАНИИ В 2013-2017 ГГ.

Киладзе Л.Н., Тодадзе Х.Г., Балхамишвили Т.Г., Гаделия Э.Н., Лежава Г.Г.

ООО "Центр психического здоровья и профилактики наркомании", Тбилиси, Грузия

Целью исследования явился количественный и качественный анализ потребления наркотиков и психоактивных ве-

ществ бенефициарами в "Центре психического здоровья и профилактики наркомании" в 2013-2017 гг. и их влияние на наркотики в стране.

Изучено 1519 госпитализированных больничных карточек. Согласно полученным результатам, фармацевтическая наркомания, по-прежнему, широко распространена в Грузии. По нашим данным, невозможно определить психоактивные вещества, используемые наркозависимыми лицами, приобретаются в аптечной сети Грузии или являются контрабандой. К сожалению, использование опиатов («сырец» и героин) на сегодняшний день значительно увеличилось.

Политика в отношении наркотиков в Грузии направлена скорее на сокращение поставки наркотических средств, чем спроса. Анализ полученного в результате проведенного исследования материала выявил невозможность достижения оптимальной цели сокращения потребления наркотиков только за счет ужесточения уголовной ответственности и административных мер. Необходимо разработать комплекс профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий в соответствующих областях, адаптируясь к административным мерам.

რეზიუმე

2013-2017 წლებში შპს ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრის ბენეფიციარების მიერ მოხმარებული ნარკოტიკებისა და ფსიქოაქტიური ნივთიერებების რაოდენობრივი და თვისობრივი ანალიზი

ლ. კილაძე, ხ. თოდაძე, თ. ბალხამიშვილი, ე. გადელია, გ. ლეჟავა

შპს „ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი“, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 2013-2017 წწ. "ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრში" პოსპიტალიზირებული ბენეფიციარების მიერ მოხმარებული ნარკოტიკებისა და ფსიქოტროპული ნივთიერებების რაოდენობრივ თვისობრივი ანალიზი და მათი გავლენა ქვეყანაში არსებულ ნარკოვითარებაზე. შესწავლილია 1519 პოსპიტალიზირებული ბენეფიციარების სამედიცინო ბარათები.

მიღებული შედეგების შესაბამისად სააფთიაქო ნარკომანია კვლავ ფართოდ არის გავრცელებული საქართველოში. კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების მიხედვით შეუძლებელია იმის განსაზღვრა წამალდამოკიდებულები მოხმარენ საქართველოს სააფთიაქო ქსელიდან გატანილ პრეპარატებს, თუ სარგებლობენ კონტრაბანდული გზით შემოტანილი ფსიქოაქტიური ნივთიერებით. სამწუხაროდ, კვლავ მნიშვნელოვნად გაიზარდა ოპიატების - „სირეცისა“ და პეროინის მოხმარება.

განსაკუთრებული აღნიშვნის ღირსია, რომ ბენეფიციარები სპეციალური გამოკითხვის გარეშე არ აღნიშნავენ ექსტაზის და ანალოგიური ტიპის პრეპარატების მოხმარებას, როგორც ჩანს პაციენტები ამ პრეპარატებს, ისევე, როგორც მარიხუანას, არ იყოს არ მიაკუთვნებენ ნარკოტიკების კატეგორიას.

საქართველოს ნარკოპოლიტიკა მეტად ორიენტირებულია ნარკოტიკების მიწოდებისკენ, ვიდრე მოთხოვნის შემცირებაზე. განხილული მასალის ანალიზის

შედეგებზე დაყრდნობით, ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ მხოლოდ სისხლისსამართლის პასუხისმგებლობისა და ადმინისტრაციული ზომების გამკაცრების საშუალებით შეუძლებელია ოპტიმალური მიზნის მიღწევა ნარკოტიკების მოხმარების

შემცირების თვალსაზრისით. აუცილებელია განხორციელდეს იმ ღონისძიებათა კომპლექსი, რომელიც მოიცავს პრევენციულ, სამკურნალო და სარეაბილიტაციო ღონისძიებებს შესაბამისი მასშტაბით, მისაღებულს ადმინისტრაციულ ღონისძიებებთან.

CLINICAL-DIAGNOSTIC PECULIARITIES OF WITHDRAWAL SYNDROME CAUSED BY CONSUMPTION OF HOME-MADE DRUG SYNTHESIZED FROM EPHEDRA PLANT “VINT”

¹Asatiani N., ^{2,3}Todadze Kh.

¹*Drug AddictiоneClinic “Neogeni”;* ²*Tbilisi State Medical University;*
³*Center for Mental Health and Prevention of addiction, Georgia*

In Georgia, over the last few years, due to the difficulty in obtaining classical drugs, significant increase of prices and attempts to avoid the criminal responsibility, the consumers began using artisinally prepared drugs. Consequently, two main groups of the drugs—home produced opioids (“Crocodile” containing Desomorphine) and homemade psychostimulants have been distributed.

In our country, two types of home-produced psychostimulants, so called “Jeff” and “Vint” in slang, have been used to get the desired effects. The above mentioned psychostimulants are originally produced from anti-cold medications (often issued without any prescription by pharmacies) containing ephedrine, pseudoephedrin or phenylpropanolamine hydrochloride (norephedrine) using certain chemical components. As a result of chemical treatment of the precursors containing the above mentioned preparations, the psycho-stimulating drugs such as ephedrine and alpha-iodine-pervitin will be produced.

The toxic effect caused by the home-produced psychostimulant “Vint” is the result of alpha-iodine-pervitin (methamphetamine group), while as for “Jeff”, in addition to ephedron, potassium permanganate, an aggressive neurotropic toxin, is used for drug production.

In 2014, in Georgia, the drug products containing codeine, ephedrine, pseudoephedrine, and phenylpropanolamin have been included in the list of drugs, and consequently, drug realization was strictly limited, but Georgian drug addicts soon found an alternative way to produce home-made stimulant drug - «Vint». This new way for drug production appeared to be Ephedra-plant.

Ephedra is an evergreen shrub, spread mainly in the countries with dry climate, for example South Europe, North Africa, Central Asia, South America, etc. This plant is also widespread in Georgia. Ephedra contains alkaloids and 7 ephedrine-type components found at concentrations of 0.02-3.4% ephedrine and pseudoephedrine.

For preparing home-produced psychostimulatory “Vint”, apart from the plant ephedra, the toxic components such as crystal iodine, hydrochloric acid, red phosphorus, gasoline, and others, have been used. Producing process is rather complex and lasts approximately 4-5 hours on average, while preparation of classical “Vint” requires relatively little time. Yellowish, transparent liquid with green apple aroma, containing alpha-iodine-pervitin was obtained through a complex chemical reaction. The

latter is a drug stimulating the release of catecholamines, namely dopamine (DA) and noradrenaline (NA), determining the activation of these systems (especially dopaminergic system).

Herewith, pervitin leads to reduction of catecholamines (including serotonin) recapture and inhibits MAO enzyme, eventually resulting in activation of dopaminergic, noradrenergic and serotonergic systems, clinically manifested as psycho-motor stimulation [1-3].

Due to three main reasons the home-made psychostimulator-“Vint” from Ephedra plant is particularly dangerous for consumers, and particularly - adolescents: 1. Ease of access and relative cheapness of the components necessary for drug preparation; 2. Simplicity of technological process; 3. The third factor, raising specific concerns of the specialists, is high narcogenic effect of home-produced drug and its most harmful effect on central nervous system and psyche [4-7,9].

The aim of the study - according to the above-mentioned, the study aiming at description of clinico-diasgnostical peculiarities of the patterns and withdrawal states caused by consumption of Ephedra plant home-made drug - «Vint», was carried out.

Material and method. 50 patients, 20-65 of age, hospitalized with ephedron withdrawal effect (with drawal effect caused by consumption of the drug prepared from Ephedra plant or classic “Vint”), were involved in the study conducted at Narcological Clinic “Neogeni”.

The patients were divided into two main groups: in the first group were united the patients with the withdrawal effect caused by consumption of the drug prepared from Ephedra plant and in the second group - classical “Vint” consumers. Patients were selected and diagnosed according to the ICD-10 criteria. The study was conducted on the basis of informed consent, keeping with the bioethical principles.

The withdrawal state, particularly expression of its individual symptoms has been evaluated in patients of both groups. Intensity of withdrawal state was assessed before treatment [8,10] and after 2 weeks of inpatient treatment according to Amphetamine Withdrawal Assessment Scale (Amphetamine Withdrawal Assessment Scale, Drug & Alcohol Services Council, SA, 2002). The affective anxieties inpatients of the study group were assessed on the base of Beck Anxiety Inventory scale and Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). The craving intensity was measured according to the Brief Substance Craving Scale.

Results and their discussion. All patients participating in the study revealed cyclic type of narcotization: an average 3-4 days of narcotization period was followed by 2-3 days of abstinence, when patients experienced acute weakness, sleepiness (often after the usage of sedative preparations), appetite enhancing, etc.

Consuming “classical pharmaceutical “Vint”, patients described a stronger “ in comparison with Ephedra plant-based drug. Abstinence period was followed by actualization of craving for the drugs and beginning a new cycle.

For all patients involved in the study, at least 24 hours passed after the last injection of home-made drug.

Withdrawal symptoms developed due to stimulant drug consumption in patients of both groups include: enhanced anxiety, depression, dysphoria and anhedonia, paranoid delusion, visual and auditory illusions and/or hallucinations, general weakness, pain, hyperhidrosis, appetite enhancing, sleep disturbance, drug addiction and etc.

78% of studied patients of the first group experienced increased feelings of anxiety, 58% - pain, 65% - depression, out of which the suicidal thoughts were revealed in 5%, and 7% had psychotic disorders paranoid or hallucinosis, respectively.

According to the Amphetamine Withdrawal Assessment Scale (Drug & Alcohol Services Council, SA, 2002), it was found that before treatment 65% of first group patients showed severe, 15% - moderate and 20% - mild withdrawal effects (Fig. 1), respectively. Before treatment, 55% of patients showed craving for hard drugs, 25% - for moderate and 20% - for weak drugs, respectively (Fig. 2).

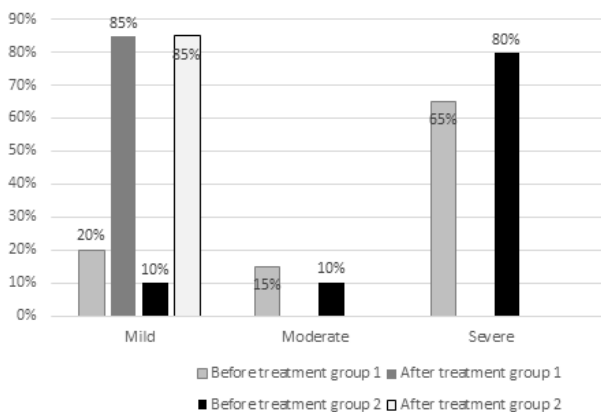


Fig. 1. Withdrawal effects before and after treatment

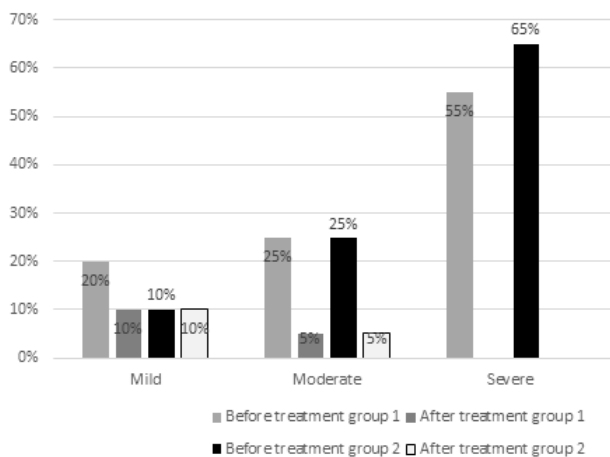


Fig. 2. Craving before and after treatment

The study results showed that 35% of the first group patients did not have depression, while 15% of patients developed mild, 30% - moderate, and 20% - severe depression, respectively. As it was mentioned above, the suicidal thoughts were revealed in 5% of patients (Fig. 3).

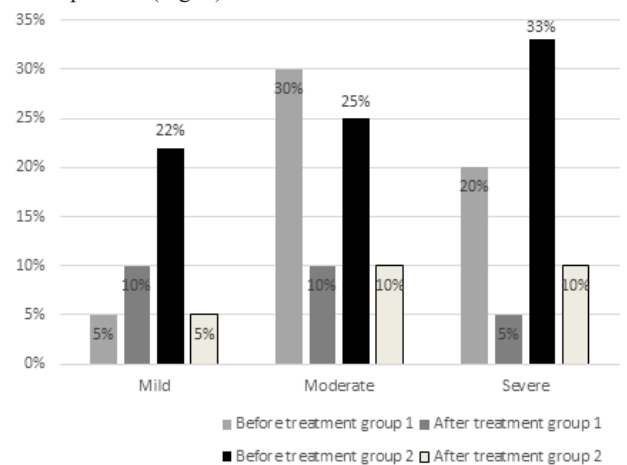


Fig. 3. Depression before and after treatment

Before treatment, in 22% of the first group patients no increase of personal anxiety level was revealed, 15% - experienced low levels of personal anxiety, 28% - moderate level of personal anxiety, and 35% - high level of personal anxiety, respectively (Fig. 4).

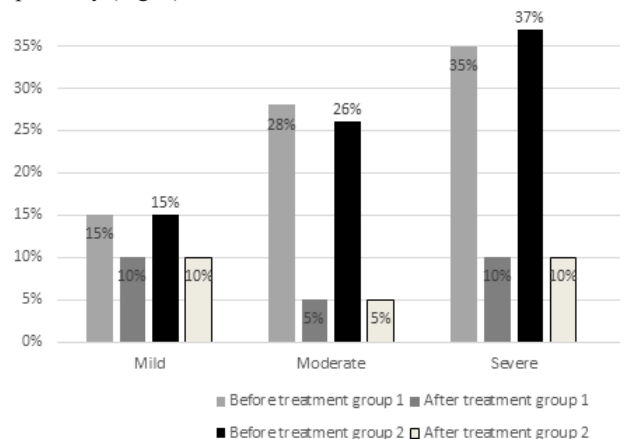


Fig. 4. Personal anxiety before and after treatment

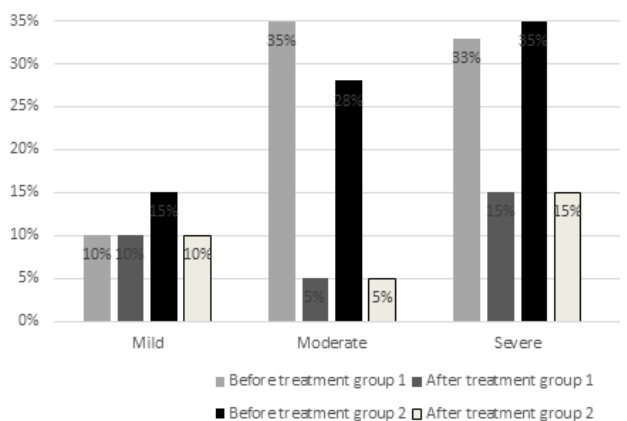


Fig. 5. Situational anxiety before and after treatment

Table. Patient scores before and after treatment

	Withdrawal State			Craving			Depression			Personal anxiety			Situational anxiety		
	Mild	Mo- de- rate	Se- vere	Mild	Mo- de- rate	Strong	Mild	Mo- de- rate	Strong	Mild	Mo- de- rate	Strong	Mild	Mo- de- rate	Strong
Be- fore treat- ment	20%	15%	65%	20%	25%	55%	15%	30%	20%	15%	28%	35%	10%	35%	33%
After treat- ment	85%	—	—	10%	5%	—	10%	10%	5%	10%	5%	10%	10%	5%	15%
Be- fore treat- ment	10%	10%	80%	10%	25%	65%	22%	25%	33%	15%	26%	37%	15%	28%	35%
After treat- ment	85%	—	—	10%	5%	—	5%	10%	10%	10%	5%	10%	10%	5%	15%

Similar percentage data were obtained after the study conducted to determine the level of situational anxiety. Before starting treatment, in 22% of patients no increase in situational anxiety level was observed, 10% of patients experienced low level of situational anxiety, 35% - moderate level of situational anxiety and 33% - high level of situational anxiety, respectively (Fig. 5).

Having based on the Amphetamine Withdrawal Assessment Scale, it was revealed that after 2-week inpatient treatment (antidepressants, tranquilizers, anticonvulsants, neuroleptics, nootropics, hepatoprotectors, and infusion and vitamin-therapy, psychotherapeutic and physiotherapeutic procedures) 85% of patients of the first group had mild withdrawal effects while in the rest of patients, withdrawal symptoms were minimally expressed, mainly in the form of residual effects. 85% of patients showed no craving for drugs, 5% - moderate craving and 10% - weak craving for the drugs, respectively. After treatment 75% of patients in the first group did not experience depression, 10% of patients had mild, 10% - moderate, and 5% - severe depression. No suicidal ideation was observed in any patient. After treatment, none of the patients had psychotic disorder.

To the end of the treatment 75% of patients of the first group showed an increase in personal anxiety level, 10% - mild, 5% - moderate, and 10% - high level of personal anxiety, respectively. By the end of the treatment, 70% of patients did not show increase of personal anxiety level, 10% - mild, 5% - moderate level of situational anxiety, and 15% - high level of situational anxiety, respectively. In 78% of patients of the second group showed an increase of anxiety level, 58% - revealed algic phenomenon, 75% - depression, among them 5% - experienced suicidal thoughts, 15% - psychotic disorders of delusional or hallucinating character, respectively.

Having based on the Amphetamine Withdrawal Assessment Scale, it was found that before treatment 80% of the second group patients had severe, 10% - moderate and 10% - mild withdrawal symptoms. Before starting the treatment, 65% craving for hard drugs, 25% - for moderate and 10% for weak drugs, respectively.

The study results showed that before treatment 20% of the second group patients did not experience depression, while 22% of patients developed mild, 25% - moderate, and 33% - severe depression, respectively. As it was mentioned above, the suicidal thoughts were revealed in 5% of patients.

Before treatment, in 22% of the second group patients no increase in personal anxiety level was revealed, 15% - experienced low levels of personal anxiety, 26% - moderate level of personal anxiety, and 37% - high level of personal anxiety, respectively. Similar percentage data were obtained after the study conducted to determine the level of situational anxiety. Before starting treatment, in 22% of patients an increased level of situational anxiety was not observed, 15% of patients experienced low level of situational anxiety, 28% - moderate level of situational anxiety and 35% - high level of situational anxiety, respectively.

Having based on the Amphetamine Withdrawal Assessment Scale, it was revealed that after 2-week inpatient treatment (antidepressants, tranquilizers, anticonvulsants, neuroleptics, nootropics, hepatoprotectors, and infusion and vitamin-therapy, psychotherapeutic and physiotherapeutic procedures) 85% of patients of the second group had mild withdrawal effects while in the rest of patients, withdrawal symptoms were minimally expressed, mainly in the form of residual effects. 85% of patients showed no craving for the drugs, 5% - moderate and 10% - weak craving for the drugs, respectively.

After treatment 75% of patients of the second group did not experience depression, 5% of patients had mild, 10% - moderate, and 10% - severe depression. No suicidal ideation was observed in any patient. After treatment, none of the patients had psychotic disorder.

To the end of the treatment 75% of patients of the second group showed an increase in personal anxiety level, 10% - mild, 5% - moderate, and 10% - high level of personal anxiety, respectively. By the end of the treatment, 70% of patients did not show increase of personal anxiety level, 10% - mild, 5% - moderate level of situational anxiety, and 15% - high level of situational anxiety, respectively (Table).

Conclusion. Basing on the study material, it should be emphasized that the narcotic drug "Vint", home-produced from Ephedra-plant, has a high addictive potential. Withdrawal state, characterized with the following symptoms: enhanced anxiety, depression, dysphoria and anhedonia, paranoid delusion, visual and auditory illusions and/or hallucinations, general weakness, pain phenomenon, hyperhidrosis, increased appetite, sleep disturbance, drug craving and etc., used to develop in an average 24 hours after termination of the home-made drug injection. The

most common symptoms of withdrawal state are - enhanced anxiety, pain phenomenon and depression.

As a result of the study, it was concluded that after termination consuming the Ephedra plant-produced "Vint" the patients had developed: more severe withdrawal state and relatively less - moderate and mild withdrawal states. The rate of craving for drug, depression, personal and situational anxiety were high as well. The Patients of the first group developed a relatively severe withdrawal state, the rates of depression and craving were high as well; as for the indicators of individual and situational anxiety no substantial changes were revealed. 2-week complex treatment resulted in expressed positive dynamics in regards to the above-mentioned disorders. It is noteworthy to mention that after treatment no suicidal ideation or psychotic disorders were observed in any patient. The severity of withdrawal state, as well as the indicators of depression and anxiety were significantly decreased.

REFERENCES

1. Xie Z, Miller GM. A receptor mechanism for methamphetamine action in dopamine transporter regulation in brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 330(1) 316-25.
2. Yu S, Zhu L, Shen Q, Bai X, Di X. Recent advances in methamphetamine neurotoxicity mechanisms and its molecular pathophysiology. *Behav. Neurol.* 2015;103969.
3. Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci.* 2004; 24(26): 6028-36.
4. Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley DM The clinical toxicology of methamphetamine. *Clin Toxicol (Phila).* 2010; 48(7): 675-94.
5. Rusinyak, Daniel E. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *Neurologic Clinics* 2011; 29(3): 641-655.
6. Thrash B, Thiruchelvan K, Ahuja M, Suppiramaniam V, Dhasekaran M. Methamphetamine -induced neurotoxicity: the road to Parkinson Disease. *Pharmacol Rep.* 2009; 61(6): 966-77.
7. Thrash B, Thiruchelvan K, Ahuja M, Suppiramaniam V, Dhasekaran M. Methamphetamine-induced neurotoxicity: the road to Parkinson's disease. *Pharmacol Rep.* 2009; 102.
8. Stoops WW, Rush CR. Combination pharmacotherapies for stimulant use disorder: a review of clinical findings and recommendations for future research. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014; 7(3): 363-74.
9. O'Connor P. Amphetamines: Drug Use and Abuse. Merck Manual Home Health Handbook. Merck: 2013; 320-325.
10. Cretzmeyer M, Sarrazin MV, Huber DL, Block RI, Hall JA. Treatment of methamphetamine abuse: research findings and clinical directions. *J Subst Abuse Treat* 2003;24:267-77.

SUMMARY

CLINICAL-DIAGNOSTIC PECULIARITIES OF WITHDRAWAL SYNDROME CAUSED BY CONSUMPTION OF HOME-MADE DRUG SYNTHESIZED FROM EPHEDRA PLANT "VINT"

¹Asatiani N., ^{2,3}Todadze Kh.

¹Drug Addiction Clinic "Neogeni"; ²Tbilisi State Medical University; ³Center for Mental Health and Prevention of addiction, Georgia

According to the above-mentioned, the study aiming at description of clinico-diasgnostical peculiarities of withdrawal

states caused by consumption of Ephedra plant home-made drug - "Vint" has been conducted.

50 patients 20-65 of age, hospitalized with ephedrone withdrawal effect (withdrawal effect caused by consumption of the drug prepared from Ephedra plant or classic "Vint"), were involved in the study conducted at Narcological Clinic "Neogeni". The patients were divided into two main groups: in the first group were united the patients with the withdrawal effect caused by consumption of the drug prepared from Ephedra plant and in the second group - "classical pharmaceutical "Vint" consumers. Patients were selected and diagnosed according to the ICD-10 criteria. The study was conducted on the basis of informed consent, keeping with the bioethical principles. The withdrawal state, particularly expression of its individual symptoms has been evaluated in patients of both groups. Intensity of withdrawal state was assessed before treatment and after 2 weeks of stationary/inpatient treatment according to Amphetamine Withdrawal Assessment Scale (Amphetamine Withdrawal Assessment Scale, Drug & Alcohol Services Council, SA, 2002). The affective anxieties in patients of the study group were assessed on the base of Beck Anxiety Inventory scale/scoring and Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). The craving intensity was measured according to the Brief Substance Craving Scale.

As a result of the study, it was concluded that after termination consuming the Ephedra plant-produced preparation "Vint" the patients had developed: more severe withdrawal state and relatively less - moderate and mild withdrawal states. The rate of craving for drug, depression, personal and situational anxiety were high as well. The Patients of the first group developed a relatively severe withdrawal state, the rates of depression and craving were high as well; as for the indicators of individual and situational anxiety no substantial changes were revealed. 2-week complex treatment resulted in expressed positive dynamics in regards to the above-mentioned disorders. It is noteworthy to mention that after treatment no suicidal ideation or psychotic disorders were observed in any patient. The severity of withdrawal state, as well as the indicators of depression and anxiety were significantly decreased.

Keywords: psychostimulant drugs, homemade psychostimulants, plant ephedra "Vint".

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АБСТИНЕНТНОГО СОСТОЯНИЯ, ВЫЗВАННОГО ПРИЕМОМ НАРКОТИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА «ВИНТ», КУСТАРНО ИЗГОТОВЛЕННОГО ИЗ РАСТЕНИЯ ЭФЕДРЫ

¹Асатиани Н.Т., ^{2,3}Тодадзе Х.Г.

¹Наркологическая клиника «Неогени»; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³Центр психического здоровья и превенции наркомании, Грузия

Целью исследования явилось описание клинко-диагностических особенностей абстинентного состояния, вызванного приемом «хвойного винта», кустарно изготовленного из растения эфедры.

В исследовании приняли участие 50 пациентов в возрасте 20-65 лет, стационарированных в наркологической клинике «Неогени» с абстинентным синдромом от приема эфедрона. Пациенты были разделены на две основные группы: пациенты первой группы были объединены с абстинентным

состоянием, вызванным приемом кустарного наркотика, изготовленного из растения эфедры - «Хвойного винта», а во второй группе пациенты были объединены с абстинентным состоянием, вызванным приемом «Аптечного винта». Пациенты отобраны и диагностированы для исследования в соответствии с критериями ICD-10. Исследование проводилось с учётом биомедицинских принципов, с учетом информированного согласия. Оценено абстинентное состояние обеих групп пациентов, в частности выражение отдельных симптомов. До лечения и спустя 2 недели после стационарного лечения, проведена оценка интенсивности стимулирующего абстинентного состояния у исследуемых пациентов по шкале оценки состояния, вызванного прекращением приема амфетаминов (Amphetamine Withdrawal Assessment Scale, Drug & Alcohol Services Council, SA, 2002). Аффективные расстройства исследуемых пациентов оценивались по шкале депрессии Бека и шкале личностной и ситуативной тревожности Спилберга. Интенсивность влечения измеряли посредством шкалы пристрастия к наркотикам (Brief Substance Craving Scale).

В результате исследования установлено, что вследствие прекращения приема «Хвойного винта», изготовленного из растения эфедры, у большинства пациентов развилось сильное абстинентное состояние.

Показатели потребности в наркотиках (влечения к наркотикам), депрессии, личностной и ситуативной тревожности были также высокими. У пациентов первой группы развилось тяжелое абстинентное состояние, высокими были также показатели депрессии и влечения к наркотикам, что касается личностной и ситуативной тревожности, в этом отношении существенных изменений не выявлено. В результате двухнедельного комплексного лечения отмечается выраженная положительная динамика по отношению к вышеуказанным нарушениям. Следует отметить, что после лечения ни у одного из пациентов не отмечались суицидальные мысли, психотические расстройства, значительно снизилась активность абстинентного состояния, а также показатели депрессии и тревожности.

რეზიუმე

მცენარე ეფედრასგან კუსტარულად დამზადებული ნარკოტიკული ნივთიერების - „ვინტის“ მოხმარებით გამოწვეული აღკვეთის მდგომარეობის კლინიკურ-დიაგნოსტიკური თავისებურებები

¹ბ. ასათიანი, ^{2,3}ხ. თოღაძე

¹ნარკოლოგიური კლინიკა „ნეოგენი“; ²თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ³ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მცენარე ეფედრასგან კუსტარულად დამზადებული „წიწვების ვინტის“

მოხმარებით გამოწვეული აღკვეთის მდგომარეობის კლინიკურ-დიაგნოსტიკური თავისებურებების შესწავლა.

კვლევაში მონაწილეობა მიიღო ნარკოლოგიურ კლინიკა ნეოგენში ეფედრონული აღკვეთის მდგომარეობით 20-65 წ. სტაციონირებულმა 50-მა პაციენტმა. პაციენტები დაყო 2 ჯგუფად: პირველ ჯგუფში გაერთიანდა პაციენტები მცენარე ეფედრასგან დამზადებული კუსტარული ნარკოტიკის - „წიწვების ვინტი“, მოხმარებით გამოწვეული აღკვეთის მდგომარეობით, მეორე ჯგუფში კი გაერთიანდნენ პაციენტები „საფთიაქო ვინტის“ მოხმარებით გამოწვეული აღკვეთის მდგომარეობით. კვლევისთვის პაციენტების შერჩევა და დიაგნოსტიკა ხდებოდა ICD-10-ით გათვალისწინებული კრიტერიუმების მიხედვით. კვლევა ტარდებოდა ბიოეთიკური პრინციპების გათვალისწინებით, ინფორმირებული თანხმობის საფუძველზე.

შეფასდა ორივე ჯგუფის პაციენტების აღკვეთის მდგომარეობა, კერძოდ კი მისი ცალკეული სიმპტომების გამოხატულება. მკურნალობის დაწყებამდე და 2-კვირიანი სტაციონარული მკურნალობის შემდეგ, მოხდა საკვლევი პაციენტების სტიმულაციური აღკვეთის მდგომარეობის ინტენსივობის შეფასება ამფეტამინების აღკვეთის მდგომარეობის შესაფასებელი სკალით (Amphetamine Withdrawal Assessment Scale, Drug & Alcohol Services Council, SA, 2002). საკვლევი პაციენტების ავექტური აშლილობანი შეფასდა ბეკის დეპრესიის საზომი სკალისა და სპილბერგის სიტუაციური და პიროვნული შფოთვის საზომი სკალის საშუალებით. ლტოლვის ინტენსივობა შეფასდა ნარკოტიკების მოთხოვნილების შესაფასებელი სკალით (Brief Substance Craving Scale).

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პაციენტებს მცენარე ეფედრასგან დამზადებული „წიწვების ვინტის“ მოხმარების შეწყვეტის შედეგად განუვითარდათ უმეტესად მძიმე და შედარებით ნაკლებად - საშუალო და მსუბუქი აღკვეთის მდგომარეობა. მაღალი იყო ასევე ნარკოტიკების მოთხოვნილების (ლტოლვის), დეპრესიის, პიროვნული და სიტუაციური შფოთვის მანევრებლები. პირველი ჯგუფის პაციენტებს განუვითარდათ შედარებით მძიმე აღკვეთის მდგომარეობა, მაღალი იყო დეპრესიისა და ნარკოტიკისადმი ლტოლვის მანევრებლები. რაც შეეხება პიროვნული და სიტუაციური შფოთვის მანევრებლებს, არსებითი ცვლილებები ამ მხრივ არ გამოვლინდა. 2-კვირიანი კომპლექსური მკურნალობის შედეგად აღინიშნა გამოხატული დადებითი დინამიკა ზემოაღნიშნული დარღვევების მხრივ. აღსანიშნავია, რომ მკურნალობის შემდეგ, არცერთ პაციენტს არ აღინიშნებოდა სუიციდური აზრები, ფსიქოზური აშლილობანი, საგრძნობლად შემცირდა აღკვეთის მდგომარეობის სიძლიერე, ასევე დეპრესიისა და შფოთვის მანევრებლები.

EFFECTS OF 7-DAY MELATONIN INTRODUCTION ON THE HYDROGEN SULFIDE PRODUCTION AND GLUTATHIONE SYSTEM IN THE LIVER OF ALLOXAN INDUCED DIABETIC RATS

Luhinich N., Gerush I.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (BSMU), Ukraine

Diabetes mellitus is a disease that is accompanied by a marked violation of the hormonal regulation of carbohydrate metabolism with various degrees of molecular biological, biochemical, pathomorphological changes in the cardiovascular, immune and excretory systems of the body. Mechanisms associated with pathological and functional changes in diabetic liver can be explained by insulin resistance, oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress [9].

Hydrogen sulfide (H_2S) is a significant signaling molecule that is endogenously produced in mammalian cells and acts as a gasotransmitter. Endogenous H_2S is an important component of many biochemical processes in the organism. Recent studies have made a significant impact on our understanding of the physiological role and influence of H_2S on the body's structure and function of the molecular, cellular, tissue, and systems [7]. H_2S is synthesized in various tissues of humans and animals with the participation of four enzymes: pyridoxal-5'-phosphate-dependent cystathionine gamma-lyase (CSE) and cystathionine beta-synthase (CBS) responsible for the metabolism of L-cysteine as well as 3-mercaptopyruvate sulfotransferase (3MST) and cysteine aminotransferase (CAT). H_2S can also be produced in the organism through a non-enzymatic pathway, through the transformation of sulfur using the reducing equivalents produced by oxidation of glucose [15].

At the current time is the actual problem dealing with determination of the participation of hydrogen sulfide in the pathogenesis of diabetes mellitus, in particular, the possible molecular mechanisms underlying the relationship between hydrogen sulfide and antioxidant system, especially glutathione, are still insufficiently studied.

The functional basis of the antioxidant defense system forms a glutathione system, whose constituent elements are actually glutathione and enzymes, which catalyze the reactions of its inverse transformation (reduced \leftrightarrow oxidized). GSH normal levels are important for detoxification of xenobiotics and endogenous toxins, for the biosynthesis of many important biomolecules, and for protecting all cells from oxidative stress [10, 12].

The antidiabetic properties of MLT are shown in various models of experimental diabetes, both *in vivo* and *in vitro*. Melatonin (MLT) is a powerful natural antioxidant that is characterized by extremely low toxicity and high levels of safety [14].

Thus, this study has the following purpose: to examine the role of melatonin introduction on the hydrogen sulfide production and glutathione system in the liver of alloxan induced diabetic rats.

Material and methods. University-bred sexually mature male rats ($n=72$) ranging in weight from 150–180 g were used for the study. These animals were housed in polypropylene cages under standard environmental conditions of temperature, relative humidity, and dark/light cycle. Animal keeping, handling and manipulating were in accordance with the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986) and with regard to NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Washington, DC: National Academies Press, 2011).

Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of

freshly prepared alloxan monohydrate (Sigma Chemicals Company: 150 mg/kg body weight) dissolved in normal saline to the rats, after an overnight fast (access to only water) of 12 hours to make them more susceptible to developing diabetes [4]. Another group of rats (control) were injected with the same volume of normal saline. After 72 h the injection of alloxan monohydrate, fasting blood glucose concentration was measured with an Longevita glucometer (Network Selects LTD, Great Britain) using blood samples from the tip of the tail. Animals with blood glucose concentrations $\geq 15,2$ mmol/L were considered diabetic and used in this study.

The rats were divided into the following groups: group I: controls rats ($n=29$); group II: diabetes ($n=24$); group III: diabetes + melatonin ($n=19$) (animals with diabetes were introduced the melatonin (Merck, Germany) intragastrically in the dose of 10 mg/kg at 8 a.m. daily during 7 days).

The rats were anaesthetized with ether and sacrificed 24 hours after the last dose of the melatonin introduction. The liver was rapidly excised, washed in ice-cold normal saline, blotted, frozen in liquid nitrogen, and stored at -80 °C until use. The blood glucose concentration was determined by the glucose oxidase method using standard analytical kit (Felicita-Diagnostika, Ukraine). H_2S production and concentration rate was measured in the liver as described previously [11, 13]. The H_2S -producing enzymes activity of CSE, CBS and CAT was determined spectrophotometrically [11]. Reduced glutathione (GSH) levels were estimated based on the ability of the SH group to reduce 5,5'-dithiobis- (2-nitrobenzoic acid) to form 1 mole of 2-nitro-5-mercaptobenzoic acid per mole of SH [3]. The activity of glutathione peroxidase (GPx) determined by coupling the oxidized glutathione (GSSG) [1, 2]. Glutathione reductase (GR) activity was measured by Beutler [5]. Glutathione-S-transferase (GST) activity was assayed according to the method of Habig et al [6]. This procedure is based on the conjugation of glutathione (GSH) to 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) as a substrate. In addition, was measured the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) [8].

All data are expressed as means \pm S.E. and represent at least four independent experiments. We used nonparametric methods of variation statistics U-criterion Wilcoxon. $P < 0.05$ was accepted as significance level. Spearman correlations were calculated to test the linear association between metabolism of hydrogen sulfide and markers of oxidative damage.

Results and their discussion. Figure 1 shows the levels of blood glucose at the end of the experimental period. The diabetic rats had on 210% elevated blood glucose concentrations compared with non-diabetic rats. After one weeks of treatment, the diabetic rats that received melatonin had on 40% reduced blood glucose concentrations compared with diabetic rats (Fig. 1).

Fig. 2 depicts the H_2S concentration and production in control, diabetic and melatonin-treated rats. The diabetic rats showed decrease on 16% level of H_2S concentration and increase on 23% level of H_2S production compared with control rats. The diabetic groups that received melatonin showed increase on 25% level of H_2S concentration and decrease on 12% level of H_2S production compared with group of alloxan induced diabetic rats.

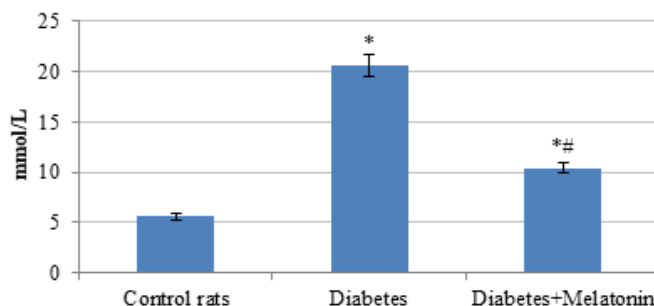


Fig. 1. Effect of melatonin introduction on the glucose level in the blood. Values are statistically significant * $p < 0.01$ compared with control group; # $p < 0.01$, compared with group of alloxan induced diabetic rats

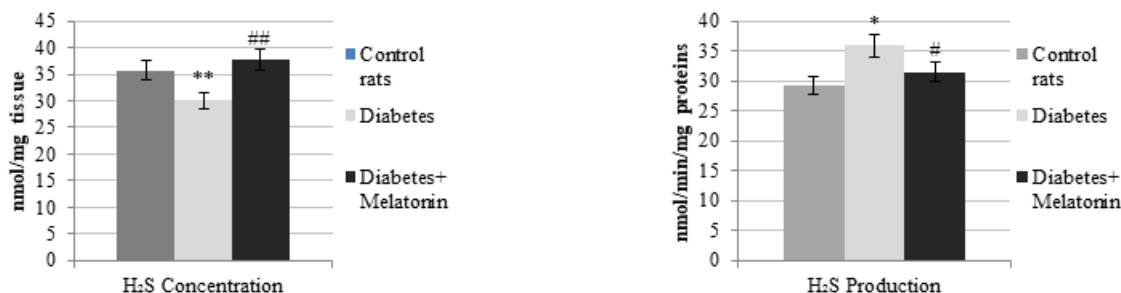


Fig. 2. Effect of melatonin introduction on the H₂S concentration and production in the liver tissue. Values are statistically significant * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to control group; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ compared to group of alloxan induced diabetic rats.

Table 1. Effect of melatonin introduction of enzymes activity of H₂S production in the liver tissue

Group	Control rats (n=29)	Diabetes (n=24)	Diabetes+Melatonin (n=19)
CSE, nmol/min/mg protein	16,35±0,65	19,62±0,87 **	14,99±0,92 ##
CBS nmol/min/mg protein	27,01±1,02	31,73±2,40 **	28,26±1,62 #
CAT nmol/min/mg protein	23,65±1,31	28,34±1,43 **	25,03±1,30 #

** $p < 0.01$ shows the statistical significance compared to control group;

- $p < 0.05$, ## - $p < 0.01$ shows the statistical significance compared to group of alloxan induced diabetic rats

Table 2. Effect of melatonin introduction of glutathione system in the liver tissue

Group	Control rats (n=17)	Diabetes (n=15)	Diabetes+Melatonin (n=14)
GSH, nmol/mg tissue	8,11±0,48	6,13±0,51 *	7,09±0,44 ##
GPx, nmol/min/mg protein	172,57±8,63	142,48±7,75 **	171,6±10,94 #
GR, nmol /min/mg protein	5,8±0,4	3,15±0,43 *	4,65±0,28 #
G-6-PD, nmol /min/mg protein	2,82±0,14	2,11±0,13 *	2,59±0,17 #
GST, nmol /min/mg protein	62,5±1,95	43,56±1,89 *	49,9±1,43 #

* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$ shows the statistical significance compared to control group;

- $p < 0.05$, ## - $p < 0.01$ shows the statistical significance compared to group of alloxan induced diabetic rats

The activities of CSE on 20%, CBS on 18% and CAT on 20% in the liver was elevated in the diabetic group compared with control rats. Administration of melatonin reduced CSE on 24%, CBS on 11% and CAT on 12% activities in the liver compared to group of alloxan induced diabetic rats (Table 1).

The diabetic rats showed decrease GSH level on 24% compared with control rats. The diabetic groups that received melatonin showed increase level of GSH on 16% compared with group of alloxan induced diabetic rats. The activities of GPx on 20%, GR on 45%, G-6-PD on 25% and GST on 30% in the liver was reduced in the diabetic group compared with control rats. Administration of melatonin elevated activities GPx on 18%, GR on 47%, G-6-PD on 23% and GST on 15% in the liver compared to group of alloxan induced diabetic rats (Table 2).

We analyzed the correlations between each indicators (H₂S concentration, H₂S production, CSE, CBS, CAT, GPx, GR, G-6-PD, GST, GSH) in diabetes and diabetes + melatonin groups. Interestingly, discrimination correlated with indicators in the rat liver GPx-CSE ($r = -0.653$), CBS-CAT ($r = 0.672$), GPx-H₂S production ($r = -0.764$) in alloxan diabetic rats and GSH-CSE ($r = 0.808$), GR-CSE ($r = -0.857$), GPx-H₂S concentration ($r = -0.541$) in diabetic rats during therapy with melatonin. Showed individual samples group was statistically significant ($p < 0.05$). No correlations were found with levels other indicators.

In the alloxan induced diabetic rats there was a significant direct correlation between the activity of CBS-CAT, which is logical, because these are both H₂S-producing enzymes. However, there is an inverse correlation between the activity of GPx-CSE

and GPx-H₂S production in diabetic group, which may indicate a connection between hydrogen sulfide and glutathione system under hyperglycemia condition. It is interesting to note that in alloxan-treated rats after 7 days melatonin introduction was discovered direct correlation between GSH-CSE that could be explained as a compensatory mechanism between H₂S and glutathione, where the increased of CSE activity accompanied by an increase the H₂S level, which help the formation of glutathione. At the same time was found inverse GR- CSE and GPx-H₂S concentration in the liver of melatonin-treated rats. Taking into account the correlation relations can be noticed the complex influence of melatonin on the exchange system of hydrogen sulfide and glutathione.

Recent studies reported DM and its complications were associated with an increase in ROS production and a violation of thiol oxidation-reducing homeostasis. The glutathione system is an important component in protecting against oxidative damage in the liver. It has been studied that GSH deficiency is accompanied by the progression of diabetes, since GSH is present as a cofactor in many enzymes involved into the deactivation of active forms of oxygen [10,12]. The rate of production of ROS depends on the metabolic status of the cell, since hyperglycemia increases the steady-state superoxide concentration. The rate of enzymatic restoration of glucose to sorbitol increases, as well as with the associated decrease in NADPH and GSH concentration [10].

The detected imbalance of hydrogen sulfide metabolism can be associated with hyperglycemic stress induced by DM. However, the melatonin introduction contributed normalizes the H₂S concentration and production and enzymes activities of its synthesis in the alloxan induced diabetic rats. H₂S plays an important role in the processes of intracellular metabolism and the control of fundamental cellular processes. This signaling molecule has a pivotal role in the regulation of the such systems as nervous (processes of neuronal signal transduction), cardiovascular (relaxation of smooth muscles), immune (anti-inflammatory and cytoprotective agent), sensory, gastrointestinal (insulin release) as well as regulates metabolism in various organs [10]. In the organism, H₂S also stimulates the antioxidant system together with known antioxidants (including N-acetylcysteine, glutathione and superoxide dismutase) and provides cytoprotective effects [7].

It was found that the melatonin administration increases the H₂S concentration and this could contribute to the increase of GSH levels. This results can be explained by the following mechanism. Due to the connection of H₂S-cysteine-GSH, H₂S can function as a precursor of L-cysteine and glutathione [10]. Formulated in H₂S cells, it can enter the interstitial space and convert cystines into cysteine, which is effectively imported into cells through a cysteine transporter, unlike the cystine/glutamate antiport system (Xc-) and used for the synthesis of GSH. At the same time H₂S can increase the production of intracellular GSH by positive regulation of glutamate-cysteine ligase catalytic subunit (GCLC) and glutamate-cysteine ligase modifier subunit (GCLM) [12].

The content of GSH in the liver of alloxan induced diabetic rats after melatonin introduction increases compared to untreated rats. Probable that due to the weakening of the processes of free radical oxidation of lipids and proteins and the activation antioxidant enzymes. In addition, a higher concentration of GSH can be due to high activity of GR, which restores oxidized glutathione. Whereas the administration of melatonin an increase activity of GR and perhaps due to a sufficient number of intracellular stored NADPH, which are provided by the activity of

NADPH-generating enzyme. The administration of melatonin increases the activity of G-6-PD in the liver of alloxan induced diabetic rats maybe due to an increase quantity substrate for G-6-PD (stimulation of glucose supply to cells and its phosphorylation) and direct action. Due to elevated GSH level there is an increase activity of GPx and GST because it used in reactions of neutralizing xenobiotic and ROS, which are catalyzed by both of these enzymes [9,12].

Thus, the introduction of MLT changes the activity of antioxidant enzymes. This protection on the liver from oxidative stress can also partly contribute to the hypoglycemic effect of MLT in diabetic rats. MLT has distinct lipophilic and hydrophilic properties, it easily penetrates the cell and its compartments, through all biological membranes. The increase in the oxidative-reducing effect of MLT is due to its intracellular distribution. This makes MLT more effective than some other antioxidants and takes precedence over those that penetrate cells more slowly [14]. The antioxidant and antihyperglycemic effect of MLT makes it possible to use it to protect the liver function of rats with alloxane induced diabetes.

Conclusion. We were found that alloxane diabetes was observed an increase the H₂S-producing enzymes activity, reduced the H₂S concentration and indicators of the glutathione system in the liver on the background of increase the blood glucose levels in alloxane induced diabetic rats. In the case of diabetes, the introduction of exogenous melatonin normalizes the content of hydrogen sulfide and the activity of the enzymes for its synthesis in the liver of rats, possibly due to the activation of antioxidant defense enzymes, especially the glutathione system, which depends on the metabolism of sulfur-containing amino acids. Also found that MLT normalizes the GSH level activates several antioxidant enzymes, including GP_x, GR, G-6-PD and GST in the liver that indicates its effective antioxidant role in this organ. Considering the results of the correlations between the investigated indicators in the liver we can conclude about the complex influence of melatonin on the change production of hydrogen sulfide and glutathione system and their interconnection.

REFERENCES

1. Власова СН, Шабунина ЕИ, Перслегина ИА. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб. дело. 1990; 8: 19–22.
2. Геруш ІВ, Мецишен ІФ. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової // Вісник проблем біол. та медицини. 1998; 7: 10–15.
3. Карпищенко АИ, Глушков СИ, Смирнов ВВ. Глутатионзависимая антиоксидантная система в некоторых тканях крыс в условиях острого отравления дихлорэтаном // Токсикологический вестник. 1997; 3: 17–23.
4. Akinola O, Gabriel M, Suleiman AA, Olorunsogbon F. Treatment of alloxan-induced diabetic rats with metformin or glitazones is associated with amelioration of hyperglycaemia and neuroprotection // The Open Diabetes Journal. 2012; 5: 8–12.
5. Beutler E. Effect of Flavin Compounds on Glutathione Reductase Activity: In Vivo and in Vitro Studies // The Journal of Community Informatics. 1969; 48: 1957–66. doi.org/10.1155/2016/6043038
6. Habig WH, Pabs MJ, Fleischner G. The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1974; 71: 3879–3882.

7. Kimura H. Signaling molecules: hydrogen sulfide and polysulfide // *Antioxid Redox Signal*. 2015; 22: 362–376.
8. Kornberg A, Horecker BL. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase. *Methods in Enzymology*. New York: Academic Press, 1955; 1: 323 p.
9. Mendes-Braz M, Martins JO. Diabetes mellitus and liver surgery: the effect of diabetes on oxidative stress and inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2018; Article ID 2456579: 11 p. doi.org/10.1155/2018/2456579
10. Predmore BL, Lefter DJ, Gojon G. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine // *Antioxid Redox Signal*. 2012; 17: 119–140.
11. Stipanuk MH, Beck PW. Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat // *Biochem J* 1982; 206: 267–77.
12. Xie ZZ, Liu Y, Bian JS. Hydrogen sulfide and cellular redox homeostasis // *Oxid Med Cell Longev*. 2016; Article ID 6043038: 12 p.
13. Yang G, Yang W, Wu L, Wang R. H₂S, Endoplasmic reticulum stress, and apoptosis of insulin-secreting beta cells // *J Biol Chem*. 2007; 282: 16567–76.
14. Zhang J, Meng X, Li Y, Zhou Y, Xu DP, Li S, Li HB. Effects of melatonin on liver injuries and diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (4): 27.
15. Zhang QY, Jin HF, Chen S, Chen QH, Tang CS, Du JB, Huang YQ. Hydrogen Sulfide Regulating Myocardial Structure and Function by Targeting Cardiomyocyte Autophagy // *Chin Med J*. 2018; 131: 839–44.

SUMMARY

EFFECTS OF 7-DAY MELATONIN INTRODUCTION ON THE HYDROGEN SULFIDE PRODUCTION AND GLUTATHIONE SYSTEM IN THE LIVER OF ALLOXAN INDUCED DIABETIC RATS

Luhinich N., Gerush I.

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University” (BSMU), Ukraine

In the present study, we delineate the comparative effects of melatonin (MLT) on the metabolism of hydrogen sulfide in the liver and its influence on alterations in the antioxidant system caused by experimentally induced diabetes. Experiments were conducted on sexually mature university-bred male rats. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of alloxan monohydrate solution. The animals were divided into the following groups: 1) control rats; 2) alloxan induced diabetic rats; 3) animals with diabetes which were introduced the melatonin. In case of diabetes mellitus the introduction of exogenous melatonin normalizes the hydrogen sulfide content and enzyme activity of its synthesis in the liver of rats possibly due to the activation of antioxidant enzymes protection, especially glutathione system that depends on sulfur-containing amino acids metabolism. Also the administration of MLT contributes increased activities of antioxidant enzymes in the liver, which demonstrates its effective antioxidant role in this organ. This protection on liver against oxidative stress might also partially have contributed to the hypoglycemic effect of MLT in diabetic rats.

Keywords: diabetes mellitus, rats, melatonin, liver, hydrogen sulfide, glutathione.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ 7-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ПРОДУКЦИЮ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА И СИСТЕМУ ГЛУТАТИОНА В ПЕЧЕНИ АЛЛОКСАНДИАБЕТИЧЕСКИХ КРЫС

Лугинич Н.М., Геруш И.В.

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

В исследовании показано влияние мелатонина (МЛТ) на продукцию гидроген сульфида в печени и на изменения в антиоксидантной системе, вызванные экспериментально индуцированным диабетом. Эксперименты проводились на 72 половозрелых самцах-крыс, весом 150-180 гр. Диабет провоцировали однократным интраперитонеальным введением раствора моногидрата аллоксана. Животные разделены на группы: I - контрольные крысы; II - крысы с аллоксановым диабетом; III - крысы с диабетом, которым вводили МЛТ. При сахарном диабете введение крысам экзогенного МЛТ нормализует содержание гидроген сульфида и активность ферментов его синтеза в печени, по всей вероятности, за счет активации антиоксидантной защиты ферментов, особенно системы глутатиона, которая зависит от обмена серосодержащих аминокислот. Введение МЛТ способствует росту активности антиоксидантных ферментов в печени, что демонстрирует его эффективную антиоксидантную роль в этом органе. Эта защита печени от окислительного стресса, очевидно, частично способствует гипогликемическому действию МЛТ у крыс с диабетом.

რეზიუმე

მელატონინის დღეღამური შეყვანის ზეგავლენა ჰიდროგენ სულფიდის პროდუქციასა და გლუტათიონის სისტემაზე ალოქსანდიაბეტური ვირთაგვების ღვიძლში

ნ. ლუგინიჩი, ი.გერუში

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევაში ნაჩვენებია მელატონინის გავლენა ჰიდროგენ სულფიდის პროდუქციაზე ღვიძლში და მისი მოქმედება ექსპერიმენტულად ინდუცირებული დიაბეტით გამოწვეულ ცვლილებებზე ანტიოქსიდაციური სისტემაში. ექსპერიმენტები ჩატარდა 72 ზრდასრულ მამრ 150-180 გრ წონის ვირთაგვებზე. დიაბეტი გამოწვეული იყო ალოქსანის მონოჰიდრატის ხსნარის ერთჯერადი ინტრაპერიტონეული შეყვანით. ცხოველები დაიყო ჯგუფებად: I - საკონტროლო, II - ვირთაგვები ალოქსანური დიაბეტით, III - დიაბეტური ვირთაგვები, რომლებსთვისაც შეყვავდათ მელატონინი. შაქრიანი დიაბეტის დროს ეგზოგენური მელატონინის შეყვანა ხელს უწყობს ჰიდროგენ სულფიდის შემცველობის და მისი მასინთეზებული ფერმენტების აქტივობის ნორმალიზებას ღვიძლში ფერმენტების ანტიოქსიდაციური დაცვის სისტემის აქტივაციის ხარჯზე, განსაკუთრებით – გლუტათიონის სისტემის,

რომელიც გოგირდშემცველი ამინომჟავების ცვლაზეა დამოკიდებული. ასევე, მელატონინის შეყვანა ხელს უწყობს ღვიძლის ანტიოქსიდაციური ფერმენტების აქტივობის ზრდას, რაც ავლენს მის ეფექტურ ანტიოქსი-

დაციურ როლს. უანგვითი სტრესისაგან ღვიძლის ეს დაცვა, შესაძლოა გარკვეულწილად ხელს უწყობდეს მელატონინის ჰიპოგლიკემიურ მოქმედებას დიაბეტის მქონე ვირთაგებში.

IMPACT OF Ag NANOPARTICLES ON MICROORGANISMS, CAUSATIVE AGENTS OF PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES

Mishina M., Syrova A., Abramenko V., Makarov V., Hopta O.

Kharkov National Medical University, Ukraine

The extended implementation of numerous invasive involvements with the use of catheters, venflones, drainage constructions into medical practice creates conditions for purulent-inflammatory processes appearance in patients with the so called catheter-associated infections, the key link is the formation of microbial biofilm on the surface of the device which protects microorganisms from aggressive factors of environment and causes persistence to antibacterial preparations owing to phenotypical variability of microorganisms [10,11,15]. Difficulties in using empiric antimicrobial therapy are connected with it. Thus, practicability of effective prophylactics raises no doubts. Nowadays catheters treatment is done by impregnation by antibacterial preparations on their surface which decreases the appearance of catheter-associated infections, but the risk of their appearance remains rather high [1,5].

Specialists prove that heavy metals provide toxic activity on microorganisms. Cations of heavy metals easily interact with various electron-donor groups in the composition of many organic compounds with the formation of complexes with hydroxyl, carboxyl, phosphate and aminogroups as well as covalent bonds with sulfhydryl groups of proteins. Thus, toxic activity of heavy metals on microorganisms is of non-specific character that is why they are able to interact with proteins, nucleotides, co-enzymes, phospholipids, porphyrins, i.e. practically with all types of substances which take part in cells metabolism. Besides interacting with grouping of active center of microorganism's enzymes or replacing separate ions in them heavy metals cause inhibition of their activity [13,14,17,12].

At present questions connected with impact of metals nanoparticles on microorganisms are actively explored but few messages about the study of Ag nanoparticles impact on formation ability of microorganisms main pathogenicity factor and protection from aggressive external environment, namely, biofilms, are met in literature. Thus, the study of biofilm formation on catheters were carried out in SI "L.B. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of the Ukrainian NAMS" and it was demonstrated that biofilms formation on catheters begins with microorganisms adhesion at the end of the first day of growth in bouillon culture, exposed forms of biofilms – agglomerates – appear on place of microcolonies in most developed multilayer form. It was determined by specialists that incubation of silicon catheter fragments in the mixture of bacterial suspension with Ag nanoparticles in subinhibiting concentration 0,01 mg/ml prevents reproduction and formation of bacteria microcolonies [8,9]. But practicability of Ag nanoparticles use for catheters impregnation demands further research.

Thus, the purpose of this study is the determination of Ag

nanoparticles activity on planktonic and biofilm forms of microorganisms existence, causative agents of purulent-inflammatory processes.

Material and methods. Reference stains were the subject of the study: *Candida albicans* CCM 885, *Escherichia coli* ATCC 25922 (F50) = NCDC F 50, *Klebsiella pneumoniae* NCTC 5055 = SS B 5055, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 = NCD-CF-51, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 = NCDC 25923 = F-49, *Streptococcus pyogenes* 130001. Catheters were the samples for investigation; they were processed by Ag. Study of the kinetics of the explored microbes growth at samples impact: cultures of microorganisms grown on solid nutrient medium were washed off with suspension medium and their concentration was brought to adequate units according to McFarland scale with the help of Densi-La-Meter device (PLIVA-Lachema a.s., Czech Republic). Microorganisms were grown at $t=37^{\circ}\text{C}$, concentration of microbe cells was determined with the help of «Multiskan EX 355» device (wave length 540 nm). Synchronization of periodic culture was done with selection (Mitchison and Vincent) [2]. Synchronization of periodic cultures of explored strains was done after determination of growth kinetics of asynchronous culture. Formation of biofilms with microorganisms was investigated with the help of determination of bacteria strains ability to adhesion on the surface of polystyrene tablets for immunoenzymatic analysis [16]. Strains were grown according to conventional methods in microbiology on recommended for each bacteria family media and conditions of culturing [6]. The received bacterial suspension of necessary concentration was inoculated into cellules of the tablet with further incubation according to the conditions for each bacteria family in wet container under the closed lid of the tablet. The quantification of the level of biofilm formation was the significance of optical density measured with spectrophotometer at 540 nm [7]. During the results processing statistic programs «Statistica» and «Bio-stat» were used [3,4].

Results and their discussion. At the result of the investigation of the determination of Ag nanoparticles - catheter antibacterial effect (Fig. 1) on reference strains with disk-diffusion test it was stated that microorganisms sensitivity changes depend on the sample length (Fig. 2): highest values of the growth inhibition zone were seen in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* with sample length from 1 to 6 mm: *Staphylococcus aureus* – $19.7\pm 0.23 - 22.7\pm 0.24$ mm, *Streptococcus pyogenes* $18.7\pm 0.29 - 22.5\pm 0.25$ mm. With sample length 5-6 mm microorganisms and bacteriolysis growth inhibition zone of all explored microorganisms comprised from 17.5 ± 0.9 mm (*Escherichia coli*) to 22.7 mm (*Streptococcus pyogenes*).

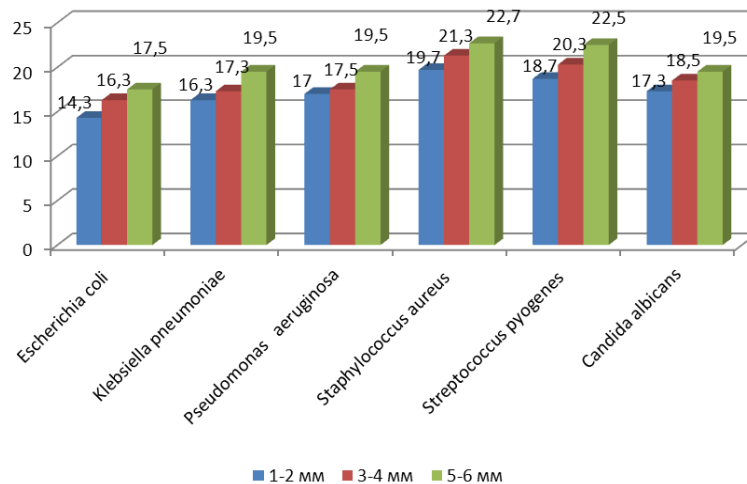


Fig. 1. Determination of the sensitivity of reference strains to nanoparticles of Ag-catheter with disk-diffusion test (agar diffusion method) on Petri dishes

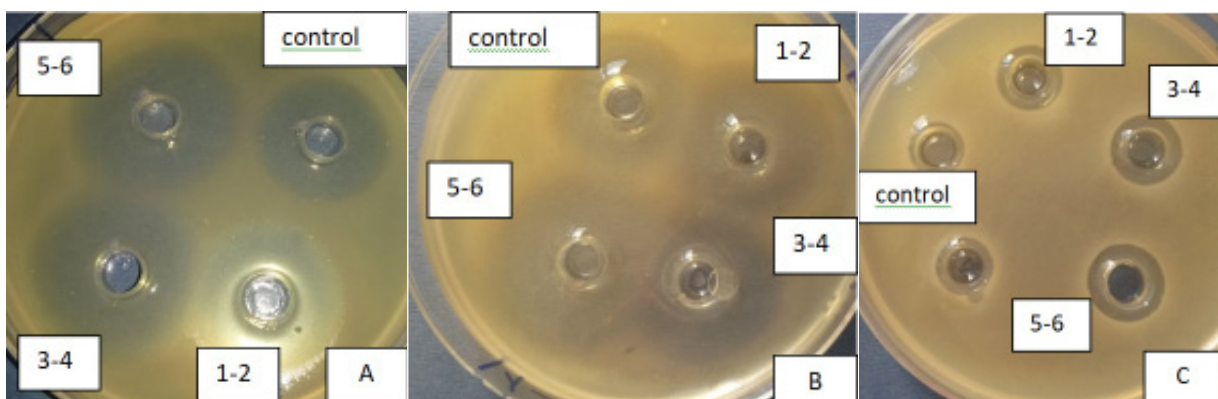


Fig. 2. *Staphylococcus aureus* (A), *Klebsiella pneumonia* (B), *Escherichia coli* (C) bacteriolysis zones (determination of the sensitivity of *Staphylococcus aureus* to Ag nanoparticles with agar diffusion method)

In determining reference strains sensitivity to Ag-catheter nanoparticles with method of serial dilution it was stated that the explored strains in an amount 10^4 - 10^6 CFU/ml were sensi-

tive to Ag nanoparticles activity, but at concentration 10^8 CFU/ml and more all strains were found persistent to samples of various length (Fig. 3).

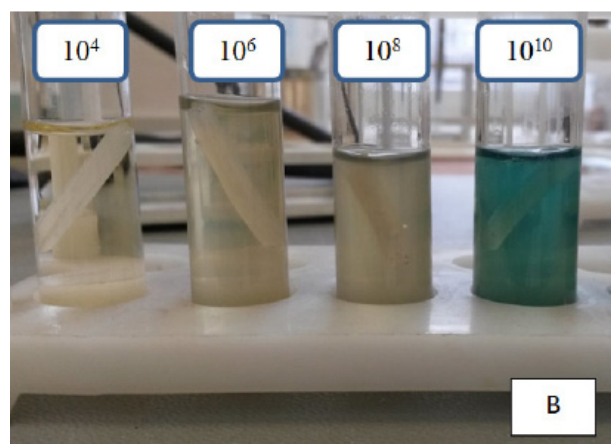
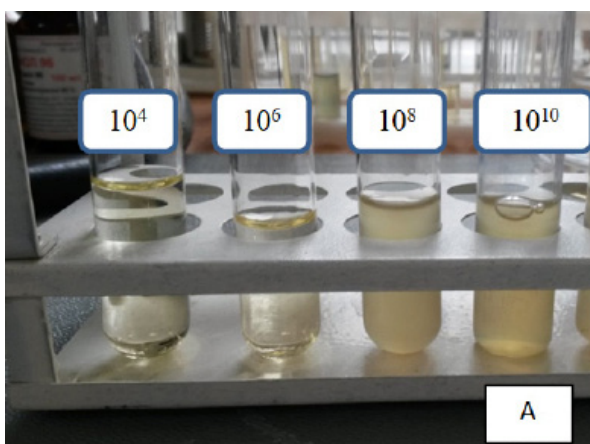


Fig. 3. Antibacterial effect of Ag-catheter nanoparticles of *Staphylococcus aureus* (A) and *Pseudomonas aeruginosa* (B)

At determination of Ag nanoparticles activity on ability of microorganisms test-strains to form biofilms and on daily biofilms qualitative and quantitative assessment methods were used. For getting biofilms on a glass (qualitative method) sterile polymeric

Petri dishes were used, the diameter of which was 40 mm. 4 ml of Mueller-Hinton broth was put into each dish and microorganisms test-strains daily culture was inserted. Incubation lasted 24 hours at + 37 °C (pH = 7.2-7.4). After incubation nutrient medi-

um was washed off, dishes surface was rinsed twice with Hanks solution (2 ml), fixed with 10% formalin solution, dried, stained with 1% crystal violet solution and rinsed with distilled water.

Microscopy of the preparations was done with the help of Gram microscope with oil immersion (Fig. 4). Digital images of bacteria and their biofilms were received with the help of TouPCam 3.1 MP video camera (video ocular) and saved in jpeg format.



Fig. 4. Getting of microorganisms biofilms on a glass

Analyzing the results of the ability to form biofilms with planktonic cells of microorganisms under Ag nanoparticles activity it was stated that biofilms formation ability reduces 3.5 times in explored *Escherichia coli* strains, 5.5 times in *Klebsiella pneumoniae* strains, 3.8 times in *Pseudomonas aeruginosa* strains, 3.3 times in *Staphylococcus aureus* strains, 3.8 times in *Streptococcus pyogenes* strains and 3.4 times in *Candida albicans* strains (Fig. 5) in comparison with control meanings without Ag nanoparticles impact (Fig. 6).

Assessing the results got after determination of Ag nanoparticles activity on formed daily microorganisms biofilms the disorganization of biofilms of explored microorganisms strains was found (Fig. 7), violation of the integrity of the monolayer and decrease of density indicator: 1.4 times in *Escherichia coli* and *Streptococcus pyogenes* strains, 1.5 times in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* strains, 1.6 times in *Klebsiella pneumoniae* and *Candida albicans* strains in comparison with control meanings without Ag nanoparticles impact.

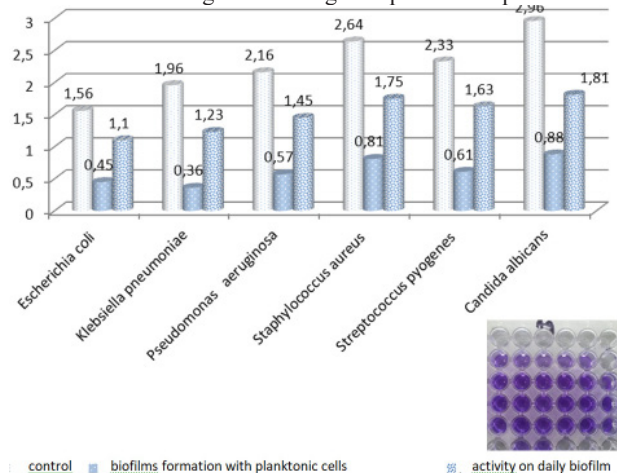


Fig. 5. Impact of Ag nanoparticles on the ability to form biofilms with planktonic microorganisms cells on formed daily biofilms. Note: significance of negative control (optical density of the nutrient medium) – 0,033 OD

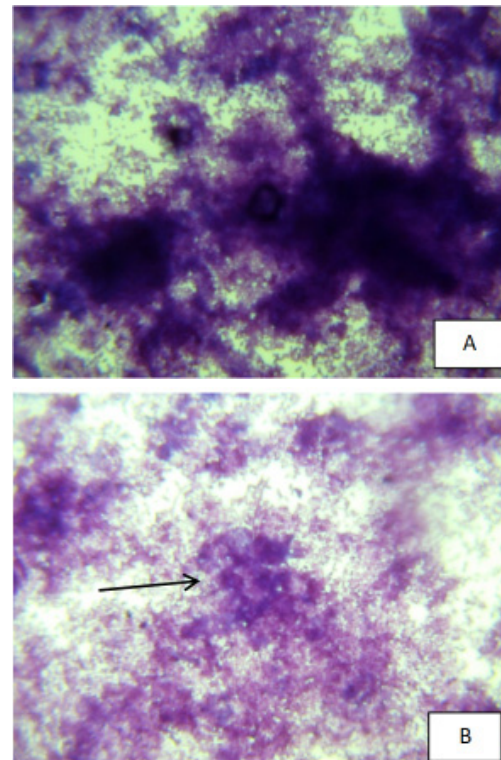


Fig. 6. *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation (control (A) and at impact of Ag nanoparticles on planktonic cells (B)

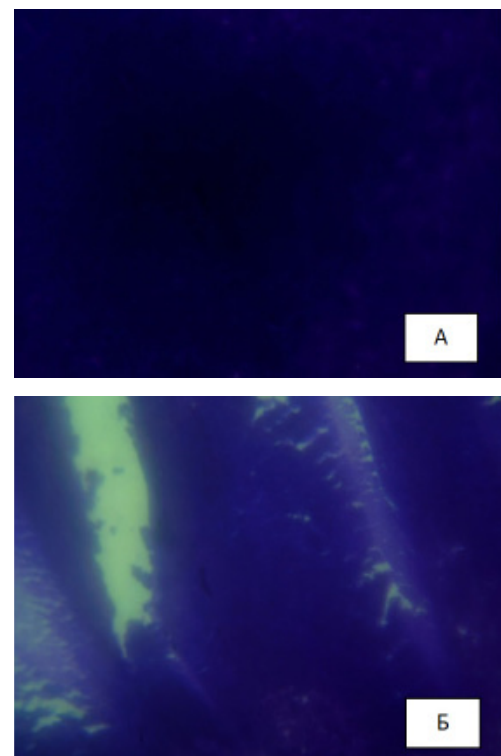


Fig. 7. Daily biofilm (A) of *Staphylococcus aureus* (control) and disorganization of the biofilm of *Staphylococcus aureus* at impact of Ag nanoparticles (B)

Conclusions. The disorganization of daily biofilms was found in determining of Ag nanoparticles impact on formed biofilms

of microorganisms. It was demonstrated that Ag nanoparticles cause destruction (disorganization, degradation) of daily biofilms and cell death in them.

Practical value of the work is connected with significant potential of Ag nanoparticles as antibacterial agents. The results of Ag nanoparticles activity on planktonic forms and microorganisms biofilms were received which can be useful for antimicrobial prophylactics and therapy.

REFERENCES

1. Винник Ю.С., О.В. Перьянова, Е.В. Онзуль, О.В. Теплякова Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы //Новости хирургии. – Т. 8, № 6. – 2010. – С. 115 – 125.
2. Герхардт Ф. Методы загальної бактеріології: Пер. з англ.Т-1 - М.: Світ, 1983. - 536 с. Режим доступу до публікації: <http://medical.co.nf>
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. -К.: МОРИОН, 2000. -320с.
4. Методичні вказівки щодо застосування уніфікованих мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження в клініко-діагностичних лабораторіях. Додаток І до Наказу Міністерства охорони здоров'я № 535 від 22 квітня 1985 р. - 123с.
5. Мусаелян А.Г. Биопленочные инфекции //Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). - 2017. - Том 7. № 1. – С.269 – 271.
6. Осипов В.П., Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г. и др. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях. К.: Планета людей; 2002: 200.
7. Патент на корисну модель 47944 Україна, МПК G09B23/00. Спосіб відтворення біоплівки мікроорганізмів in vitro. А.Я.Циганенко, М.М.Мишина, Р.А. Курбанов(UA); Харк. націон. мед. ун-т. – №u200910353; Заявл.12.10.2009; Опубл. 25.02.2010, Бюл. № 4.
8. Синетар Е.О., Брич О.І., Лоскутова М.М., Ткачик І.П. Антибіотикостійкість та адгезивні властивості збудників катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів // Мікробіологічний журнал 2014; 76(3): 41-46.
9. Синетар Е. О. Вплив наночастинок срібла на формування біоплівки бактеріями *Enterococcus faecalis* // Вісник проблем біології і медицини 2015; Вип. 4, Том 1(124): 201-205.
10. Соколова Т.Н. Микробные биопленки и способы их обнаружения // Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2014; 4: 12-14.
11. Хренов П.А., Честнова Т.В. Обзор методов борьбы с микробными биопленками при воспалительных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий – 2013 – Том 7, №1. Электронное издание <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4102.pdf>
12. Gianluigi Franci. Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents. Gianluigi Franci, Annarita Falanga, Stefania Galdiero, Luciana Palomba, Mahendra Rai, Giancarlo Morelli, Massimiliano Galdiero. Molecules 2015; 20: 8856-8874.
13. Kim J.S. Da E., Kuk et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 2007; 3(1): 95-101.
14. Manolya Kukut Hatipoglu, Seda Keleştemur, Mine Altunbek, Mustafa Culha. Source of cytotoxicity in a colloidal silver nanoparticle suspension // Nanotechnology 2015; 26(19): 195-103.
15. Nira Rabin, Yue Zheng, Clement Opoku-Temeng, Yixuan Du, Eric Bonsu, Herman O Sintim. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents // Future Medicinal Chemistry 2015; 7(4): 493–512.
16. O'Toole G.A., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development // Ann Rev Microbiol. 2000; 54: 49-79.
17. Sonja Eckhardt, Priscilla S. Brunetto, Jacinthe Gagnon, Magdalena Priebe, Bernd Giese, Katharina M. Nanobio Silver: Its Interactions with Peptides and Bacteria, and Its Uses in Medicine // Chemical Reviews 2013; 113(7): 4708-4754.

SUMMARY

IMPACT OF Ag NANOPARTICLES ON MICROORGANISMS, CAUSATIVE AGENTS OF PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES

Mishina M., Syrova A., Abramenko V., Makarov V., Hopta O.

Kharkov National Medical University, Ukraine

Determination of Ag nanoparticles impact on microorganisms causative agents of purulent-inflammatory processes was carried out and it was stated that the greatest significance of growth inhibition zone was found in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* with sample length from 1 to 6 mm and *Escherichia coli* with 5-6 mm sample length. The investigated strains in an amount 10⁴ - 10⁶ CFU/ml were sensitive to Ag nanoparticles activity, but at concentration 10⁸ CFU/ml and more all strains were found persistent to samples of various length. The ability to form biofilms with planktonic cells of microorganisms under Ag nanoparticles activity sufficiently reduced from 3.4 (*Candida albicans*) to 5.5 (*Klebsiella pneumonia*) in investigated strains. The disorganization of daily biofilms was found in determining of Ag nanoparticles impact on formed biofilms of microorganisms.

Keywords: Ag nanoparticles, silver nanoparticles, antimicrobial effects, catheter-associated infections, biofilms, reference strains of microorganisms.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ Ag НА МИКРООРГАНИЗМЫ - ВОЗБУДИТЕЛИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Мишина М.М., Сырлова А.О., Абраменко В.Л., Макаров В.О., Гопта Е.В.

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

Проведено определение влияния наночастиц Ag на микроорганизмы, возбудители гнойно-воспалительных процессов. Установлено, что наибольшие значения зоны угнетения роста наблюдались у *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* при длине образца от 1 до 6 мм и *Escherichia coli* при длине образца 5-6 мм. Исследуемые штаммы в количестве 10⁴-10⁶ КОЕ/мл были чувствительны к действию наночастиц Ag, но при концентрации 10⁸ КОЕ/мл и более все штаммы выявились стойкими к образцам разной длины. Способность к образованию биопленок планктон-

ნებითი კონტროლი. ნაპოვნი შედეგები აჩვენებს, რომ ნაწილობრივად დაზარალებულ უჯრედებში, სადა აგაჩვენებს ნაწილობრივად დაზარალებულ უჯრედებს, აგაჩვენებს ნაწილობრივად დაზარალებულ უჯრედებს.

რეზიუმე

Ag ნანონაწილაკების ზემოქმედება ჩირქოვან-ანთებითი პროცესების გამომწვევ მიკროორგანიზმებზე

მ.მიშინა, ა.სიროვაია, ვ.ავრამენკო, ვ.მაკაროვი, ე.გოპტა

ხარკოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ჩატარებულია Ag ნანონაწილაკების ზემოქმედების შესწავლა ჩირქოვან-ანთებითი პროცესების გამომწვევ

მიკროორგანიზმებზე. დადგენილია, რომ მიკრობული ზრდის დათრგუნვის ყველაზე დიდი ზონა გამოუვლინდათ Staphylococcus aureus-ის და Streptococcus pyogenes-ის შტამებს – ნიმუშების სიგრძის 1 მმ-დან 6 მმ-მდე და Escherichia coli-ს შტამებს – ნიმუშების სიგრძის 5 მმ-დან 6 მმ-მდე შემთხვევაში.

Ag ნანონაწილაკების ზემოქმედებაზე გამოსაკვლევი შტამები 10^4 - 10^6 კვწ (კოლონიაწარმოქმნელი ერთეული) კონცენტრაციაში მგრძობელობას, ხოლო 10^8 კვწ/მლ და უფრო მეტ კონცენტრაციაში მდგრადობას ავლენდნენ სხვადასხვა ზომის ნიმუშების მიმართ. პლანქტონურ მდგომარეობაში მყოფი მიკრობული უჯრედების მიერ ბიოაპკების ჩამოყალიბების უნარი ვერცხლის ნანონაწილაკების ზემოქმედებისას არსებითად მცირდება 3,4-ჯერ Candida albicans-ის და 5,6-ჯერ Klebsiella pneumoniae-ს შტამების შემთხვევაში. ჩამოყალიბებულ სადღეღამისო ბიოაპკებზე Ag ნანონაწილაკების ზემოქმედების შესწავლამ გამოავლინა მათი დაშლა (ან დეზორგანიზაცია).

ASSESSMENT OF THE VALUE OF METHYLATION FEATURES IN DIFFERENT TISSUES FOR PREOPERATIVE IDENTIFICATION OF HIGH-RISK BREAST TUMORS

¹Kankava K., ¹Kvaratskhelia E., ²Burkadze G., ³Tsikhiseli G., ³Azanishvili T., ¹Tkemaladze T., ¹Abzianidze E.

Tbilisi State Medical University; ¹Department of Molecular and Medical Genetics; ²Department of Molecular Pathology; ³Cancer Research Center (Mardaleishvili Medical Centre), Georgia

Despite being so intensively studied and monitored, breast cancer remains an important cause of morbidity and mortality worldwide. The attention is now centered at developing a potential of more powerful measures for early detection and risk assessment. Epigenetic factors are considered a promising tool in this approach. There is growing evidence that aberrant methylation in normal tissues and epigenetic differences between individuals are related to lifetime cancer risk and may contribute to tumor, including breast cancer susceptibility [18,28]. At the same time some level of epigenetic variation seems to be determined by cancer itself. So a lot remains to be understood until epigenetic markers start actively being used in clinical oncology.

Global DNA hypomethylation is considered as a marker for cancer development and progression [28,20]. This event has been studied in patients with different tumor types [19,20] in different tissues as blood, urine, stool and nipple aspirate [8,10,11,15,32]. So-called epimutations can be part of “field cancerization” in tumors and it’s hard to set a margin for this “field”, so epigenetic changes may appear even in tissues, distant from the tumor. Alternatively, methylation patterns in normal tissues are studied to be early signs of increased cancer risk in those particular tissues [18]. This highlights the importance of very careful approach when interpreting epigenetic changes in histologically and functionally normal tissues.

DNA methylation in circulating white blood cells is the most popular target for investigation being reported to be as-

sociated with cancer risk factors, cancer detection and prediction [3,17,26]. But findings are controversial [9,31]. Among the plenty of techniques to investigate methylation in blood there are several based on quantification of methylation in repetitive elements (Alu, LINE-1, etc.). Suggestions of repetitive element methylation to be used as a surrogate for global DNA methylation is supported by growing evidence [17], but some controversy may still exist regarding of methylation effect size on repetitive elements and cytosine residues in global DNA. Absence of correlation between different repetitive element methylation levels has been reported [25].

Alu is one of the repetitive elements in DNA represented by over a million copies in the human genome. Due to relatively high CpG content Alu elements are prone to methylation - this is linked to repression of transposition [5]. Alu hypomethylation is considered to cause retrotransposition of this element associated with Alu-mediated recombination - genomic instability, leading to a number of events including mutations and epigenetic alterations affecting target genes [1]. One of the genes, which is highly vulnerable for rearrangements associated with Alu activity is a tumor suppressor gene BRCA1 [22] - well known for its role in hereditary and non-hereditary breast cancer.

Another epigenetic event often associated with tumors is target gene methylation - usually hypomethylation of tumor suppressor genes. Target gene-specific epigenetic changes can also be present in multiple tissues (affected and seemingly unaffected).

ed) of the same individual. These are regarded to as constitutional epimutations and considered as a result of germline epigenetic effect [30]. Moreover, various environmental exposures are so dramatic for epigenetic landscape, that they may cause homogenous changes in a broad diversity of tissues [23].

Not unexpectedly one of the best-studied methylation targets in breast cancer is BRCA1. Hypermethylation of this gene (which can be detected not exclusively in cancer tissue [2]) not only serves as a “second hit” in carcinogenesis, but also is associated with tumor characteristics and therapy response [24]. Investigations have gone deeper to analyze exact loci (CpGs) predominantly methylated in different types of tumors [10,29].

Quite a number of studies have looked into the association of epigenetic markers and well-known tumor characteristics. Some reports state that Alu and LINE1 hypomethylation is associated with Her2 enriched breast cancer [21]. Triple negative and basal-like breast tumors are also reported to have peculiar epigenetic signature [27]. It is also shown that methylation pattern change follows a certain logical pattern in tumors with increasing grade and stage [16]. Some other results show no clear pattern of relationship between clinicopathological and methylation features [7].

Leaving these associations behind, epigenetic signatures are believed to serve as independent prognostic factor for tumors. There are currently a number of more or less specific “epimarkers” proposed for different tumor types [12]. “Epitypes” of breast cancer with characteristic methylation patterns have also been developed [14]. But none of these factors was proven to be powerful enough to enter routine workflow of cancer monitoring.

Primary scope of current project was to evaluate possibility of using different methylation patterns (global DNA and Alu methylation) in peripheral blood for predicting pathological characteristics (especially stage and lymph node status) of tumors in Georgian patients. At the same time we aimed at analyzing methylation levels of different targets (global DNA, Alu, BRCA) in different tissues for better understanding of epigenetic landscape and its usefulness in management of patients with breast cancer.

Material and methods. Samples

The study along with the used consent forms and questionnaires was approved by Ethics Committee of Tbilisi State Medical University.

50 consecutive breast cancer patients admitted for surgery to several hospitals in Tbilisi, Georgia were primarily included in the study. All patients signed the informed consent form and were asked to fill in questionnaires with basic demographic and lifestyle details.

Preoperatively 3 ml of peripheral blood was collected from each patient. Postoperatively the surgical specimen was processed according to standard pathology laboratory protocol for diagnostic purposes. Due to incomplete data, inappropriate material or non matching diagnosis (see in the section “*Tumor assessment*”) 11 patients were later excluded from the study.

Age-matched individuals, regularly involved in breast cancer screening program in an outpatient clinic were asked to volunteer and were included in the study as control group members. Peripheral blood was collected from these individuals.

Tumor assessment

All tumors underwent routine histological evaluation. Ductal and lobular invasive carcinoma cases were included in the study. Tumor grade was estimated using Nottingham system, pathological stage was determined according to AJCC 8th Staging System. For quantification purposes stage groups were coded

into numbers. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status were assessed along with Her2neu amplification detection and proliferation factor (Ki67) evaluation by Immunohistochemical staining (automated reactions using Leica Bond-Max system with reagents from Leica). ER and PR expression estimation happened using QuickScore. Sections with Her2neu equivocal staining were studied using chromogenic in-situ hybridization technique (CISH) (using ZytoDot 2C SPEC ERBB2/CEN 17 Probe kit by ZytoVision).

DNA extraction and preparation

DNA was extracted from all specimen - blood of patients with malignant tumors (PaB); tumor tissue (PaTT) and normal breast tissue (PaNT) of the same patients and blood of control group individuals (CoB). QIAamp DNA Blood Mini Ki (by Qiagen) and QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (by Qiagen) were used for DNA extraction from blood and tissue specimen (respectively) according to supplied protocols.

For each case a representative histological section was selected for DNA extraction. DNA was extracted from 15 sections of 8 µm thickness. Sections containing 80% or more of tumor cells were processed directly after cutting from the paraffin block. For the rest of sections manual microdissection from the slides was carried out. Simultaneously similar amount of normal (non-cancerous) breast tissue from each surgical specimen underwent manual microdissection to submit mostly (80% or more) normal ductal epithelial cells for downstream application. (Chance of contamination with tumor cells was excluded, other types of normal cells - fibroblasts, adipocytes and lymphocytes could be present in low counts). The distance from the tumor to the area where normal tissue sample was collected from was not uniform among all samples. For most of the cases the minimal distance of selected healthy area from tumor was >1cm. But as some surgical specimen represented small lobar resections, the healthy tissue in some cases was directly adjacent to the tumor (with distance of 0.5-1cm).

Part of the extracted DNA underwent bisulfite modification using EZ DNA Methylation-Gold Kit (by Zymo Research) according to manufacturer’s protocol. DNA concentration was measured in advance and input amount was standardized.

BRCA-1 methylation assessment

BRCA-1 methylation was investigated using methylation specific high resolution melting (MS-HRM) Q-PCR kit for BRCA-1 methylation (by MethylDetect ApS) using bisulfite-treated DNA according to manufacturer’s protocol. Positive and negative controls were used along with the calibration control (containing 1% methylated BRCA1). For adjustment of the method with the equipment used, we also used calibration with mixing positive and negative control DNA samples to get different dilution levels.

Global DNA methylation assessment

Genomic DNA was processed by ELISA technology for global DNA methylation assessment using 5mC DNA ELISA kit (by Zymo Research). Positive and negative controls, diluted to different concentrations were used to generate the standard curve and estimate percentage of methylated cytosine residues in total DNA (5mC).

Alu methylation assessment

Bisulfite-treated DNA was used for COBRA-Alu assay, which was performed using the method described earlier [16]. After 45 cycles of PCR using Alu-specific primers (forward - 5'-GGCGCGGTGGTTTACGTTTGTA-3'; reverse - 5'-TTAATAAAAACGAAA TTTCACCATATTAACCAAAC-3' (by Integrated Data Technologies)) the PCR product was subjected

to digestion with TaqI in CutSmart buffer (by New England Biolabs) for 15 minutes. The digested fragments were visualized using Ethidium Bromide after electrophoresis in 3% high resolution agarose gel (by Sigma-Aldrich).

This method allows detection of two methylation loci in Alu sequence, accordingly three methylation patterns can be identified: unmethylated (uCuC), partially methylated (uCmC or mCuC) or methylated (mCmC). Three product sizes were detected after gel-electrophoresis (117bp; 74-75bp and 42-43bp) depending on methylation status of two loci in Alu sequence (Fig. 1). 117bp product corresponds to presence of two unmethylated CpGs (uCuC). In case if one CpG is methylated fragments sized 42bp and 75bp are generated (mCuC). Methylation of another CpG results in fragments sized 74bp and 43bp (uCmC). If methyl groups are present on both CpGs, fragments sized 42bp, 32bp and 43bp are produced (mCmC).

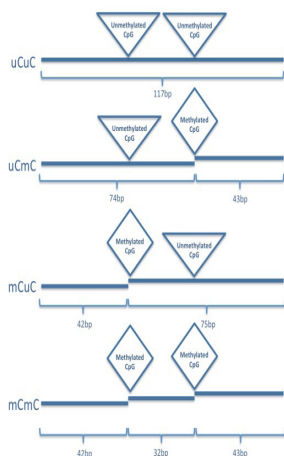


Fig. 1. Products derived after TaqI digestion of substrate with different methylation status of the two loci

The intensities of bands on the gel image were measured using the Gelanalyzer software (Fig. 2). To quantify the percentage of each methylation pattern first the intensity was divided by the size of fragment to generate variables A, B, C, D - $A = \%117/117$; $B = \%74 \text{ and } 75/74.5$; $D = \%42 \text{ and } 43/43.5$, and $C = D - B$. Here C is representative of hypermethylated loci. Using these variables percentage of each pattern of Alu methylation was calculated as follows: $\%uCuC = 100xA/(A+B+C)$; $\%mCuC + \%uCmC = 100xB/(A+B+C)$; $\%mCmC = 100xC/(A+B+C)$. Percentage of cases with at least one methylated CpG ($\%mCxC$) and overall percentage of methylated cytosines out of all CpG islands ($\%mC$) were also calculated: $\%mCxC = 100x(C+B)/(A+B+C)$; $\%mC = 100x(2C+B)/(2A+2B+2C)$.

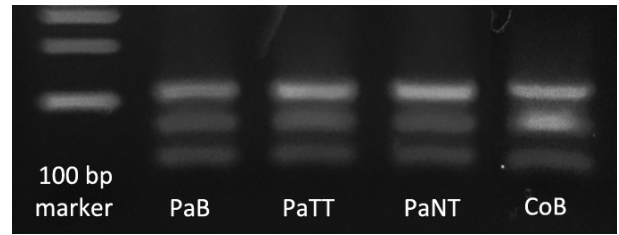


Fig. 2. COBRA-Alu gel image with blood (PaB), tumor tissue (PaTT) and normal breast epithelium (PaNT) specimen of the same patient and an age-matched control (CoB)

Statistical analysis

Independent sample T-test and one-way ANNOVA (with Bonferroni and Turkey Post-Hoc tests) were performed to determine differences between the groups. All p values are two sided and p values less than 0.05 are considered significant. Pearson correlation was calculated to determine relationship between the variables. A receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to verify the potential of global DNA and Alu methylation tests to differentiate between case and control groups, also patients with and without lymph node metastasis and different stage groups. Statistical analysis was performed using SPSS software (version IBM SPSS Statistics v.23 Windows x64).

Results and their discussion. BRCA1 methylation

BRCA1 methylation was detected in only two cases and exclusively in cancer tissue. Both of them showed partial methylation (10% and 43%). The morphological characteristics in both cases showed highly aggressive Grade 3 tumors with venous invasion and triple negative molecular profile. Not a single control case showed at least partial methylation (with 1% detection level of the test).

Global DNA and Alu element methylation

Global DNA methylation was found to be low in all types of tissues from patients with breast cancer compared to the controls (Table 1). Blood specimen from control group members showed significant hypermethylation compared to the blood specimens from study group ($p=10^{-7}$). Within the breast cancer patient group cancer tissue showed the lowest level of methylation, being significantly different from 5mC percentages in blood and normal breast epithelium ($p=0.01$; $p=0.04$ respectively). This finding is not unexpected taken the existing data and high level of genomic instability in cancer tissue.

Alu methylation pattern showed a significant difference between blood specimen of case and control groups ($p<0.05$ for mC; uCmC; uCuC). Difference in Alu methylation in blood and tissue specimen was rather small and not reaching statistically significant level (Fig. 3).

Table 1. p values for different patterns and different groups

	%uCuC	%mCuC	%mCmC	%mCxC	%mC	%Glob 5mC
PaB VS CoB	0.001	0.618	0.001	0.001	0.00004	0.0000001
PaB VS PaTT	0.683	0.341	0.600	0.683	0.953	0.011
PaB VS PaNT	0.121	0.598	0.068	0.121	0.060	0.0002
PaTT VS PaNT	0.163	0.687	0.049	0.163	0.068	0.041

%Glob 5mC - global DNA methylation percentage

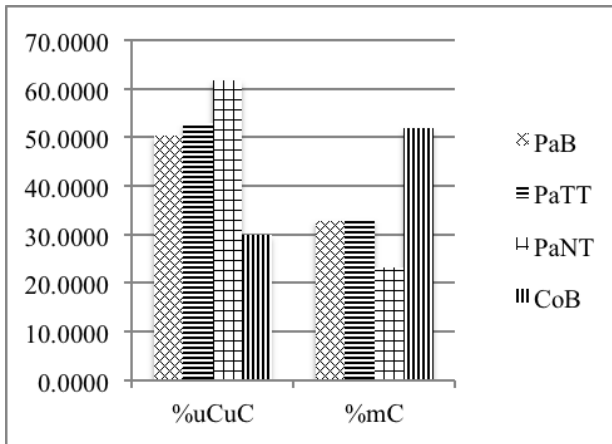


Fig. 3. Mean levels of uCuC pattern percentage and total cytosine methylation percentage in different tissues

Methylation parameters were not strongly correlated with age in either of case and control groups and in neither of the investigated tissues. No significant difference was found in methylation levels between the age groups (<40 years; 40-49 years; 50-59 years; 60-69 years; >70 years) (p value for global DNA methylation in PaB group p=0.5; in CoB group p=0.2). No difference was observed in methylation patterns of premenopausal and postmenopausal women.

Association with clinicopathological characteristics

Tumors of different grade reflected slightly different global DNA (but not Alu element) methylation level in different tissues (Fig. 4). But this difference didn't reach a statistically significant level. Very low number of Grade 1 cases (3 cases) has to be noted - more homogenous size of grade groups could have shown some other picture. Methylation characteristics were analyzed in comparison with Nottingham grading parameters (gland formation, nuclear polymorphism and mitotic activity). Neither any of these parameters independently was shown to be associated with methylation level in tumor tissue.

Tumors grouped by size, multifocality, laterality and lymph node status (positive or negative) didn't show persistent signifi-

cant difference neither in terms of global DNA, nor in terms of Alu methylation. The only finding was significantly (p=0.09) low percentage of hypermethylated loci (mCmC) in normal breast epithelial cells of patients with metastatic tumors, compared to those with no metastasis. This result is not supported by similar picture in other tissues or other methylation parameters. Neither is presence of perineural or venous invasion associated with any specific methylation pattern.

There was a weak negative correlation (-0.4/-0.33 respectively) between number of affected lymph nodes and Alu cytosine methylation percentage (mC)/methylated Alu percentage (mCxC). Similar observation was found for primary tumor size. This was true for blood DNA and DNA from normal breast epithelial cells, not the tumor itself. Global DNA methylation level didn't show similar picture. In means that patients with more affected lymph nodes and larger tumors have lower overall Alu methylation levels in blood and healthy breast tissue, but the relationship is rather weak.

Neither of methylation parameters in neither of the tissues was associated with scaled tumor stage. When using pathological stage II or pathological stage III as thresholds, significant difference was still not reached.

ER, PR or Her2 expression do not determine different methylation patterns neither when analyzed separately, nor in case of clustering tumors into molecular subgroups based on expression of these markers. Only higher percentage of %uCuC pattern of Alu methylation in tumor tissues was found to be significantly associated with positive expression of Progesterone receptor (p=0.03) and Her2 positivity (p=0.044). The biological significance of this event is very difficult to understand and some deeper investigation may be beneficial to uncover the reasons of it.

There was no correlation observed between scaled values of Ki67 and methylation parameters. We also used a 10% threshold level to call proliferation high or low and still, methylation parameters in these groups were homogenous.

Two cases with BRCA1 methylation showed rather low levels of global DNA methylation in tumor tissue. Global DNA methylation percentage in blood and normal breast tissue specimen of these patients was also below the mean (Fig. 5).

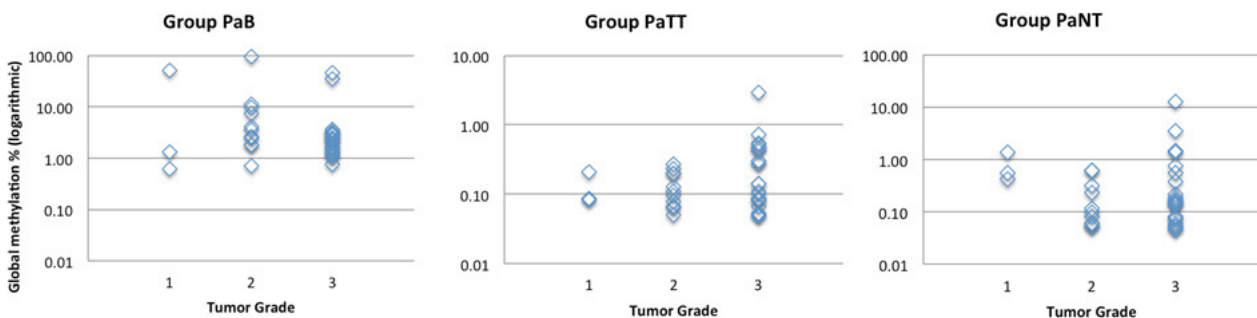


Fig. 4. Global DNA methylation percentage (logarithmic scale) in tissues of patients with tumors of different grades

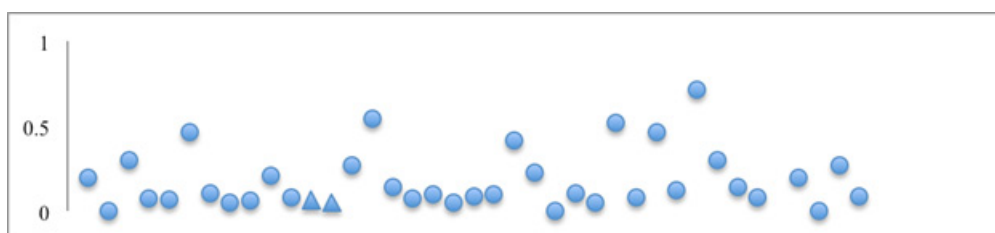


Fig. 5. Global DNA methylation level in PaTT specimen. (BRCA1 methylation status: circles - nonmethylated; triangles - methylated)

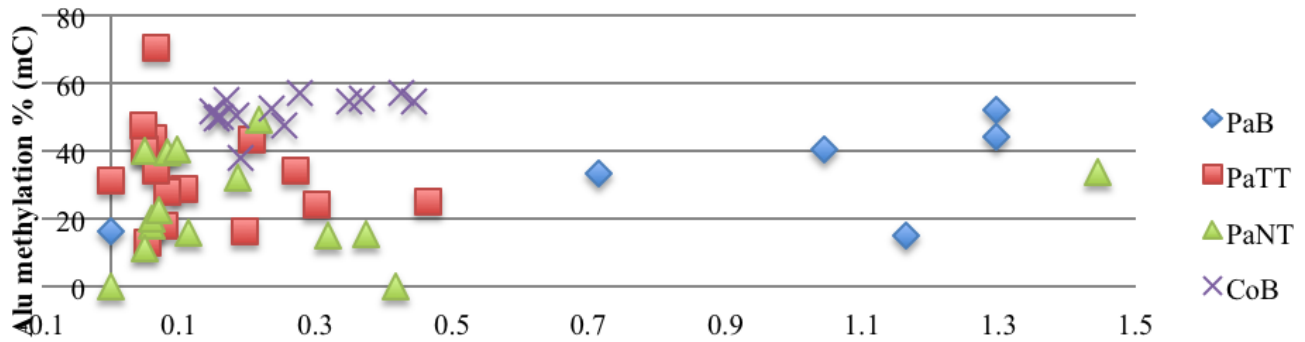


Fig. 6. Relationship of Alu and global DNA methylation percentage. (only part of cases is shown)

Global 5mC and Alu methylation percentage correlation

Exclusively in control group did global DNA methylation level show weak positive correlation with overall Alu methylation level (Pearson correlation for mC=0.58; for mCxC=0.503), but not with fully methylated (mCmC) or partially methylated (uCmC) variants. Negative correlation was observed between global DNA methylation and hypomethylation of Alu elements (Pearson correlation= -0.58 for mCmC pattern) in the same group. None of the patient tissue specimen could reflect the same relationship (Fig. 6).

Table 2. Correlation of methylation characteristics in different tissues

	PaB Global	PaTT Global	PaNT Global
PaB Global		-0.008	-0.036
PaTT Global	-0.008		0.025
PaNT Global	-0.036	0.025	
	PaB mC	PaTT mC	PaNT mC
PaB mC		0.607	0.521
PaTT mC	0.607		0.323
PaNT mC	0.521	0.323	
	PaB mCxC	PaTT mCxC	PaNT mCxC
PaB mCxC		0.472	0.120
PaTT mCxC	0.472		0.434
PaNT mCxC	0.120	0.434	
	PaB mCmC	PaTT mCmC	PaNT mCmC
PaB mCmC		0.505	0.577
PaTT mCmC	0.505		0.228
PaNT mCmC	0.577	0.228	
	PaB mCuC	PaTT mCuC	PaNT mCuC
PaB mCuC		-0.020	-0.475
PaTT mCuC	-0.020		0.223
PaNT mCuC	-0.475	0.223	
	PaB uCuC	PaTT uCuC	PaNT uCuC
PaB uCuC		0.472	0.120
PaTT uCuC	0.472		0.434
PaNT uCuC	0.120	0.434	

Relationship of methylation levels in different tissues

Methylation levels in different tissues of the same patient did not always correlate (Table 2). Global DNA methylation level

in neither of the specimen pairs (PaB-PaTT; PaB-PaNT; PaTT-PaNT) shows positive correlation (Pearson correlation <|0.04|). For Alu elements - total percentage of methylated cytosine (mC) in blood weakly correlates with mC in tumor and normal tissues (Pearson correlation = 0.607 and 0.521 respectively). For mCmC pattern weak positive relationship is seen between PaB and PaTT groups (Pearson correlation=0.51) as well as PaB and PaNT groups (Pearson correlation=0.58). But overall no strong correlations have been observed and in rare case (PaB mCuC and PaNT mCuC) even weak negative correlation was noted. This makes the possibility of judgment about tissue methylation status based on blood parameters rather unreliable.

Blood methylation level as a predictor of tumor stage and lymph node involvement

Blood global DNA methylation percentage and all of the Alu methylation patterns investigated in current study lack strength for prediction of tumor stage or lymph node involvement (Area under the curve (AUC)<0.6 for each parameter).

On the other hand, low global DNA methylation level and even to greater extend Alu methylation characteristics in blood are highly predictive of tumor presence - AUC for global DNA methylation - 0.729; for mC% - 0.933; for mCxC - 0.923; for mCmC - 0.889 (Figure 7). Most relevant cutoff levels for optimal sensitivity and specificity measures are as follows: for global DNA 5mC methylation percentage - 5.12 (with sensitivity of 0.8 and specificity of 0.7); for Alu mC% - 49.6 (with sensitivity of 0.94 and specificity of 0.85); for Alu mCxC% (with sensitivity of 0.88 and specificity of 0.85); for Alu mCmC% (with sensitivity of 0.94 and specificity of 0.85).

This study confirmed BRCA1 hypermethylation to be a rather uncommon event in breast cancer. But even in this small sample group it showed predominant association with more aggressive phenotype. Unlike other epigenetic events (global DNA methylation, repetitive element methylation), BRCA1 hypermethylation is linked to a critical increase in genomic instability seen exclusively in tumor tissue. It has to be noted that some levels of BRCA-methylation have also been reported in blood [14]. BRCA1 hypermethylated tumor tissues also show global DNA hypomethylation pattern, but statistical significance of this is difficult to prove given small number of investigated cases.

Global DNA methylation was overall higher in blood specimen being less dramatically different in tumor and normal breast tissues. Based on Alu methylation solid tissues showed rather homogenous pattern. Taken together this might indicate breast cancer being not a focal but rather a lobar disease. As mentioned in "Materials" section, in some cases normal tissue was collected just adjacent to the tumor (not different quadrant or lobe). This suggests that methylation is more a precursor determining genomic instability rather than a result of cancerous process.

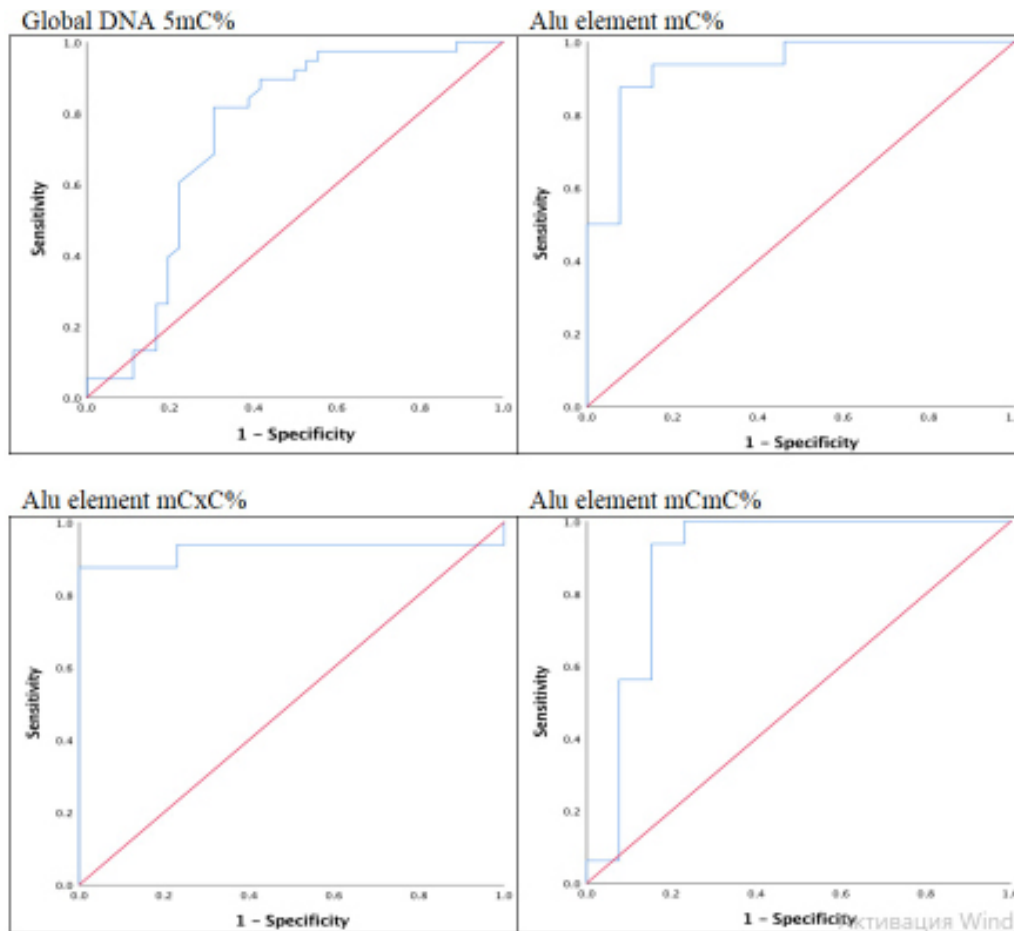


Fig. 7. ROC curves for different methylation patterns to predict presence of tumors in PaB specimen

In our sample methylation patterns and clinicopathological characteristics of tumors do not show any constant relationship, but only scans associations in some examples. More evidence is needed to truly consider global DNA and Alu methylation as a determinant or a consequence of aggressive tumor phenotype.

Some data supports the concept of repetitive element (Alu and LINE-1) methylation is representative of global DNA methylation. Our earlier data have supported high correlation between LINE-1 and global DNA methylation. For Alu element methylation current study has demonstrated, that it is not always a useful marker to quantitatively estimate global DNA methylation.

Different tissues of the body do not always have matching methylations patterns. So even if hypomethylation in blood can significantly distinguish cancer patients from healthy controls, it is most likely not a result of hypomethylation in tumor tissue.

Global DNA methylation and Alu CpG methylation percentage may serve as useful tools for breast cancer prediction, but clinical significance of this finding is rather limited, because other disorders have also been associated with hypomethylation in blood [4,6,13] and it significantly limits the specificity of this test. In addition, these parameters turned out not to be useful in determining tumor stage and lymph node involvement, so current knowledge cannot recommend their usage for any kind of presurgical assessment.

This study contains some limitations that need to be considered. Some groups (like Grade 1 or BRCA1 methylation positive) were very small in size and did not allow making strong judgments. Secondly, the methodology used is unable to differentiate between unmethylated and mutated CpG islands of Alu

element, although mutation in Alu CpG islands is not a common event and not likely to cause significant error. In addition, evaluation of methylation in blood assumes that DNA extracted from whole blood represents mostly peripheral blood mononuclear cell DNA. If circulating tumor cells (CTC) and cell-free DNA are also considered as “contaminating” factors for blood DNA tendency of “tumor-like” changes in DNA extracted from whole blood may be more likely. But it should be noted with regard to this discussion, that BRCA1-methylated cases didn’t show any trace of methylation in blood samples. So we assume, that CTC or cell-free DNA content is still very low to affect the pattern of methylation in blood cells. Finally, the study design evaluates correlations, although doesn’t allow determination of causality. We want to believe that health state changes caused by different factors are mediated by epigenetic modifications. But epigenetic events are very peculiar in that sense, especially in the context of tumors - is epigenetically determined genomic instability a cause or a result of tumorous process - it remains to be revealed.

As a conclusion, our data show that some epigenetic changes in cancer patients are not limited to tumor tissue. It goes in line with growing evidence that other tissues (like blood) can be used as biomarkers for epigenetic load measurement. But the markers that we tested are unable to determine tumor behavior, they can only make distinction between affected and non-affected individuals. And still, as these biomarkers (and many other epigenetic markers) are rather nonspecific and most powerful tumor-associated epigenetic modifications stay limited to tumor tissue, more specific changes need to be identified to consider them for clinical usage.

This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundaton Of Georgia (SRNSFG) [Grant Number - PhDF2016_85, Project Title - Epigenetic Aspects of Breast Cancer in Georgian Female Population].

REFERENCES

1. Ade C, Roy-Engel AM, Deininger PL. Alu elements: an intrinsic source of human genome instability. *Curr Opin Virol*. 2013;3(6):639-45.
- a2. Al-Moghrabi NM, BRCA1 promoter methylation in peripheral blood cells and predisposition to breast cancer. *Journal of Taibah University Medical Sciences* Volume 12, Issue 3, June 2017, Pages 189-193
3. Anjum S, Fourkala EO, Zikan M, et al. A BRCA1-mutation associated DNA methylation signature in blood cells predicts sporadic breast cancer incidence and survival. *Genome Med*. 2014;6(6):47. Published 2014 Jun 27. doi:10.1186/gm567
4. Arribas AJ, Rinaldi A, Chiodin G, et al. Genome-wide promoter methylation of hairy cell leukemia. *Blood Adv*. 2019;3(3):384-396.
5. Bakshi A, Herke SW, Batzer MA, Kim J. DNA methylation variation of human-specific Alu repeats. *Epigenetics*. 2016;11(2):163-73.
6. Barchitta M, Maugeri A, Quattrocchi A, et al. Mediterranean Diet and Particulate Matter Exposure Are Associated With LINE-1 Methylation: Results From a Cross-Sectional Study in Women. *Front Genet*. 2018;9:514. Published 2018 Oct 30. doi:10.3389/fgene.2018.00514
7. Callahan CL, Wang Y, Marian C, et al. DNA methylation and breast tumor clinicopathological features: The Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) study. *Epigenetics*. 2016;11(9):643-652.
8. Cho YH, Yazici H, Wu HC, et al. Aberrant promoter hypermethylation and genomic hypomethylation in tumor, adjacent normal tissues and blood from breast cancer patients. *Anticancer Res*. 2010;30(7):2489-96.
9. Chopra-Tandon N, Wu H, Arcaro KF, Sturgeon SR. Relationships between Global DNA Methylation in Circulating White Blood Cells and Breast Cancer Risk Factors. *J Cancer Epidemiol*. 2017;2017:2705860.
10. Daniels SL, Burghel GJ, Chambers P, Al-Baba S, Connley DD, et al. (2016) Levels of DNA Methylation Vary at CpG Sites across the BRCA1 Promoter, and Differ According to Triple Negative and "BRCA-Like" Status, in Both Blood and Tumour DNA. *PLOS ONE* 11(7): e0160174.
11. de Groot JS, Moelans CB, Elias SG, et al. DNA promoter hypermethylation in nipple fluid: a potential tool for early breast cancer detection. *Oncotarget*. 2016;7(17):24778-91.
12. Flanagan JM, Wilhelm-Benartzi CS, Metcalf M, Kaye SB, Brown R. Association of somatic DNA methylation variability with progression-free survival and toxicity in ovarian cancer patients. *Ann. Oncol*. 2013;24:2813-2818.
13. Fouad MA, Salem SE, Hussein MM, et al. Impact of Global DNA Methylation in Treatment Outcome of Colorectal Cancer Patients. *Front Pharmacol*. 2018;9:1173.
14. Holm K, Staaf J, Lauss M, et al. An integrated genomics analysis of epigenetic subtypes in human breast tumors links DNA methylation patterns to chromatin states in normal mammary cells. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):27.
15. Khakpour, G., Pooladi, A., Izadi, P. et al. DNA methylation as a promising landscape: A simple blood test for breast cancer prediction. *Tumor Biol*. (2015) 36: 4905.
16. Kitkumthorn N, Keelawat S, Rattanatanayong P, Mutirangura A. LINE-1 and Alu methylation patterns in lymph node metastases of head and neck cancers. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(9):4469-75.
17. Kitkumthorn N, Tuangsintanakul T, Rattanatanayong P, Tiwawech D, Mutirangura A. LINE-1 methylation in the peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2012;413(9-10):869-74.
18. Klutstein M, Moss J, Kaplan T, Cedar H. Contribution of epigenetic mechanisms to variation in cancer risk among tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(9):2230-2234.
19. Langevin SM, Koestler DC, Christensen BC, et al. Peripheral blood DNA methylation profiles are indicative of head and neck squamous cell carcinoma: an epigenome-wide association study. *Epigenetics*. 2012;7(3):291-9.
20. Moore LE, Pfeiffer RM, Poscablo C, et al. Genomic DNA hypomethylation as a biomarker for bladder cancer susceptibility in the Spanish Bladder Cancer Study: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):359-66.
21. Park SY, Seo AN, Jung HY, et al. Alu and LINE-1 hypomethylation is associated with HER2 enriched subtype of breast cancer. *PLoS One*. 2014;9(6):e100429.
22. Peixoto A, Pinheiro M, Massena L, et al. Genomic characterization of two large Alu-mediated rearrangements of the BRCA1 gene. *J Hum Genet*. 2013 Feb;58(2):78-83.
23. Ramos C. Methylation Of The Brca1 Promoter And Breast Cancer In Shift Workers. (2013). *Public Health Theses*. 1239. 2013 <http://elischolar.library.yale.edu/ysphtdl/1239>
24. Sharma P, Stecklein SR, Kimler BF, et al. The prognostic value of BRCA1 promoter methylation in early stage triple negative breast cancer. *J Cancer Ther Res*. 2014;3(2):1-11.
25. Sturgeon SR, Arcaro KF, Johnson MA et al. DNA Methylation in Paired Breast Epithelial and White Blood Cells from Women Undergoing Reduction Mammoplasty. *Anticancer Research*, June 2014, vol. 34 no. 6 2985-2990
26. Tang Q., Cheng J., Cao X., Surowy H., and Burwinkel B., Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review, *Clinical Epigenetics*, vol. 8, no. 1, article 115, 2016
27. Temian DC, Pop LA, Irimie AI, Berindan-Neagoe I. The Epigenetics of Triple-Negative and Basal-Like Breast Cancer: Current Knowledge. *J Breast Cancer*. 2018;21(3):233-243.
28. Teschendorff AE, Jones A, Fiegl H, et al. Epigenetic variability in cells of normal cytology is associated with the risk of future morphological transformation. *Genome Med*. 2012;4(3):24. Published 2012 Mar 27. doi:10.1186/gm323
29. Vos S, Moelans CB, van Diest PJ. BRCA promoter methylation in sporadic versus BRCA germline mutation-related breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):64. doi:10.1186/s13058-017-0856-z
30. Wong EM, Southey MC, Fox SB, Brown MA, Dowty JG, Jenkins MA, et al. Constitutional methylation of the BRCA1 promoter is specifically associated with BRCA1 mutation-associated pathology in early-onset breast cancer. *Cancer Prev Res*. 2011;4(1):23-33.
31. Wu H.-C., Wang Q., Yang H.-I., et al., Global DNA methylation levels in white blood cells as a biomarker for hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study, *Carcinogenesis*, vol. 33, no. 7, pp. 1340-1345, 2012.
32. Yokoi, K.; Yamashita, K.; Watanabe, M. Analysis of DNA Methylation Status in Bodily Fluids for Early Detection of Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 735.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE VALUE OF METHYLATION FEATURES IN DIFFERENT TISSUES FOR PREOPERATIVE IDENTIFICATION OF HIGH-RISK BREAST TUMORS

¹Kankava K., ¹Kvaratskhelia E., ²Burkadze G.,
³Tsikhiseli G., ³Azanishvili T., ¹Tkemaladze T., ¹Abzianidze E.

Tbilisi State Medical University; ¹Department of Molecular and Medical Genetics; ²Department of Molecular Pathology; ³Cancer Research Center (Mardaleishvili Medical Centre), Georgia

Epigenetic changes in breast cancer patients have long been believed to be a promising marker for clinical management - early detection, prognostication, etc. Various approaches are available to test global DNA or target gene methylation status. We used some of them in different tissues of patients with breast cancer to analyze possible links between epigenetic parameters and their value for predicting clinicopathological characteristics (most importantly stage and lymph node status) of tumors. Patients with ductal and lobular invasive carcinoma were included in the study along with age-matched controls. Blood, tumor tissue and normal breast ductal epithelial cells were investigated using MS-HRM technique (for BRCA1 gene promoter methylation assessment), COBRA-PCR (for Alu element methylation quantification) and ELISA-based method (for global DNA methylation estimation). These parameters were analyzed in comparison to clinical, histologic and phenotypic characteristics of the tumors. BRCA1 promoter methylation was detected exclusively in tumor tissues and in only two cases, both of which had aggressive phenotype. Alu and global DNA methylation showed markedly low levels in all tissues of cancer patients compared to healthy controls, with extreme hypomethylation in tumor tissue. Changes in these two parameters were not always concordant. Methylation levels detected in blood showed rather weak relationship with clinicopathological characteristics of tumors. We could conclude that tested parameters are not useful for preoperative determination of tumor stage or lymph node status, neither any other clinicopathological characteristics of tumors. Epigenetics signatures of different tissues of the same patient are not homogenous. Given the uniform picture of DNA methylation in blood in some of investigated groups, additional data and very careful approach are required when considering using it as a diagnostic or predictive tool.

Keywords: BRCA1 methylation, Alu methylation, global DNA methylation, breast cancer.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТИЛИРОВАНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ ДЛЯ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА

¹Канкава К.М., ¹Кварацхелия Е.Б., ²Буркадзе Г.М.,
³Цихисели Г.Р., ³Азанишвили Т.Т., ¹Ткемаладзе Т.Т.,
¹Абзианидзе Е.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, ¹департамент молекулярной и медицинской генетики; ²департамент молекулярной патологии; ³Научно-исследовательский институт онкологии (Медицинский центр и.К. Мардалишвили), Грузия

Долгое время считалось, что эпигенетические изменения при раке молочной железы являются многообещающим

маркером для клинического ведения пациентов - раннего выявления и прогнозирования. Известны различные методы проверки общего статуса метилирования ДНК или целевого гена. Исследуя разные ткани пациентов с раком молочной железы нами использованы некоторые из них с целью анализа возможных связей между разными эпигенетическими параметрами и установление их значение для прогнозирования клинко-патологических характеристик опухолей (стадия, состояние лимфатических узлов).

В исследование были включены пациенты с протоковой и лобулярной инвазивной карциномой. Кровь, опухолевую ткань и нормальные эпителиальные клетки протоков молочной железы исследовали с использованием метода MS-HRM для оценки метилирования промотора гена BRCA1, COBRA-PCR - для количественного определения метилирования элемента Alu и метода ELISA - для оценки глобального метилирования ДНК. Полученные данные проанализированы с учетом клинических, гистологических и фенотипических характеристик опухолей.

Метилирование промоторов BRCA1 обнаружено исключительно в опухолевых тканях и только в двух опухолях, причем оба имеют агрессивный фенотип. Alu и глобальное метилирование ДНК показали заметно низкие уровни во всех тканях больных раком в сравнении с контролем с выраженным гипометилированием в опухолевой ткани. Связь между уровнем метилирования в клетках крови и клинко-патологическими характеристиками опухолей оказалась слабой.

На основании полученных результатов следует заключить, что тестируемые параметры бесполезны для предоперационного определения стадии опухоли или состояния лимфатических узлов, а также каких-либо других клинко-патологических характеристик опухолей. Эпигенетические признаки разных тканей одного и того же пациента не являются однородными. Учитывая схожую природу метилирования ДНК в крови обследованных, для рассмотрения вопроса об использовании его в качестве диагностического или прогностического инструмента требуется проведение дополнительных исследований.

რეზიუმე

სხვადასხვა ქსოვილებში მეთილირების მახასიათებლების მნიშვნელობის შეფასება მაღალი რისკის ძუძუს სიმსივნეების პრეოპერაციული იდენტიფიკაციისთვის

¹ქ. კანკავა, ¹ე. კვარაცხელია, ²გ. ბურკაძე,
³გ. ციხისელი, ³თ. აზანიშვილი, ¹თ. ტყემალაძე,
¹ე. აბზიანიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი; ²მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტი; ³ონკოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი (კ. მარდალეიშვილის სახ. სამედიცინო ცენტრი), საქართველო

ეპიგენეტიკური ცვლილებები ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში დიდი ხნის განმავლობაში ითვლებოდა პერსპექტიულ მარკერად კლინიკური მართვისათვის - ადრეული დეტექციის და პროგნოზის განსაზღვრისათვის. არსებობს მრავალფეროვანი მიდგომები გლობალური დნმ-ის ან სამიზნე გენების მეთილირების სტატუსის განსაზღვრისათვის. რამდენიმე მათგანი გამოყენებული იყო ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პა-

ციენტების სხვადასხვა ქსოვილებში ეპიგენეტიკურ ფაქტორებს შორის კავშირის დასადგენად და სიმსივნის კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების (სტადია და ლიმფური კვანძების სტატუსი) პროგნოზირებისათვის მათი მნიშვნელობის შესაფასებლად.

კვლევაში მონაწილეობდნენ პაციენტები დუქტური და ლობულური ინვაზიური კარცინომით და მათთან ასაკით შესაფერისი ჯანმრთელი პირები (საკონტროლო ჯგუფი). სისხლი, სიმსივნური ქსოვილი და ძუძუს ნორმალური სადინროვანი ეპითელიუმი შესწავლილი იყო MS-HRM მეთოდით BRCA1 გენის პრომოტორის მეთილირების შესაფასებლად, COBRA-PCR ტექნოლოგიით Alu ელემენტების მეთილირების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის და ELISA დაფუნდებული მეთოდით გლობალური დნმ-ის მეთილირების რაოდენობრივი შეფასებისათვის. ეს პარამეტრები შესწავლილი იყო სიმსივნეების კლინიკურ, ჰისტოლოგიურ და ფენოტიპურ მახასიათებლებთან კომბინაციაში.

BRCA1 პრომოტორების მეთილირება გამოვლინდა ექსკლუზიურად სიმსივნურ ქსოვილში და მხოლოდ

ორ სიმსივნეში, რომელთაგან ორივემ აგრესიული ფენოტიპი აჩვენა. Alu-ს და გლობალური დნმ-ის მეთილირების დონე სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში ჯანმრთელ კონტროლებთან შედარებით მკვეთრად დაბალი აღმოჩნდა, პიპომეთილირების ექსტრემალური დონით სიმსივნურ ქსოვილში. ამ ორი პარამეტრის ცვლილებები ყველა შემთხვევაში თანხვედრილი არ იყო. სისხლში მეთილირების დონეები არ აღმოჩნდა ძლიერ კორელაციაში სიმსივნის კლინიკო-პათოლოგიურ მახასიათებლებთან.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ გამოკვლეული პარამეტრები არ არის საკმარისი სიმსივნის სტადიის ან ლიმფური კვანძების სტატუსის პროგნოზირებად განსაზღვრისათვის და არც სხვა კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლის შეფასებისათვის, ვინაიდან ერთი და იმავე პაციენტის სხვადასხვა ქსოვილებში ეპიგენეტიკური პროფილი ერთგვაროვანი არ არის. საკვლევი ჯგუფების ნაწილში სისხლში დნმ-ის მეთილირების მსგავსი სურათის გათვალისწინებით აუცილებელია დამატებითი კვლევების ჩატარება.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙШМАНИОЗА IN VITRO

^{1,2}Акулинина Ю.К., ¹Чебышев Н.В., ¹Беречикидзе И.А., ¹Горожанина Е.С., ¹Богомолов Д.В.

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; ²Пизанский Университет, Пиза, Италия

На сегодняшний день в результате активной миграции населения в эндемичные по кожному лейшманиозу (КЛ) регионы (туристические поездки, служебные командировки, работа по контракту), проезд в РФ посетителей из стран, где данное заболевание регистрируется достаточно часто, лейшманиоз становится актуальным для практикующих врачей России. КЛ является эндемичным заболеванием в 98 странах. Более 350 млн. населения находятся в зоне риска, более 12 млн. уже инфицированы, а ежегодное количество новых случаев составляет 1,5-2 млн. [1]. Заболевание не входит в перечень обязательных нозологических форм, подлежащих регистрации, поэтому данные официальной статистики о заболеваемости КЛ в РФ отсутствуют. По данным Понировского Е.Н. в РФ с 1991 по 2014 гг. зарегистрировано 89 случаев лейшманиоза (83 – завозных, 6 – местных) [2]. Публикации множества авторов [3-11] свидетельствуют о регистрации, как КЛ, так и висцерального лейшманиоза [12-16]. Возникают серьезные проблемы как с диагностикой [3-5], так с выбором метода лечения [6,7]. Проблемы, связанные с диагностикой, определяются отсутствием настороженности врачей практического здравоохранения в отношении данного заболевания. Проблемы, связанные с терапией, вызваны отсутствием стандартов по лечению лейшманио-

за в России. В соответствии с рекомендацией ВОЗ (2018), препараты, активные в отношении возбудителей лейшманиоза, в аптечной розничной сети отсутствуют либо их можно приобрести под заказ по очень высокой цене [17]. В национальном руководстве по дерматовенерологии (2013) для лечения КЛ предлагается использовать 12 препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) [18]. Однако только в инструкции производителя кетоконазола имеются показания для лечения данного дерматоза. Хорошо зарекомендовавший себя в лечении зоонозного кожного лейшманиоза (ЗКЛ) антибиотик из группы аминогликозидов - мономицин в настоящее время в России не производится. Препарат 5-валентной сурьмы (солосурьмин), поступавший в РФ из Туркмении, в ГЛРС РФ не зарегистрирован. В рекомендациях ВОЗ (2010), в Европейских рекомендациях по лечению лейшманиоза и в методических рекомендациях «LeishMan» для лечения КЛ предлагают использовать меглумина антимонат (глюкантим), пентастам (стибоглоконат натрия), милтефозин (импавидо), липосомальный амфотерицин В (амбисом), паромомицин, аминохинол, пентамидин [17,19]. Из перечисленных препаратов в ГРЛС имеется только амфотерицин В без указания на его липосомальность, а в инструкции

фирмы производителя нет показаний для лечения КЛ. При анализе литературы учитывались данные авторов, эмпирически лечивших больных ЗКЛ, для исследования отобраны наиболее эффективные препараты, это доксициклин [20] и цефотаксим (клафоран – цефалоспорины 3 поколения) [21]. Однако данные о доклинических исследованиях этих препаратов в литературе отсутствуют. Учитывая, что цефотаксим (клафоран) – импортный препарат (Франция), то для исследования с целью импортозамещения актуальным является изучение *in vitro* и *in vivo* отечественного антибиотика из той же группы – цефтриаксона. Универсальным препаратом для лечения лейшманиозов являются препараты 5-валентной сурьмы, поэтому меглумина антимоноат (глюкантим) использован в качестве контроля при оценке эффективности других препаратов.

Анализ литературы свидетельствует, что КЛ спорадически завозят в Россию из стран Африки (Египет, Тунис), Ближнего Востока (Турция, Израиль, Кипр, Иордания, Азербайджан, Армения, Грузия) и СНГ (Узбекистан, Таджикистан). Основным возбудителем КЛ в этих регионах является *Leishmania major* (*L. major*), вызывающий ЗКЛ [22]. Это определило выбор инфекционного агента для доклинического исследования.

Цель исследования - изучить *in vitro* эффективность препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза и дать им сравнительную оценку.

Материал и методы. Изучалась *in vitro* специфическая активность доксициклина (Россия), цефотаксима (клафорана) (Франция) и цефтриаксона (Россия) используемых для лечения кожного лейшманиоза и определяли их эффективность с меглумина антимоноатом (глюкантимом) и между собой.

Исследование выполнено в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Для проведения лабораторных исследований использовалась культура *L. major*, полученная от больных путем аспирации из очага инфекции и хранившаяся в криобанках института. Возбудители разных нозологических форм лейшманиозов имеют большое морфологическое сходство. В жизненном цикле лейшманий имеются две стадии развития. Одна из них развивается в организме млекопитающих как внутриклеточный паразит моноцитарных клеток кожи (кожные формы инфекции) и внутренних органов (печень, селезенка, костный мозг) при висцеральном лейшманиозе. Это лейшманиальная форма – амастигота. Она неподвижна и не имеет жгута. Промастигота (лептомонада или жгутиковая форма) развивается в организме москита, переносчика данной группы инфекции, а также в культурах на искусственных питательных средах при температуре в интервале 20-28°C и в переживающих культурах перитонеальных макрофагов при 37° С.

Культуры лейшманий на кровяных средах поддерживали без применения антибиотиков. Нарращивание биомассы проводилось в течение 8 дней на питательной двухфазной среде. В качестве твердой фазы использован кровяной агар NNN (Novy-Neal-Nicolle). Жидкой фазой служила смесь среды 199 и 0.5% раствора гидролизата лактальбумина. Для

подсчета числа промастигот использовали камеру Горяева. Биомасса считалась пригодной для проведения исследований при среднеарифметической численности промастигот в поле зрения 72, что соответствует 28000000 паразитам в 1 мл двухфазной среды.

Изучали активность трех антибактериальных препаратов: цефотаксима (Клафорана, Франция), цефтриаксон (Россия) и доксициклин (Россия). Первую контрольную группу представляет препарат пятивалентной сурьмы – глюкантим (Франция), длительное время являвшийся «золотым стандартом» в лечении любых форм лейшманиоза. Вторую контрольную группу – жидкая питательная среда 199 с солями Хенкса (требования протокола). Для исследования использовали культуры *L. major*, при этом в пробирки второй группы контроля вносили только чистую питательную среду и суспензию промастигот лейшманий, а в пробирки первой группы контроля и опытные пробирки вносили: среду, суспензию промастигот лейшманий (эту смесь разливали по мини-пробиркам в объеме 0,47 мл), а затем в каждую пробирку вносили двукратные разведения испытуемых веществ. Разведение порошков лекарственных препаратов осуществлялось в соответствии с инструкцией фирмы производителя к каждому из них и в объеме составило 0,03 мл. Последовательное увеличение концентрации препаратов, в соответствии с методикой, проводилось пошагово – в 2, 4, 6, 8, 10 раз.

Следует отметить, что у меглумина антимоноата (МА) увеличение концентрации проводилось также пошагово, однако в связи с тем, что МА выпускается в виде раствора, увеличение концентрации в 6, 8 и 10 раз приводит бы к излишнему объему в испытуемых пробирках, что обуславливает автоматически увеличение объема препарата. Поэтому увеличение концентрации МА проводилось только в 2 и 4 раза (рис. 1).

Спустя 5 дней инкубации при 22–25°C в темноте содержимое пробирок исследовали в свежем и окрашенном мазке. Таким образом, определяли минимальную концентрацию препарата, которая полностью подавляет рост промастигот, т.е. лейшманиястатическую концентрацию испытуемого вещества.

Для оценки специфической активности препаратов использовали методику, описанную в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под редакцией проф. А.Н. Миронова [23]. Анализ результатов представлен с использованием двух статистически достоверных вариантов концентраций, обозначенных как *min* и *max*. Для одних препаратов разница *min* и *max* концентраций составила в 10 раз, для других – в 4 раза. Данная серия опытов повторялась трижды. В итоге специфическая активность препаратов каждой концентрации *in vitro* определялась в 18 образцах. Подсчет паразитов производился с помощью камеры Горяева.

Использовали формулу: $БМ = a \times 50 \times 1000$, где БМ (биомасса) – искомое число паразитов, а – суммарное число промастигот в пяти квадрантах, просмотренных по диагонали.

МА, г		
последовательное увеличение дозы в 2 и 4 раза		
0,009	0,018	0,036

Рис. 1. Дозы меглумина антимоноата, последовательно увеличиваемые для изучения противолейшманиальной эффективности *in vitro*

Учитывалась и степень подвижности жгутиковых протистов: «-» – неподвижные лейшмании; «+» – малоподвижные лейшмании, зачастую движения только жгутика, без передвижения; «++» – активные лейшмании, свободно передвигающиеся по всему полю зрения.

Результаты и их обсуждение. Сравнение числа промастигот (19,16) во второй контрольной группе (пробирки с жидкой средой 199 с солями Хенкса) с таковыми в пробирках, содержащих антибиотики (цефотаксим, цефтриаксон и доксициклин) наглядно свидетельствует о наличии специфической активности препаратов. При *min* терапевтической концентрации антибиотиков во взвеси паразитов в опытных группах ингибирующая активность составила 2,25 (цефтриаксон); 5,083 (доксициклин); 8,917 (цефотаксим) промастигот в поле зрения. Она уменьшалась от препарата к препарату в 2,3 и 1,8 раза. В то же время инактивация подвижности промастигот наступала при концентрации доксициклина в 15 раз меньшей, чем цефтриаксона (0,0006 г против 0,009 г, соответственно). Существенно, что в этих группах все визуализируемые особи были неподвижными. При самой низкой ингибирующей активности цефотаксима (8,917) в поле зрения присутствовали малоподвижные лейшмании с небольшим колебанием жгутика. В первой контрольной группе с использованием глюкантима *min* ингибирующая активность препарата составила 7,920, что только в 2,4 раза меньше, чем во второй контрольной группе (19,16) При этом имели место активные лейшмании, передвигающиеся свободно по всему полю зрения. Не исключено, что это связано с несколько заниженной концентрацией глюкантима в связи с использованием его жидкой лекарственной формы. Эксперимент *in vivo* позволит получить более достоверные данные.

Увеличение *min* терапевтической концентрации препаратов в 4 (глюкантим) и 10 раз (антибиотики, *max* доза) свидетельствует о незначительном повышении специфической активности – только в 1,5 раза для глюкантима (5,42 против 7,92); в 1,6 раза для доксициклина (3,167 против 5,083) и цефтриаксона (1,42 против 2,25) и в 1,9 раза для цефотаксима (4,672 против 8,917). С другой стороны, увеличение терапевтической концентрации в клинической практике не рекомендуется и не оправдано, т.к. минимальная концентрация обладает ингибирующей активностью.

Оценка ингибирующей активности трех антибиотиков на промастиготы лейшманий *in vitro* наглядно свидетельствует о лидировании доксициклина, т.к. его минимальная терапевтическая доза (0,0006 г) приводит к абсолютному подавлению подвижности возбудителя, несмотря на то, что специфическая активность в количественном измерении числа промастигот выше, чем у цефтриаксона. Окончательный вывод возможно сделать только после проведения эксперимента *in vivo* на лабораторной модели. Повышение терапевтической дозы препаратов не обосновано.

Результаты исследования эффективности доксициклина *in vitro*

Для изучения эффективности доксициклина *in vitro* его *min* доза 0,0006 г (по инструкции) последовательно увеличивалась в 2, 4, 6, 8, 10 раз (рис. 2).

Проведено сравнение эффективности *min* (0,0006 г) и *max* (0,006 г) доз доксициклина с двумя контрольными группами: меглумина антимоноат и питательная среда 199 (рис. 3).

Сравнение числа промастигот (5,083) в трех пробирках с *min* дозой доксициклина (0,0006 г) и меглумина антимоноата (7,92 при *min* дозе 0,009 г) свидетельствует, что специфическая активность доксициклина в 1,6 раза выше, чем у традиционно используемого специалистами меглумина антимоноата (5,083 против 7,92 промастигот в одном поле зрения) ($p < 0,05$). Сравнение числа промастигот (3,167) в трех пробирках с *max* дозой доксициклина (0,006 г) и меглумина антимоноата (5,42 при *max* дозе 0,036 г) свидетельствует, что специфическая активность доксициклина достоверно в 1,7 раза выше, чем у меглумина антимоноата (3,167 против 5,42 промастигот в одном поле зрения) ($p < 0,05$).

В контрольных пробирках с 0,03 мл среды 199 число промастигот несколько уменьшилось в сравнении с исходным значением за счет естественной гибели паразитов вследствие отсутствия пассажей и твердой фазы питательной среды.

Увеличение *min* терапевтической дозы доксициклина в 10 раз лишь в 1,6 раза увеличивает его эффективность (5,083 против 3,167 промастигот в одном поле зрения). Отсутствие подвижных форм промастигот указывает на ингибирующую активность препарата. При использовании как *min*, так и *max* доз доксициклина подвижные формы не выявлены. Это является прямым доказательством эффективности *min* дозы препарата, которая обладает высокой ингибирующей активностью.

Опытная группа – доксициклин, г					
последовательное увеличение дозы в 2, 4, 6, 8, 10 раз					
Min 0,0006	0,0012	0,0024	0,0036	0,0048	Max 0,006

Рис. 2. Дозы доксициклина, последовательно увеличиваемые для изучения противолейшманиальной эффективности *in vitro*

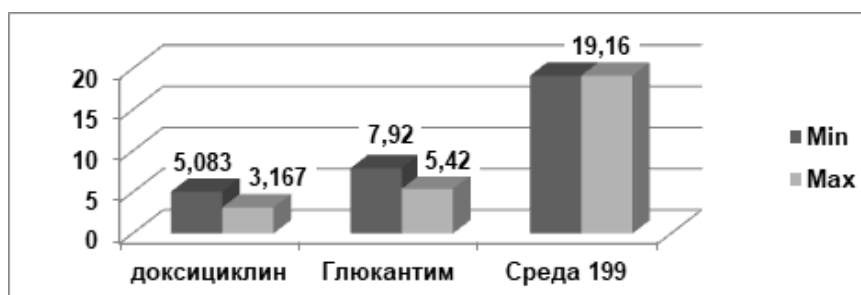


Рис. 3. Сравнение эффективности *min* (0,0006 г) и *max* (0,006 г) доз доксициклина с таковыми у меглумина антимоноата (I контрольная группа) и питательной средой 199 (II контрольная группа) по вертикальной оси – число промастигот в одном поле зрения, абс.

Опытная группа – цефотаксим					
последовательное увеличение дозы в 2, 4, 6, 8, 10 раз					
0,0075	0,015	0,03	0,045	0,06	0,075

Рис. 4. Дозы цефотаксима, последовательно увеличиваемые для изучения противолейшманиальной эффективности *in vitro*

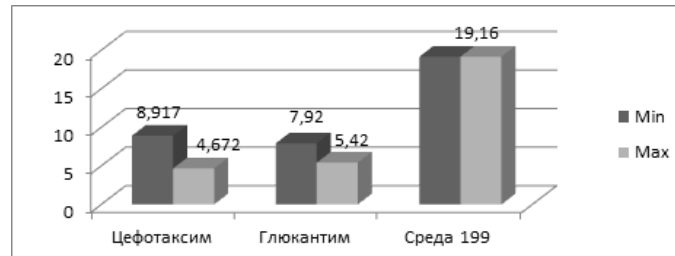


Рис. 5. Сравнение эффективности *min* (0,0075 г) и *max* (0,075 г) доз цефотаксима с таковыми у меглума антимоноата (I контрольная группа) и питательной средой 199 (II контрольная группа) по вертикальной оси – число промастигот в одном поле зрения, абс.

Результаты исследования эффективности цефотаксима (клафорана) *in vitro*

Для изучения эффективности цефотаксима *in vitro* его доза *min* 0,0075 г (по инструкции) последовательно увеличивалась в 2, 4, 6, 8, 10 раз (рис. 4).

Проведено сравнение эффективности *min* (0,0075 г) и *max* (0,075 г) доз цефотаксима с двумя контрольными группами – меглума антимоноат и питательная среда 199 (рис. 5).

Сравнение числа промастигот (8,917) в трех пробирках с *min* дозой цефотаксима (0,0075 г) и меглума антимоноата (7,92 при *min* дозе 0,009 г) свидетельствует, что специфическая активность цефотаксима только в 1,13 раза больше, чем у традиционно используемого специалистами меглума антимоноата (8,917 против 7,92 промастигот в одном поле зрения) ($p > 0,05$).

Сравнение числа промастигот (4,672) в трех пробирках с *max* дозой цефотаксима (0,075 г) и меглума антимоноата (5,42 при *max* дозе 0,036 г) свидетельствует, что наоборот специфическая активность меглума антимоноата только в 1,16 раза выше, чем у цефотаксима (5,42 против 4,672 промастигот в одном поле зрения), что опять же статистически недостоверно ($p > 0,05$).

Увеличение *min* терапевтической дозы цефотаксима в 10 раз в 1,9 раза увеличивает его эффективность (8,917 против 4,672 промастигот в одном поле зрения). Отсутствие подвижных форм промастигот отмечается лишь при максимальной дозе, увеличенной в 10 раз от рекомендованной инструкцией. Это указывает на необходимость проверки безопасности этой дозы в исследовании *in vivo*.

Результаты исследования эффективности цефтриаксона *in vitro*

Для изучения эффективности цефтриаксона *in vitro* его доза *min* 0,009 г (по инструкции) последовательно увеличивалась в 2, 4, 6, 8, 10 раз (рис. 6).

Проведено сравнение эффективности *min* (0,009 г) и *max* (0,09 г) доз цефтриаксона с двумя контрольными группами – меглума антимоноат и питательная среда 199 (рис. 7).

Сравнение числа промастигот (2,25) в трех пробирках с *min* дозой цефтриаксона (0,009 г) и меглума антимоноата (7,92 при *min* дозе 0,009 г) свидетельствует, что специфическая активность цефтриаксона достоверно в 3,5 раза выше, чем у традиционно используемого специалистами меглума антимоноата (2,25 против 7,92 промастигот в одном поле зрения) ($p < 0,05$).

Опытная группа – цефтриаксон					
последовательное увеличение дозы в 2, 4, 6, 8, 10 раз					
Min 0,009	0,018	0,036	0,054	0,072	Max 0,09

Рис. 6. Дозы цефтриаксона, последовательно увеличиваемые для изучения противолейшманиальной эффективности *in vitro*

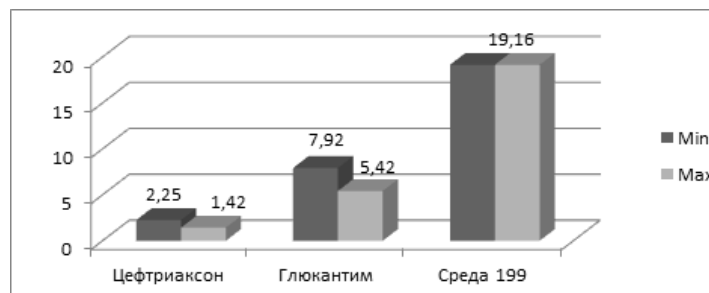


Рис. 7. Сравнение эффективности *min* (0,009 г) и *max* (0,09 г) доз цефтриаксона с таковыми у меглума антимоноат (I контрольная группа) и питательной средой 199 (II контрольная группа) по вертикальной оси – число промастигот в одном поле зрения, абс.

Таблица. *Min и max терапевтические концентрации антибиотиков во взвеси паразитов, обладающие ингибирующей активностью*

МНН	Доза, г	Лейшмании в одном поле зрения	
		Количество промастигот	Подвижность промастигот
Доксициклин	Min 0,0006	5,083	-
	Max 0,006	3,167	-
Цефтриаксон	Min 0,009	2,250	-
	Max 0,09	1,420	-
Цефотаксим	Min 0,0075	8,917	+
	Max 0,075	4,672	-
Меглумина антимоноата	Min 0,009	7,920	++
	Max 0,036	5,420	++
Контроль	Среда 199	19,160	++

Использовались обозначения: «-» - неподвижные лейшмании; «+» - малоподвижные лейшмании, зачастую движения только жгутика, без передвижения; «++» - активные лейшмании, свободно передвигающиеся по всему полю зрения

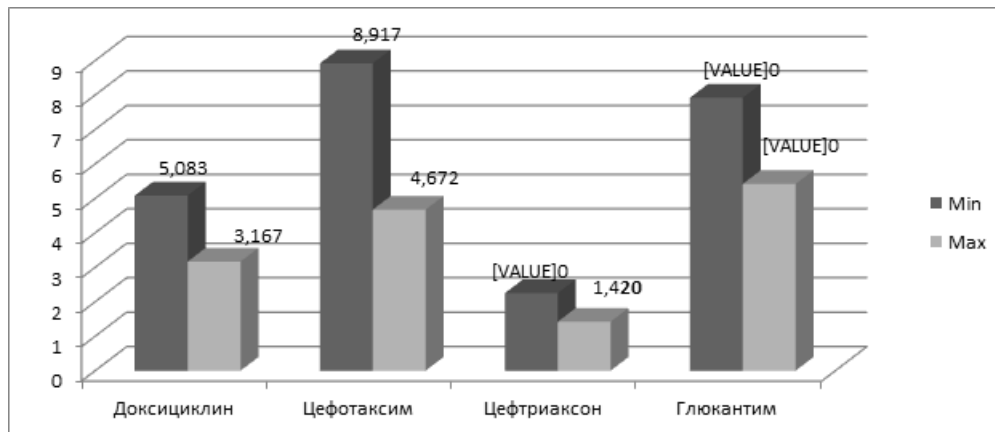


Рис. 8. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза *in vitro*

Сравнение числа промастигот (1,42) в трех пробирках с *max* дозой цефтриаксона (0,09 г) и меглумина антимоноата (5,42 при *max* дозе 0,036 г) свидетельствует, что специфическая активность цефтриаксона достоверно в 3,8 раза выше, чем у меглумина антимоноата (1,42 против 5,42 промастигот в одном поле зрения) ($p < 0,05$).

Увеличение *min* терапевтической дозы цефтриаксона в 10 раз только в 1,6 раза увеличивает его эффективность (2,25 против 1,42 промастигот в одном поле зрения). Отсутствие подвижных форм промастигот указывает на ингибирующую активность препарата. При использовании как *min*, так и *max* доз цефтриаксона подвижные формы не выявлены. Это является прямым доказательством эффективности *min* дозы препарата, которая обладает высокой ингибирующей активностью.

Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза in vitro

Для сравнительного анализа эффективности антибактериальных препаратов с учетом контрольных групп, данные о *min* и *max* терапевтической концентрации для каждого из выбранных антибиотиков во взвеси паразитов, обладающие ингибирующей активностью, представлены в таблице.

Данные рисунка 8 свидетельствуют, что ингибирующая активность антибактериальных препаратов при *min* дозе составила 2,25 (цефтриаксон); 5,083 (доксициклин); 8,917

(цефотаксим) промастигот в поле зрения. Она уменьшалась от препарата к препарату в 2,3 и 1,8 раза. В то же время инактивация подвижности промастигот наступала при дозе доксициклина в 15 раз меньшей, чем цефтриаксона (0,0006 г против 0,009 г, соответственно). Важно, что в этих группах все визуализируемые особи были неподвижными при *min* дозах. При *min* дозе цефотаксима (8,917) ингибирующей активности была слабой, т.к. присутствовали малоподвижные лейшмании с небольшим колебанием жгутика.

Сравнение двух контрольных групп свидетельствует, что в I контрольной группе с использованием меглумина антимоноата *min* ингибирующая активность препарата составила 7,92 жгутиковых в поле зрения, т.е. только в 2,2 раза меньше, чем во II контрольной группе (среда 199 – 19,16). При этом отмечались активные лейшмании, передвигающиеся свободно по всему полю зрения. Не исключено, что это связано с несколько заниженной концентрацией меглумина антимоноата ввиду его жидкой лекарственной формы. Эксперимент *in vivo* позволит получить целостную картину эффективности.

Увеличение *min* терапевтической концентрации препаратов в 4 (меглумина антимоноат) и *max* дозы в 10 раз (антибиотики) свидетельствует о незначительном повышении специфической активности – только в 1,5 раза для

меглумина антимоноата (5,42 против 7,92); в 1,6 раза для доксициклина (3,167 против 5,083), в 1,5 раза для цефтриаксона (1,42 против 2,25) и в 1,9 раз для цефотаксима (4,672 против 8,917). С другой стороны, увеличение терапевтической концентрации в клинической практике не рекомендуется и не оправдано, так как минимальная концентрация уже обладает ингибирующей активностью.

Сравнительная оценка *in vitro* трех антибиотиков (доксициклина, цефотаксима, цефтриаксона) на промастиготы лейшманий с учетом их *min* доз, количества протистов в поле зрения и показателя инактивации их подвижности свидетельствует о лидировании доксициклина и цефтриаксона. *Min* дозы обоих препаратов приводят к абсолютному подавлению подвижности возбудителя. Хотя специфическая активность доксициклина при количественном измерении числа промастигот в 2,6 раза ниже, чем у цефтриаксона (2,250 и 5,083, соответственно), но *min* терапевтическая доза доксициклина в 15 раз меньше, чем у цефтриаксона (0,0006 г против 0,009 г, соответственно). Повышение терапевтической дозы препаратов не обосновано. Сравнение этих препаратов с меглумина антимоноатом (глюкантимом) показало их превосходство по всем показателям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sosa, N. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama / N. Sosa, Z. Capitán, J. Nieto, M. Nieto, J. Calzada, H. Paz, C. Spadafora, M. Kreishman-Deitrick, K. Kopydlowski, D. Ullman, W.F. McCarthy, J. Ransom, J. Berman, C. Scott, M. Grogl // *Am J Trop Med Hyg.* – 2013. – № 89 (3). – P. 557-563.
2. Понировский, Е.Н. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в Российской Федерации: первые достоверные случаи местной передачи / Е. Н. Понировский, М. В. Стрелкова, В. Д. Завойкин // *Медицинская паразитология.* – 2015. – №3. – С. 34-36.
3. Исаева, М. С. Современные аспекты кожного лейшманиоза / М. С. Исаева, Т. О. Саидова // *Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны».* – 2016г. – №1. – С. 116-123.
4. Тумольская, Н. И. Клинические маски паразитарных болезней / Н. И. Тумольская, Н. Ю. Голованова, М. В. Мазманиян, В. Д. Завойкин // *Инфекционные болезни: новости мнения, обучение.* – 2014. – №1. – С. 17-27.
5. Бодня, Е. И. Два случая кожного лейшманиоза в Харькове / Е. И. Бодня, В. А. Савоськина, Т. А. Велиева // *Дерматология та венерология.* – 2014. – №3. – С. 57-63.
6. Заславский, Д. В. Верификация лейшманиоза кожи / Д. В. Заславский, Е. М. Андриенко, И. Ю. Александрова, Е. Л. Матвеева, С. Е. Семенова, М. Е. Зуев, А. А. Гайдук // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2014. – N 5. – С.91-95.
7. Тихоновская, И. В. Кожный лейшманиоз: этиология, клиника, диагностика, лечение / И. В. Тихоновская, В. П. Адашкевич, В. О. Мяделец // *Кожные и венерические болезни.* – 2016. – С. 69-77.
8. Добрев, Х. П. Дерматоскопическая находка и криотерапия / Х. П. Добрев, Д. Г. Ночева, Д. И. Вучев, Р. Д. Гранчарова // *Folia Medica.* – 2015. – № 57(1). – С. 65-68
9. Тищенко, Л.Д. О причинах развития резистентности при кожном лейшманиозе у детей в Йемене и новый метод их комплексного лечения с использованием полиоксидония и витаминов группы В / Л. Д. Тищенко, А. Х. Мушара, Р. Р. Атауллаханов, А. Л. Тищенко, Н. С. Сергеева, М. Ю. Кралин, Г. В. Малахов, Ф. С. Халаф, Рамваджон Пурнимасинг // *Вестник РУДН, серия Медицина.* – 2001. – №3. – С. 122-123.
10. Мицура, В. М. Случай успешного лечения распространенной формы зоонозного кожного лейшманиоза / В. М. Мицура, Е. Л. Красавцев, И. А. Разуванова // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2016. – №4 (50). – с.90-93.
11. Рахматов, А. Б. Актуальные проблемы кожного лейшманиоза / А. Б. Рахматов, З. М. Абидова, Н. Б. Бойназаров, О. В. Извекова, У. Б. Нурматов, Х. Т. Исраилов // *Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии.* – 2014. – №3(54). – С. 63-69.
12. Александрова, О. К. Средиземноморско-среднеазиатский лейшманиоз у пациента 17 лет / О. К. Александрова, В. В. Лебедев, А. С. Лыжина, Н. Х. Тхакушинова, Л. В. Дубова // *Детские инфекции.* – 2008. – № 7 (3). – С. 68-71.
13. Баранец, М. С. Клинико-эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в республике Крым / М. С. Баранец, Т. Н. Ермак, Е. Н. Понировский // *Терапевтический архив.* – 2017. – № 89(11). – С. 100-104.
14. Mukhopadhyay, D. Post kala-azar dermal leishmaniasis: an unresolved mystery / D. Mukhopadhyay, J. E. Dalton, P. M. Kaye, M. Chatterjee // *Trends Parasitol.* – 2014. – № 30. – P. 65–74.
15. Богадельников, И. В. Висцеральный лейшманиоз. Клинический случай / И. В. Богадельников, Н. В. Лагунова, Л. В. Лукьянец, А. Н.Сюрина, Е. А. Крюгер // *Здоровье ребенка.* – 2014. – №3 (54). – С.159-162.
16. Джалилов, В.Ч. Эпидемиологическая ситуация по висцеральному лейшманиозу на территории Азербайджанской Республики в современный период / В.Ч. Джалилов // *Семейная медицина.* – 2017. – №5 (73). – С.107-109.
17. Руководство по ведению случаев и эпиднадзору за лейшманиозами в Европейском регионе ВОЗ / Gradoni L., López-Vélez R., Mokni M. – UN City: Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро–2018.
18. Национальное руководство по дерматовенерологии / Под редакцией проф. Ю. С. Бутова, акад. РАМН Ю. К. Скрипкина, проф. О. Л. Иванова – Москва. – 2013.
19. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом / Всемирная организация здравоохранения – Женева –2010.
20. Masmoudi, A. Doxycycline for the treatment of cutaneous leishmaniasis / A. Masmoudi, A. Dammak, H. Chaaben, N. Maalej, F. Akrouh, H. Turki // *Dermatology Online Journal.* – 2008. – № 14(8). – P. 22.
21. Шуйкина, Э. Е. Возможность антибиотикотерапии при лейшманиозах / Э. Е. Шуйкина, И. В. Курбатова, М. И. Курдина, Г. А. Плахотная, Е. В. Дегальцева // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* – 2009. – № 3. – С. 45-47.
22. McGwire, B. S. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment / B. S. McGwire, A. R. Satoskar // *Q J Med.* – 2014. – № 107. – P. 7–14.
23. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильев и др. – Москва. – 2012. – С 591-596.

SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF DRUGS FOR THE TREATMENT
OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS *IN VITRO*

^{1,2}Akulina Iu., ¹Chebyshev N., ¹Berechikidze I.,
¹Gorozhanina E., ¹Bogomolov D.

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Russia; ²University of Pisa, Italy

In this study, we studied the activity of three antibacterial drugs: Cefotaxime (Claforan, France), Ceftriaxone (Russia) and Doxycycline (Russia). The control group is a pentavalent antimony drug - Glucantim (France), which has been the "gold standard" for a long time in the treatment of any form of leishmaniasis.

During the experiments, the leading positions of doxycycline and ceftriaxone established *in vitro*. Minimal doses of both drugs

lead to absolute suppression of the mobility of the pathogen *L. major*. Increasing the therapeutic dose of drugs is not justified.

Comparison of these drugs with the gold standard of therapy with meglumine antimonate (glucantim) showed their superiority in all indicators.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, zoonotic cutaneous leishmaniasis, ceftriaxone, meglumine antimonate, doxycycline.

РЕЗЮМЕ

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙШМАНИОЗА *IN VITRO*

^{1,2}Акулинина Ю.К., ¹Чебышев Н.В., ¹Беречикидзе И.А., ¹Горожанина Е.С., ¹Богомолов Д.В.

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; ²Пизанский Университет, Пиза, Италия

В данном исследовании изучали активность трех антибактериальных препаратов: цефотаксима (клафоран, Франция, цефтриаксон (Россия) и доксициклин (Россия). Контрольную группу представляет препарат пятивалентной сурьмы – Глюкантим (Франция), длительное время являющийся «золотым стандартом» в лечении любых форм лейшманиоза. В ходе опытов установлено лидиро-

вание доксициклина и цефтриаксона *in vitro*. Минимальные дозы обоих препаратов приводят к абсолютному подавлению подвижности возбудителя *L. major*. Повышение терапевтической дозы препаратов не обосновано.

Сравнение этих препаратов с "золотым стандартом" терапии меглумамина антимономатом (глюкантимом) показало их превосходство по всем показателям.

რეზიუმე

ლეიშმანიოზის სამკურნალო პრეპარატების ეფექტურობის შედარება *IN VITRO*

^{1,2}ი.აკულინინა, ¹ნ.ჩებიშევი, ¹ი.ბერეჩიკიძე, ¹ე.გოროჯანიანა, ¹დ.ბოგომოლოვი

¹მოსკოვის ი. სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია; ²პიზის უნივერსიტეტი, იტალია

კვლევაში შესწავლილია სამი ანტიბაქტერიული პრეპარატის – ცეფოტაქსიმის (კლაფორანი, საფრანგეთი), ცეფტრიაკსონის (რუსეთი) და დოქსიციკლინის (რუსეთი) აქტიუობა. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა პრეპარატმა გლუკანტიმი (საფრანგეთი), რომელიც დიდი ხნის განმავლობაში ითვლება "ოქროს სტანდარტად" ლეიშმანიოზის ნებისმიერი ფორმის სამკურნალოდ. კვლევებით დადგენილია დოქსიციკლინის და ცეფ-

ტრიაკსონის *in vitro* უპირატესობა. ორივე პრეპარატის მინიმალური დოზა იწვევს გამომწვევის - *L. major*-ის მოძრაობის უნარის აბსოლუტურ დათრგუნვას. პრეპარატების თერაპიული დოზის მატება უსაფუძვლოა. ამ პრეპარატების შედარებამ მეგლუმინ ანტიმონატით (გლუკანტიმი) თერაპიის "ოქროს სტანდარტთან" გამოავლინა მათი უპირატესობა ყველა მანევრების მიხედვით.

ANALYSIS OF THE LEVEL OF CYTOKINES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH ALLERGOPATHOLOGY IN ACTIVE AND LATENT PHASES OF CHRONIC PERSISTENT EPSTEIN-BARR INFECTION

¹Zubchenko S., ¹Potemkina G., ¹Havrylyuk A., ¹Lomikovska M., ²Sharikadze O.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv; ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Allergy ranks the sixth among the causes of development of chronic diseases [1,9]. Many factors influence the development of allergic diseases, among them viruses play a leading role [3,18]. The viruses with confirmed influence on different branches of allergic process pathogenesis include, predominantly, viruses of influenza, parainfluenza, herpes viruses, including Epstein-Barr virus (EBV). Persistence of viruses in the body promotes mobilization of cell-mediated and humoral factors of antiviral protection with obligatory involvement of cytokines.

The aim of the research - to investigate the level of cytokines with antiviral activity in patients with allergopathology in active and latent phases of chronic persistence of Epstein-Barr viral infection.

Material and methods. The research was conducted according to the 7th amendment to the principles of Declaration of Helsinki involving human rights (2013) and respective laws of Ukraine at the Department of clinical immunology and allergology of Danylo Halytsky Lviv national medical university in 2016-2018. Among the examined 168 individuals with present allergic symptoms, 38 patients with verified chronic persistence of EBV were chosen. Among them there were 16 (42%) males and 22 (58%) females, aged 32.7±3.2 years.

Complex clinical and laboratory examination was performed, instrumental, cytological and specific allergological, immunological, molecular and genetic investigations were conducted. Clinical diagnosis of allergic rhinitis (AR) and/or BA was established by the criteria of Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016-2017), atopic dermatitis – by the criteria of unified clinical protocol “Atopic dermatitis” (2016). To detect EBV infection, serological, molecular and genetic investigations were performed. Thus, the patients were divided into two groups: 1st group – 20 individuals with allergic diseases and chronic persistence of EBV in active phase, 2nd group – 18 individuals with allergic diseases and chronic persistence of EBV in latent phase. A control group included 20 healthy individuals of corresponding gender and age.

Determination of DNA EBV in blood, saliva and mucosa of the posterior pharyngeal wall was performed by the method of polymerase chain reaction (PCR) on diagnostic agents “AmpliSens” (RF) using “Rotor-Gene 6000” (Corbett Research, Australia).

Determination of IL1 β , IFN-g, IL12 (p70), TNF- α , IL33 cytokines was conducted in two samples of blood serum by PCR method using magnetic microspheres, conjugated with monoclonal antibodies with involvement of platform BioPlex 200 with HRF (Bio-Rad, USA) that included Luminex xMAP®. Standard curves were drawn with logistic regression 4- or 5-PL, the obtained data were analyzed by means of the program BioPlex Manager 6.0 (Bio-Rad, USA).

To detect total IgE and sIgE to allergens, specific IgG to antigens EBV (EBNA-IgG, VCA-IgG), ELISA method was applied using test systems “Euroimmun” (Germany) following manufacturer’s instructions. Skin prick tests (SPT) were conducted with extracts of respiratory allergens (Inmunotek, Spain) [2].

The results of investigations were analyzed applying the method of variation statistics with the program STATISTICA 6

(Statsoft, USA) with the use of Student’s t-test.

Results and their discussion. Verification of allergopathology in 38 patients was performed due to the presence of the following clinical signs: nasal congestion – in 26 (68.4%) individuals; intermittent/constant sneezing – in 20 (52.6%); rhinorrhea – in 16 (42.1%); itching of the nose/eyes – in 15 (39.5%); rhinoconjunctivitis – in 13 (34.2%); skin dryness – in 8 (21.1%); recurrent erythematous squamous rashes with itching (upper extremities, upper thorax, neck, face etc.) – in 7 (18.42%); attacks of dry cough and breathlessness – in 7 (18.4%) patients. In total blood count, mild eosinophilia (E>0.6 g/l) was detected in 5 (13.2%) individuals. Eosinophilia based on the results of nasal cytogram (17.0-65.0% in visual field) was found in 10 (26.31%) individuals. Elevated level of total serum IgE (124.0-735.6 IU/ml) was revealed in 22 (57.9%) patients.

Results of SPT showed that 21 (55.3%) patients had sensitization to herb extract, 19 (50.0%) – to allergen extract of house dust mites, 13 (34.21%) – mixture of weeds, 10 (26.3%) – to allergens of spring trees, 5 (13.2%) – pets (a cat, a dog), 3 (7.9%) – mold fungi (*A. Alternata*). At the same time, polysensitization was revealed in 26 (68.4%) patients.

Assessment of external respiration was performed for patients complaining of cough and recurrent breathlessness, by the results of which, decrease in external respiration indices of mild degree was revealed in three (7.9%) individuals.

Based on the conducted investigations, the following diagnoses were made: 1) persistent (year-round) or intermittent (seasonal) AR – in 26 (68.4%) patients; BA persistent, of mild degree, controlled – in 3 (7.9%); atopic dermatitis of adult type, localized erythematous squamous form of mild degree (SCORAD from 14.0% to 18.0%), incomplete or complete remission – in 8 individuals (21.1%).

All patients underwent serological, molecular and genetic investigations to verify EBV-infection. By PCR results, DNA EBV “+” was revealed in 29 (52.6%) patients, among them in 5 (25.0%) individuals – in mucosa of the posterior pharyngeal wall, in 3 (15.0%) – in saliva, in 12 (60.0%) – simultaneously in saliva and mucosa (number of DNA-EBV copies – 10³-10⁷/ml). Based on revealed DNA EBV “+” and increased titres of EBV-VCA-IgG and EBNA-IgG by 5-10 times (compared with individuals of control group), the diagnosis of chronic persistent EBV, active phase (1st group), was made. In other 18 (47.4%) patients in the absence of DNA virus, but increased titres of specific EBNA-IgG and EBV-VCA-IgG, the diagnosis of chronic persistent EBV infection, latent phase (2nd group), was made. It should be specified that selected groups included patients only with mono EBV infection in latent or active phases of chronic persistence.

Conducted anamnestic, clinical and laboratory analysis of the data showed that in the group of patients with active phase of chronic persistence of EBV, symptoms of atopic dermatitis, pollinosis with polysensitization and high level of total IgE were the most common. However, airway obstruction, eosinophilia in the blood and nasal cytogram were the most common in patients in latent phase of chronic persistence

Table. Comparative analysis of cytokine profile in patients with allergic diseases and chronic EBV-infection in different phases of persistence, ($M \pm \sigma$)

Cytokines (pg/ml)	1 st group (EBV+) (n=20)	2 nd group (EBV-) (n=18)	Control group (n=20)	P(1-3)	P(2-3)	P(1-2)
IL1 β	3.48 \pm 1.03	2.55 \pm 0.30 ^{2,3}	2.76 \pm 0.45	0.093	0.007	0.0001
IFN-g	0.98 \pm 0.42	0.84 \pm 0.23 ³	1.11 \pm 0.29	0.095	0.012	0.334
TNF- α	5.76 \pm 1.67	5.98 \pm 2.74	6.02 \pm 2.75	0.111	0.190	0.762
IL 12	2.88 \pm 0.42 ¹	3.89 \pm 1.74 ²	3.65 \pm 1.26	0.013	0.618	0.016
IL33	2.87 \pm 1.79	5.55 \pm 1.79	4.69 \pm 3.10	0.120	0.127	0.647

note. 1 – $p < 0.05$ in comparison between 1st and control groups; 2 – $p < 0.05$ in comparison between 1st and 2nd groups; 3 – $p < 0.05$ in comparison between 2nd and control groups

of EBV.

Comparative analysis of cytokine profile was conducted in investigated groups and control group (Table).

As it can be seen in Table, in patients of the first group concentration of pro-inflammatory cytokine IL1 β was the highest (3.48 \pm 1.03 pg/ml), with reliably higher results compared with the second group of individuals (2.55 \pm 0.30 pg/ml, $p < 0.0001$). However, in the second group of patients, IL1 β levels were the lowest, especially compared with control group (2.76 \pm 0.45 pg/ml, $p < 0.007$). The level of IFN-g in patients with active phase of EBV infection did not reliably differ, and in patients with latent phase it was lower (0.84 \pm 0.23 pg/ml, $p < 0.012$) compared with control group. The level of IL12 was reliably lower in patients of the first group (2.88 \pm 0.42 pg/ml) compared with individuals of the second ($p < 0.016$) and control ($p < 0.013$) groups. Concentration of IL33 in patients of the first group was by 1.9 times lower compared with patients of the second group and by 1.6 times lower compared with control ($p > 0.05$). Thus, the content of IL33 was the highest (5.55 \pm 3.41 pg/ml) in patients in latent phase and the lowest (2.87 \pm 1.79 pg/ml) – in active phase of EBV infection. Concentration of TNF- α in patients of both groups between them and compared with control did not differ significantly ($p > 0.05$).

Thus, various changes of cytokine profile were detected in patients with allergic diseases and chronic persistence of EBV infection in different phases compared with control group. A reliable decrease or tendency to reduction of IL12, IL33 content was verified in patients in active phase of EBV infection with simultaneous reliable increase in IL1 β level and normal concentration of IFN-g, TNF- α . Whereas, in patients in latent phase of EBV infection, a reliable decrease in IL1 β and IFN- γ concentration and increase in IL12 and IL33 with simultaneous normal level of TNF- α was recorded.

In the recent years, a significant role of cytokines has been established in providing antiviral protection and regulation of inflammation. Impairment of the functioning of the system of antiviral and regulatory cytokines in EBV infection can be one of the mechanisms of any pathology development, including allergic one. Mast cells are known to produce not only cytokines of allergy, but also pro-inflammatory cytokines, which can change classic clinical picture of allergic disease [4,7].

Interleukin-1 β (IL1 β), which dominates in the system of IL-1 family, is a powerful pro-inflammatory cytokine, participating in many inflammatory processes, including those of allergic genesis. It has been confirmed that IL1 plays an important role in the development of inflammation at early stage of development of antiviral congenital immune reactions [13]. Researchers have demonstrated that EBV micro-RNA regulates functions of the receptor IL1 type 1 (IL1R1), impairing intracellular signal systems, which, in its turn, leads to changes in informativity of ef-

factor cells in infection focus and elevation of expression levels of cytokine receptors [19,20]. Such effects initiate the development of excessive inflammatory process, which can be dangerous for infected cells [21]. The results of our investigation show that higher production of IL1 β in patients with allergopathology in active phase of chronic EBV persistence, on the one hand, could induce Th-2 mechanisms, growth and differentiation of B-lymphocytes, activation of antibody production (including IgE class), which likely initiated allergopathology development. On the other hand, via Th-1 mechanisms, it intensified T- and NK-cell antiviral protection, which, unfortunately, was not very efficient and did not inhibit replicative activity of the virus. In our opinion, intensification of inflammatory process was observed due to mobilization of pro-inflammatory factors and direct influence of the virus, which correlated with manifested clinical signs of allergopathology in patients of the first group.

Powerful pro-inflammatory cytokine TNF- α is able to intensify cytotoxicity of monocytes/macrophages and NK-cells against virus-infected cells [16]. However, it has been confirmed that its long-lasting elevation inhibits activity of cell protection. TNF- α additionally possesses antiviral protection via stimulation of IFN-g synthesis [23]. Our investigations showed that in patients with allergopathology in active and latent phases of chronic persistence of EBV, the level of this cytokine did not differ reliably from the indices of control group. Thus, insufficiently effective influence of TNF- α on cell-mediated and humoral antiviral mechanisms can be supposed, which is the cause of continuous circulation of the virus with its replication in patients in active phase of infection.

IFN-g is pleiotropic cytokine possessing a wide spectrum of antiviral protection due to intensification of cytokine influence of T-lymphocytes on NK-cells; plays a crucial role in host's resistance to EBV and modulation of immune response. EBV, by means of early protein BZLF1 inhibits signal routes of this cytokine, decreases its ability to activate target genes, and prevents expression of IFN-g-induced class II MHC. Using this mechanism, EBV can avoid antiviral immune responses during infection [5]. By other data – IFN-g is produced by specific CD8⁺-lymphocytes to inhibit proliferation of infected EBV B-lymphocytes [17]. The results of our investigation indicated that EBV showed marked inhibiting action on signal routes of IFN-g, especially in patients in latent phase of infection. It resulted in reduction of antiviral protection and formation of conditions for lifelong persistence of virus with its periodical replication. IFN- γ is also referred to important mediators that influence IgE synthesis. In our case, decrease in the level of this cytokine promoted the formation of hyper-IgE syndrome in patients of the first and the second groups.

IL-12 is synthesized by antigen-presenting cells and induces production of IFN-g, IL-2 and TNF- α , acts as a growth factor

for NK- and T-cells, intensifies their cytotoxicity [8]. As a result of our investigations, it was established that in the patients with active phase of infection, a reliably low level of IL13 resulted in reduction of IFN-g and TNF- α activity that promoted inhibition of antiviral protection and intensification of EBV replication. Whereas, in patients with latent phase of infection we observed a reliable elevation of IL12 level with simultaneous reliably low level of IFN-g and absence of TNF- α stimulation. Suppressing action of EBV, especially in active phase, influenced IL12 production, creating conditions for the development of atopic dermatitis, pollinosis, polysensitization, elevation of IgE level [12]. At the same time, revealed deregulation of cytokines in individuals with latent phase of EBV could promote the formation of hidden infection with certain signs of allergy (airway obstruction and eosinophilia).

Interleukin 33 (IL33) is referred to IL1 family with pro-inflammatory properties, which is capable to mobilize antigen-presenting cells, NK-cells and T-lymphocytes, and in the process of immunological inflammation – eosinophils, mast cells, and IgE production. IL33 is under regulatory influence of IL1 β , IFN-g and TNF- α [22]. As our results show, concentration of this interleukin as well as IL12 level was lower in patients with allergopathology in active phase and higher in latent phase of chronic persistence of EBV. Higher level of IL33 in patients in latent phase of EBV infection could promote involvement of this interleukin in pathogenesis of allergopathology formation, which is confirmed by the results of other researchers [10,14].

Conclusions.

1. In patients with allergopathology and chronic EBV-infection, deregulation of optimal correlation of cytokine network components both in active and in latent phases of virus persistence has been revealed: elevation of IL1 β concentration, reduction of IL12, IL33 and normal levels of IFN-g, TNF- α (active phase) and decrease in IL1 β , IFN-g concentration, increase in IL12, IL33 and normal level of TNF- α (latent phase).

2. Absence of consolidated influence on investigated cytokines with antiviral activity causes conditions for avoidance of immune surveillance for maintenance of long-lasting persistence of the virus in the body. The obtained proofs of cytokine imbalance indicate inadequate cell-mediated and humoral response of the body in chronic EBV infection with the formation of allergopathology.

Acknowledgement. We are grateful to colleagues of department Danylo Halytsky Lviv National Medical University for support and assistance in conduction of the research.

REFERENCES

1. Akasaki S, Matsushita K, Kato Y, Fukuoka A, Iwasaki N, et al. Murine allergic rhinitis and nasal Th2 activation are mediated via TSLP and IL-33-signaling pathways // *Int Immunol*. 2016 Feb;28(2):65-76.
2. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Position paper EAACI practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens// *Allergy*. 2012;67:18-24.
3. Chopyak V.V., Potiomkina H.O. Efficacy of Groprynozyn administration in patients with chronic infection, caused by Epstein-Barr virus at the stage of virus replication // *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2011;4(43):60-69.
4. Campanati A, Orciani M, Lazzarini R, Ganzetti G, et al. TNF- α inhibitors reduce the pathological Th1 -Th17 /Th2 imbalance in cutaneous mesenchymal stem cells of psoriasis patients // *Exp Dermatol*. 2017 Apr;26(4):319-324.

5. Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, van Esch J, Scott H, van Smeden J, El Ghalbzouri A, Bouwstra JA. TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents // *J Invest Dermatol*. 2014 Jul;134(7):1941-1950.
6. Di Cara G., Panfilo E., Marseglia G. L. et al. Association between pollen exposure and nasal cytokines in grass pollen-allergic children // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2017;27(4):261-263.
7. Fahy J. V. Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many // *Nat. Rev. Immunol*. 2015(15):57-65.
8. Fernandez-Pol S., Silva O., Natkunam Y. Defining The Elusive Boundaries Of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection // *Haematologica*. 2018;103:924-927
9. Golab J., Jakobisiak M., Lasek W., Stoklosa T. *Immunologia*. Warszawa, Wydawnictwo naukowe PWN. 2017, 497 p.
10. Zubchenko S.O., Maruniak S.R. Influence of herpes virus infections on the formation of allergopathology // *East European Scientific Journal*. 2016;1(10):15-20.
11. Halim TY, Krauss RH, Sun AC, Takej F. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 celltype cytokines in protease allergen-induced airway inflammation // *Immunity*. 2012(36):451-463.
12. Klonowska J, Glen J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis – new therapeutic targets // *Int. J. Molecular Sciences*. 2018(19):3086.
13. Krause K, Metz M, Makris M, Zuberbier T, Maurer M. The role of interleukin-1 in allergy-related disorders // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;12(5):477-84.
14. Molofsky AB, Frédéric Van Gool, Hong-Erh Liang, Steven J. Van Dyken, Jesse C. Nussbaum, et al. Interleukin-33 and IFN- γ counter-regulate Group 2 innate lymphoid cell activation during immune perturbation // *Immunity* 2015 Jul;43(1):161-174.
15. Molofsky AB, Savage AK, Locksley RM. Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation // *Immunity*. 2015;42(6):1005-19.
16. Onozawa E., Shibayama H., Takada H., et al. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target // *Oncotarget*. 2018;9:31077-31089.
17. Ravichandra T. Tnf- α negatively regulates Th2 differentiation in humans // *Can J Biotech* 2017(1):158
18. Shi Y, Lutz CT. Interferon-gamma control of EBV-transformed B cells: a role for CD8⁺ T cells that poorly kill EBV-infected cells // *Viral Immunol*. 2002;15(1):213-25.
19. Sarah R, Gonzales-van Horn, J. David Farrar. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections // *J Leukoc Biol*. 2015 Aug;98(2):185-194.
20. Skinner CM, Ivanov NS, Barr S.A, Chen Y, Skalsky RL. An Eps21. tein-Barr virus microRNA blocks interleukin-1 (IL-1) signaling by targeting IL-1 receptor 1. // *J Virol*. 2017;91(21):74-78.
21. Tangye SG, Palendira U, Edwards ES. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. // *J Exp Med* 2017;214:269.
22. Wang Y.T., Wang H., F.L. Qian X.M., et al. Effect of IFN- λ 2 on combined allergic rhinitis with nasal polyps. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018;22:1588-1594.
23. Wen D., Gui-Lin Z., Wei Z., et al. Interleukin-33: Its Emerging Role in Allergic Diseases. *Molecules* 2018 Jul;23(7):1665.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE LEVEL OF CYTOKINES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY IN PATIENTS
WITH ALLERGOPATHOLOGY IN ACTIVE AND LATENT PHASES
OF CHRONIC PERSISTENT EPSTEIN-BARR INFECTION

¹Zubchenko S., ¹Potemkina G., ¹Havrylyuk A., ¹Lomikovska M., ²Sharikadze O.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv;

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Epstein-Barr virus (EBV) initiates various immune disorders, including changes in cytokine profile, which result in the development of different pathological conditions, in particular, allergopathology.

Aim - to investigate the level of cytokines with antiviral activity in patients with allergopathology in active and latent phases of chronic persistence of Epstein-Barr viral infection.

In general, 38 patients with allergopathology in combination with chronic persistence of EBV-infection in active (1st group) and latent (2nd group) phases were examined. A complex clinical and laboratory examination was performed; immunological, molecular and genetic, instrumental investigations, statistical analysis of the results were conducted.

Peculiarities of the levels of cytokines with antiviral activity IL12, IL1 β , IL33, TNF- α , IFN-g were investigated in two groups of patients: 1st group – patients with allergy in combination with active phase (PCR “+”) of chronic EBV infection, 2nd group – patients with allergy in combination with latent phase

(PCR “-“) of chronic EBV infection. Control group – 20 healthy individuals of corresponding gender and age. In patients with allergopathology in combination with chronic persistence of EBV, marked deregulation of optimal correlation of cytokine network components was detected, in particular, elevation of IL1 β concentration with simultaneous decrease in IL12, IL33 and normal level of IFN-g and TNF- α (in active phase) and reduction of IL1 β , IFN-g concentration with simultaneous increase in IL12, IL33 and normal level of TNF- α (in latent phase) of infection.

Absence of consolidated influence of investigated cytokines with antiviral activity plays a leading role in pathogenesis of pathological process under conditions of continuous persistence of the virus in the body with its further activation. The obtained proofs of cytokine imbalance indicate inadequate cell-mediated and humoral response of the body in chronic EBV-infection with allergopathology formation.

Keywords: cytokines, chronic persistence, Epstein-Barr virus, allergopathology.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ
С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ В АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ФАЗАХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЭПШТЕЙНА-БАРР

¹Зубченко С.А., ¹Потемкина Г.А., ¹Гаврилюк А.М., ¹Ломиковская М.П., ²Шарикадзе Е.В.

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

²Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) инициирует различные иммунные нарушения, в том числе, изменения цитокинового профиля, что приводит к формированию различных патологических состояний, в частности аллергопатологии.

Цель - исследовать уровень цитокинов с противовирусной активностью у больных с аллергопатологией в активной и латентной фазах хронической персистенции Эпштейн-Барр вирусной инфекции.

Обследовано 38 больных с аллергопатологией на фоне хронической персистенции EBV-инфекции в активной (первая группа) и латентной (вторая группа) фазах. Проведены комплексные клинико-лабораторные обследования, иммунологические, молекулярно-генетические, инструментальные исследования, статистический анализ результатов.

Особенности уровней цитокинов с противовирусной активностью IL12, IL1 β , IL33, TNF- α , IFN-g исследовались в двух группах больных: первая группа - пациенты с аллергией на фоне активной фазы (ПЦР «+») хронической EBV-инфекции, II группа - пациенты с аллергией на фоне

латентной фазы (ПЦР «-») хронической EBV-инфекции. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц соответствующего пола и возраста. У пациентов с аллергопатологией на фоне хронической персистенции EBV выявлена выраженная дисрегуляция оптимального соотношения составляющих цитокиновой сети, в частности повышение концентрации IL1 β на фоне снижения IL12, IL33 и нормального уровня IFN-g и TNF- α в активной фазе и снижение концентрации IL1 β , IFN-g на фоне повышения IL12, IL33 и нормального уровня TNF- α в латентной фазе инфекции.

Отсутствие консолидированного влияния исследуемых цитокинов с противовирусной активностью играет ведущую роль в патогенезе патологического процесса в условиях длительной персистенции вируса в организме с последующей его активацией. Полученные доказательства цитокинового дисбаланса свидетельствуют о неадекватной клеточно-гуморальной реактивности организма при хронической EBV-инфекции с формированием аллергопатологии.

რეზიუმე

ანტი-ვირუსული აქტივობის მქონე ციტოკინების ანალიზი ალერგოპათოლოგიის აქტიურ და ლატენტურ ფაზებში პაციენტებში ეპშტეინ-ბარის ვირუსული ინფექციის ქრონიკული პერსისტენციით

¹ს. ზუბენკო, ¹გ. პოტიომკინა, ¹ა. გაგრილიუკი,
¹მ. ლომიკოვსკაია, ²ე. შარიკაძე

¹დანილა გალიცის სახ. ლეოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²პ. შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

ეპშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV) იწვევს სხვა-დასხვა იმუნურ დარღვევების განვითარებას, მათ შორის ციტოკინების პროფილის ცვლილებებს, რაც ხელს უწყობს სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის ჩამოყალიბებას, ალერგოპათოლოგიის ჩათვლით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანტი-ვირუსული აქტივობით ციტოკინების დონის განსაზღვრა ალერგოპათოლოგიის აქტიურ და ლატენტურ ფაზებში ეპშტეინ-ბარის ვირუსული ინფექციის ქრონიკული პერსისტენციით პაციენტებში.

გამოკვლეულია 38 პაციენტი ალერგოპათოლოგიით, EBV ქრონიკული პერსისტენციის აქტიურ (პირველი ჯგუფი) და ლატენტურ (მეორე ჯგუფი) ფაზებში. ჩატ-

არდა კლინიკური და ლაბორატორიული, იმუნოლოგიური, მოლეკულურ-გენეტიკური, ინსტრუმენტული გამოკვლევები და შედეგების სტატისტიკური ანალიზი. IL-12, IL-1β, IL-33, TNF-α, IFN-γ-ის ანტივირუსული აქტივობით ციტოკინები შესწავლილია პაციენტების ორ ჯგუფში: I ჯგუფი - პაციენტები ალერგიით ქრონიკული EBV ინფექციის აქტიურ ფაზაში (PCR "+"), II ჯგუფი - პაციენტები ალერგიით ქრონიკული EBV ინფექციის ლატენტურ ფაზაში (PCR "-"). საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა 20 შესაბამისი სქესისა და ასაკის ჯანმრთელი პირისგან. ალერგოპათოლოგიით პაციენტებში EBV-ის ქრონიკული პერსისტენციის ფონზე გამოვლინდა ციტოკინების ქსელის კომპონენტების ოპტიმალური თანაფარდობის გამოხატული დისრეგულაცია, კერძოდ IL-1β-ის კონცენტრაციის მატება IL-12, IL-33 და IFN-γ და TNF-α-ს (აქტიურ ფაზაში) ნორმალური დონეების შემცირების ფონზე და IL-1β, IFN-γ-ს კონცენტრაციის შემცირება - IL-12, IL-33 მატების, ხოლო TNF-α ნორმალური დონის (ლატენტურ ფაზაში) ფონზე.

შესწავლილი ციტოკინების კონსოლიდირებული გაველების არარსებობა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პათოლოგიური პროცესის პათოგენეზში ვირუსის გრძელვადიან პერსისტენციის პირობებში, შემდგომში მისი აქტივაციით. ციტოკინების დისბალანსის მიღებული მტკიცებულებები მიუთითებს ორგანიზმის არასაკმარისს უჯრედულ-ჰუმორულ რეაქტიულობაზე ქრონიკული EBV ინფექციის დროს ალერგოპათოლოგიის ფორმირებით.

NEUROLAW: BRANCH OR SECTION OF NEW SCIENCES, A COMPLEX BRANCH OF LAW OR A WAY TO JUSTIFY CRIMINALS (REVIEW)

¹Balynska O., ¹Blahuta R., ¹Sereda V., ²Shelukhin N., ²Kharaberiush I.

¹Lviv State University of Internal Affairs; ²Mariupol State University, Ukraine

Relatively recently (approximately within the last five years) legal scholars of Ukraine have begun to talk actively about the emergence of new interdisciplinary fields of knowledge which use the latest technologies in-depth study of the human. In particular, neurolaw belongs to such fields. The appearance of this concept in the Ukrainian scientific community was preceded by a significant and relatively prolonged its approbation in the United States of America (that is where the very concept of "neurolaw" appeared in scientific publications in 1997 [31], but the terms related to it have been used in scientific research since the 1970s, in particular, "neuroethics", "neuroeconomics", etc.).

The most widespread (citation) were the researches of free scholar Sherrod Taylor in the field of human rights protection and human behavior social determinism; the studies by Taiki Takahashi, the Professor of Hokkaido University on neuro economics and decision-making physics; Ph.D. student at Stanford University David Eagleman who studies the neurology of the environment perception and the corresponding sensory responses; scientific investigation by the Professor of Clinical Psychiatry at Indiana University Tracy D Gunter on behavioral genet-

ics; works by the Associate Professor at Charleston College Thomas Nadelhoffer concerning the philosophy of mind and moral psychology; researches by Professor of Law at Brooklyn Law School and Visiting Fellow at New York University School of Law Adam Kolber, a specialist in criminal law, neuroethics and health care; a Baylor College of Medicine representative Alexandra Foulkes, MSc who works in the field of neuroethics and neuropsychopharmacology; a researcher at University of Technology Sydney Nicole A Vincent on the application of the advanced technologies in the study of gender and social responsibility. The studies of precisely these and of some other scholars (Google Scholar's base presents about twenty English-speaking researchers in the field) have become an important foundation for the origin and development of neuro-law.

Among European scholars who have tackled this problem the most prominent are Tamara Tkach, a professor at Rzeszow Polytechnic University (Republic of Poland) and Kremenchuk National University (Ukraine); Yelena Grebenshikova, Head of the Center for Scientific Information Studies on Science, Education and Technologies (Russian Federation); and Serhiy Yare-

menko, a young scientist of the National University "Odessa Law Academy" (Ukraine). Each of them interpreted the pragmatism of the neurolaw in their own way.

Let's try to consider comprehensively the phenomenon of neurolaw, evaluating it as a product comparing it with other new to Ukrainian science products as bioethics and behaviorism, as a possible separate branch of law in general or as an institution of medical law, and analyze the feasibility of its implementation and development in the national justice system, or, on the contrary, a categorical rejection of it as a "exquisite" way of avoiding the full responsibility of criminals.

The methodological basis of the study were: *phenomenological approach* to the study of the mechanism of the emergence and implementation of neurolaw; *activity approach* for studying the peculiarities and specificities of the norms of the neurolaw; *functional approach*, which made it possible to consider the patterns of functioning of the neurolaw as a component of medical law; *systematic approach* that involves the separation of neurolaw as a structural unit in the system of legal reality and its constitution. In addition, such *general scientific methods* were used, as logical (methods of analysis and synthesis, analogy, abstraction and modeling); such *special methods* as sociological, linguistic, psychological, as well as methods of natural sciences adapted to the study of health problems and the establishment of legal liability; the following *private methods*: special legal, juridical and technical, comparative legal. Moreover, the entire methodological basis was applied in compliance with the principles of comprehensiveness, historicism, complexity, conformity, systematicity, integrity, which made it possible to ensure the reliability of the results and conclusions.

How did the idea of neuroright arise?

Since all societies at all times worried about the issue of counteracting crime, it was necessary to be able to identify potential offenders in order to isolate them from others in time and prevent a crime. Different historical epochs stated various distinctive signs of a symbolic image of the offender. Initially, they were described in religious norms, but there was more about the causes of criminal behavior, among which there were karma, divine providence, temptation, obsession. Then they paid attention to the correspondence of the apparent behavior with the contemporary social morality (secrecy, unsociability, or, conversely, frank audacity). Over the time, biologic and sociological approaches were favored (for example, Ch. Beccaria considered the nature of human and imperfect laws to be among the reasons for crime [2]). Then the criminologists began to focus only on the appearance of the person (since that time the development of physiognomy and phrenology has begun). Ch. Lombroso's theory of "innate offender became a world-known theory [13]. This "matrix" had to be used by operatives, investigators, policemen, suspecting and persecuting people with low and sloping foreheads, shifted inwardly thick eyebrows, deeply set eyes, broad chins, stooping figures, etc. With the acquisition of a priority status of human-centrism, the most important characteristic of the offender was considered something that cannot be seen externally, but hidden in his mind. That is, the main criterion for the "search" of a potential offender was the psyche and its spontaneous, even instinctive behavioral manifestations (for example, at one time the S. Freud's psychoanalysis [23] or behaviorism were used), the specialists of which were engaged in the search for criminals and conducting interrogations first in the United States and then throughout the world [15]).

With the development of science and technology there are

new theories of distinguishing the features of the perpetrator and finding out the causes of criminal behavior (genetic, chromosomal, etc.), although the emphasis is simultaneously on the dominance of criminal needs and motivation, emotional-volitional deformation and negative social interests. On this basis, "neuropsychology" and "neurology" were distinguished advantageously. After all, the results of research in these areas have shown the most clearly the dependence of human behavior on the state of his nervous system, because it (this nervous system) forces a person to respond accordingly to signals. The environment sends us a set of certain signals informing and warning about something, requiring something in return, and so on. In general, the signal is a visual or auditory conditional symbol for the transmission of any message, instruction, command, etc.; warning, notification (which is mostly undesirable) about what is happening or may happen. The right, being fully built by means of language signals (mostly written, textual), involves a process of its perception, which is slightly different from the generally accepted physiological scheme of human perception of various signals, due to the properties of his nervous system, more precisely, to certain signaling systems.

Until recently, scientists distinguished between the two systems responsible for the signal activity of human large cerebral hemispheres. The first signaling system is the physiological basis of feelings, perceptions, and images. The reality is signaled almost exclusively by stimuli that directly enter the special cells of the visual, auditory and other receptors of the organism, and their reflections in the large hemispheres [10, c. 327].

The language function of the higher nervous activity of a man singled out another principle in the activity of large cerebral hemispheres. The word in human life has also become a peculiar signal. Each word as the name of object, property or action can replace the corresponding first signal, that is, it signals the first signals (the clear meaning of a word that names a particular subject, phenomenon or event may also affect a person, as well as the visual perception of this subject, phenomenon or event). This belongs to the functions of the second signaling system as a set of conditioned reflexes, the signals of which are not direct stimuli, but their verbal signs. The concept of the second signaling system was introduced by I. Pavlov for indicating the system of human orientation in response to verbal signals, on the basis of which the formation of temporary nerve bonds is possible [10, c. 254]. Moreover, the second signaling system is able to change the first one, because the reactions of the first signaling system depends to a large extent on the social environment. Thanks to this a man can control his unconditional reflexes, instincts, that is, the first signaling system. Therefore, a special feature of the cortex of the human brain are consciousness (thinking, memory), the second signaling system (language), high organization of life in general.

At the same time, the second signaling system arises on the basis of the first one and cannot exist without it. In interaction with the first signaling system, it is the physiological basis for the higher, abstract thinking of a man and his consciousness, a means of cognizing himself. The physiological foundation of a number of other psychological processes (perception, memory, imagination, skills formation, etc.) is also the interaction of the first and second signaling systems. The participation of the second signaling system in these psychological processes makes them conscious.

With the appearance of the second signaling system, a new principle of nervous activity appears – abstraction and generalization of a large number of signals entering the brain. This

principle determines the boundless orientation of a man in the surrounding world, in particular in the legal reality. The second signaling system is the higher regulator of various forms of human behavior in the environment. However, it correctly reflects the objective world only if its consistent interaction with the first signaling system is constantly maintained. The development and improvement of the second signaling system is continuous in the process of learning and education.

In recent times people are increasingly talking about the so-called third signaling system. The only point at issue is what scientists themselves mean by this notion. S. Dzhagdysh considers the third signal system to be a delicate mechanism of internal regulation, which is laid down in us and opens completely in the distant future [6]. The time when psychology earns money on feelings of fear and guilt is already past, the researcher believes. Psychology is no longer able to teach people to understand their motivation and build their lives. This knowledge is used to teach people to co-exist, to harmonize their internal needs with outside circumstances. In other words, for the mentioned researcher, the third signaling system is the ability of a person to control his or her internal potential, which is commonly referred as extrasensory abilities.

S. Slyvka writes about the application of supernatural abilities of a person in the field of legal relations, formulating the idea of supernatural law, aspects of which are immense for the mind. The study of supernatural law is caused by the very behavior of a person, his or her connection with Nature, the submission of higher Obligation [19, c. 4-7].

Another approach to the division of human signaling systems was proposed by I. Kahanets, who believes that the first signaling system are instincts, conditional and unconditional reflexes (its upper limit is primitive thinking, sagacity of higher animals which are acting by the method of attempts and errors); the second signaling system is mind, language and abstract thinking; manifestations of the third signaling system is conscience, compassion, mercy, taking into account the interests of other people, not committing evil to others and nature [9]. I. Kahanets distinguishes (especially as regards the sphere of legal relations) humans and anthropomorphic predators as different biological species, sharing the view of anthropologists concerning the name of the last (anthropomorphic predators) to be called the "second-signal hominids", who lack the third signaling system.

In the context of legal reality, this refers to law-abiding citizens and offenders. This position is entirely justified, because instincts, mind and language are inherent in every person (as a biological category), and conscience, compassion, mercy are characteristics that are mostly absent in those who deliberately overstep the boundary of law. Obviously, these two categories of right-holders in different ways "hear" the signals of law, and maybe offenders "do not hear" them in general, some factors "deafen" these signals. And if you detect these mufflers and neutralize their effect, we could talk about the probability of implementing the idea of an absolute constitutional state as a community of well-being. This gives grounds for treating the *neurolaw* in two ways: on the one hand, as rules of behavior, which themselves are able to influence the psychics (as confirmed by neuropsychology), and on the other - as legal provisions that in qualifying the unlawful behavior of a person take into account a variety of neurological (including mechanically predetermined) factors.

What should be understood under the notion of "neurolaw"

First of all, it should be noted that this is an interdisciplinary field of knowledge formed on the basis of the application

of research results in medicine (in particular, neurology) in jurisprudence. This became possible since human behavior (especially when it comes to deviations from the norm, which in our context leads to an offense) can sometimes be explained only by the data of anatomy, biochemistry and physiology of the nervous system. It means, therefore, that specialists in these areas can be useful in demonstrating the causes and grounds of one or another human action, while emphasizing its biological nature and commenting at the same time on the social significance (public benefit or harm) of the consequences of such actions. We refer it to the so-called visual neurology, which can show the results of changes in the cells of the nervous system, ion channels, neuromuscular connections, neurotransmitters and receptors, in the brain cortex, sensory (acoustical, optical, olfactory, taste, touch, motor) analyzers, hypothalamus, limbic system, and so on [1]. These complicated legal terms are not used here to confuse, but to demonstrate a) the complexity of certain legal situations caused by the underlying processes occurring in the central and peripheral nervous system, in particular, the human brain; b) the dependence of the legal decision on the seemingly completely opposite spheres of learning a person (the subject of legal science are external manifestations of human vital activity as a social subject, while neurology explores the internal processes in the human body).

But in this case one can "slip" to the mechanistic interpretation of the human body. This position was advocated by radical behaviorism, which treated thinking as a change in the totality of certain muscle tissues. In such a case, the psychics is understood as a biologically useful life adaptation of the organism to the environment. Accordingly, behavior is perceived as a flexible mechanism of adaptive reactions. The main task of behaviorism, as formulated by D. Watson, was the accumulation of observations of human behavior with such a calculation that in each given case, with this stimulus, the behaviorist could say in advance what the reaction would be, or - if this reaction is given - by which situation is this reaction caused [15, c. 7].

Commenting on the denoted basic principle of the science of behavior expressed in such a specific form, we can sum up: if the behaviorist (in the field of jurisprudence, it may be an investigator, a judge, a patrol policeman, etc.) knew all the facts, then after observing the individual (suspect or criminal) who performs certain actions, he would point to the fact that caused a particular action - the phenomenon of foresight; or when a society requires a certain (legitimate) behavior from the individual, the behaviorist would be able to organize a particular situation as a stimulus, after which the necessary action (for example, confession, giving testimony) would be executed - an administration phenomenon.

Over time, representatives of the "archibeaviorism" and supporters of the so-called descriptive behaviorism (from the English "descriptive" - meaning "visual") revised their concept in favor of speech as one of the main regulators of behavior. In particular, B. Skinner, who is considered one of the theorists of the classical and at the same time the most prominent representative of neobeaviorism, initiated a programmed education in schools, laying the basis for the management function of external speech [12, p. 417]. In our opinion, the most appropriate, is the characterization of neobeaviorism by E. Froem: "Skinner's psychology is the science of manipulative behavior; its purpose is to find mechanisms of "stimulation", which help to provide the necessary "customer" behavior" [24, p. 117].

This is to a certain extent used by representatives of psychosemiotics (semiotics - the science of signs) through the emphasis

on the role of the psychological factor in the formation and perception of signs, which involves the intensification of human mental activity and the activation of perception processes and processing of information, makes appropriate the use of various symbols and symbols to streamline their own activities in the context of social relations (see, for example, 3; 16; 25; 26). That is, knowing how these or other sign stimuli can affect certain elements of the nervous system, you can pick up a “complex” of such factors to get the desired response. Then one can make a misleading assumption that, for example, during an interrogation, the investigator will use visual, sound or verbal signs as “serum of truth” to obtain the necessary information, and if taken larger scale, then the legislator will come to the aid of a general “pollination” of the brain of citizens by social or political symbols and signs that cause a sense of happiness and bliss.

In this context, the *neurolaw*, obviously, should be put into dichotomy with *bioethics* (within the limits of legally justified intervention, for example, in the human brain). And there is a clearer definition of such normative-legal direction, as “*biolaw*” or “*biojurisprudence*”. Polish researcher R. Tokarchik believes that with the development of the latest technologies, traditional ethics is transformed into *bioethics*, the traditional law - into *biolaw*, traditional *jurisprudence* - in *biology jurisprudence*. These transformations also relate to human rights, which would need to provide a new form of life rights – *biolaw* [31]. Such *biolaw* situations may include hypnosis, brain scans, mechanical stimulation of sensory organs, and so on. At the same time, any medical intervention, forensic psychiatric examination or scientific research, the subject of interest of which is man, human body or living matter, should be conducted under clear legislative control, which will ensure observance of the conditions of human biological integrity (and hence the inviolability of *bioethical* principles) during pre-trial and judicial procedures and processes.

Despite the recognition of the undisputed *neurology* of the modern world, American scholars S. Seattle and S.O. Lilienfeld stressed: “Taking into account the promise of *neuroimaging* to “decipher the brain”, it is easy to understand why it so attracts everyone who wants to upgrade the veil that hides the mental life of other people: politicians who hope to learn how to manipulate the thoughts of voters; marketers who “listen” to the brain to understand what consumers want to buy; representatives of the law who are looking for a faultless detector of lies; researchers of the nature of dependence who try to measure the driving force of temptation; psychologists and psychiatrists looking for causes of mental illness; as well as lawyers acting in the courts, trying to explain that their clients had no malicious intent or even voluntary will” [18]. As we can see, the achievements of *nano-science* are used by many human life spheres, and therefore one can assume that the *neurolaw*, which should regulate social relations in all these spheres, should consider all their nuances and specifics.

Thus, the *neurolaw* should contain norms that would determine the acceptable forms of *subliminal influence* (the newest methods of manipulating the psyche), the use of special effects drugs (for improving memory, reducing aggression, etc.), *neuroimaging* of the brain (a way to “see” emotions through the image of structure, functions or pharmacology of the nervous system), intervention in the brain, and also regulate inverse-proportional processes such as mechanisms of psychological protection (blocking) for the elimination of the consequences of a psychological trauma, overcoming overcoming the feeling of anxiety, minimizing negative emotions, relaxing emotional stress or preventing all this and maintaining mental balance.

Neurolaw as a sub-branch of medical law or a complex branch of law

Famous American neuroscientist R. Sapolskyi in his work “*Biology of Good and Evil*”, supporting the idea of isolating dangerous persons from the society, writes that “the system of criminal justice needs to be changed and these changes should take into account as much scientific knowledge as possible and be the least *pseudoscientific*. ... The question is if *neurobiology*, for the most part, is able to discover a criminal intent? So, we are close to the disclosure of criminal thoughts, looking for those who are going to commit a crime. We will have to determine the contents of the cranial box in legal terms as a “private territory”. .. This should be a liberal program for the development of the legal system.” [17, p. 515-516].

In view of the rapid development of neuroscience, there is probably no person who would consider the behavior entirely as a product of consciousness and deny that biology also limits our actions. Most people actually understand the probable coexistence of free will and the biological laws of behavior. Consequently, the fact that the *neurolaw* has grounds for existence, seems to be without a doubt, but with some reservations. The question is whether it can be entered into the national system of law.

The first thing that comes to mind is its non-appeals correlation with the field of medicine. Since public relations related to the organization, provision of medical care and / or medical services are governed by medical law, it is entirely appropriate to consider the *neuro law* in the context of this, not codified, but sufficiently separate, special field of law. Apparently, in this structure of the *neurolaw* there is a “*niche*” of medical interference (which includes, among other things, the use of diagnostic methods with a definite influence on the human body - Article 42 of the Law of Ukraine “*Fundamentals of the Ukrainian legislation on health care*” [8]). However, it should be noted at once that the problematic issues of medical interference (such as consent, border extension, the validity of risks, aesthetic purpose and new methods) do not involve the request of law enforcement agencies or lawyers’ appeals, which may be the legal basis for such interference in human body are not assigned.

Being focused on checking the state and establishing certain abnormalities in the nervous system, the *neurolaw* would might regulate the corresponding qualitatively homogeneous group of social relations connected with conducting medical examination. Instead, in the current legislation, forensic medical and forensic psychiatric examination, which considerably reduces the range of subjects who may request such a type of medical examination is declared. Moreover, if medical law to divide by analogy with other branches of law into a general and a special part, then obviously the *neuro law* should be attributed to the second part because it does not apply to all medical law institutes, but is conditioned by such a specific area of medical services , as a legal and medical qualification.

Taking into consideration that fact, there is a reason to consider the *neurolaw* as an institute of medical law that regulates social relations in the field of medical interference (examination and / or diagnosis of the nervous system or its individual elements) for the purpose of conducting medical examinations and providing legal and medical qualifications. The *neurolaw* belongs to the new biomedical, legal and social phenomena in the structure of the so-called *healthcare law*, which, in turn, combines the right of public health, medical and pharmaceutical law (as the concept was supported by the International Congress on Health Protection Law of the CIS and Eastern Europe in November 2012) [11].

Appropriately relevant to Ukraine is the codification of medical law, with a clear definition of the rights and obligations of all participants in the provision of medical services, assistance or interference. Here it is necessary to eliminate the probable artificial opposition of the interests of patients, medical workers and other subjects of legal relations (official representatives, lawyers, investigators, judges, etc.). It is also necessary to provide for their legal education, advocacy of rights, increase of legal culture, observance of moral and ethical standards, absolute independence of experts, etc.

On the other hand, the neurolaw, providing the proper approbation and proper systematization, can even claim the status of a complex branch of law, which is characterized by a combination of heterogeneous institutes of profile (fundamental) and special branches. This requires a series of measures, one of which involves public recognition. It is about the unconditional agreement of the citizens of the state of the results of neurological research as a solid evidence base not only for prosecution, but also mitigation of punishment or even exemption from liability.

Neurolaw as a way to justify criminals

For the time being in the Ukrainian society as a whole there is no consensus among the scientists and practitioners of certain spheres of life of the state (lawyers and doctors) whether to recognize certain nuances of the nervous system as the main determinant of human behavior, especially if it concerns criminals.

In the developed countries neuropsychological tests or magnetic resonance imaging have, in many cases, actually become the basis for the counsel defense and provided the grounds to lift the blame from the accused or even substantially reduce the term of imprisonment. Such evidence can include the research of head injuries, structural and functional impairments revealed by brain scanning (lawyers have proved that this affects the level of impulsiveness and aggression of their clients and their ability to evaluate and produce their actions in general). Thus, for example, court sentences have been changed to lighter ones because of proving the increased aggression in women during menses; the presence of a tumor in the almond-shaped body of the brain, which is responsible for the feeling of fear and pleasure, and in such conditions leads to uncontrolled aggression; too high (in men) or too low (in women) serotonin level in blood, which is responsible for the aggressive behavior, etc. (see 4; 249). "Undoubtedly, scientists learn a lot from the images of the brain. ... However, brain images, like any other body parts, do not always make the relationship of cause and effect obvious. So, just like the lung nodules, any abnormalities in the brain picture do not necessarily mean that something is wrong. Scientists from the University of Merilen compared the neuro00law with phrenology and biological criminology of Chezare Lombrozo and psychosurgery. Each of those theories or similar practices begins with the conviction that brutality originates in the brain. But acts of cruelty, as well as bad health, are not rooted in the body. They pass through it, and the traces they leave are often fuzzy and barely noticeable." [4, p. 225].

The structure and construction of the human brain with criminal inclinations have been of a long interest to neurophysiologists. So, in the opinion of the German neurologist G. Rota, knowing about the wrongs of the brain, it is possible to identify the offender with a probability of 66%. The scientist notices that he could detect the so-called "zone of evil", located in the central part of the frontal hemisphere and responsible for the propensity to violence or the desire to commit a crime. On X-rays this zone manifests itself as a dark spot, moreover, it completely turns off the work of the plot responsible for compassion. Ac-

ording to the researcher, when scanning the brain of hardened criminals, the pathology in the central zone of the frontal lobe of the brain was almost always observed [14]. Of course, one cannot say with absolute certainty that due to the presence of one or another deviation in the nervous system, a man is guilty or innocent in committing a crime. The main disadvantage of neuro-law is the excessive emphasis on the biological nature of a man, and, therefore, the accumulation of behavioral manifestations of the criminal, his motive or purpose only to the activity of the brain, while ignoring social, economic and other factors. At the same time, the advantage of the neurolaw activation lays in the expediency to conduct criminal procedures, in particular, preparing an interrogation (with data on the condition and functionality of the interrogator's brain, knowing the levels of serotonin or dopamine in the blood, the investigator can create an appropriate direction of behavior by establishing a psychological contact with a person or, on the contrary, causing an attack of aggression that often provokes spontaneous confession). The prosecution can also use the magnetic resonance imaging data to clarify the understanding of a particular situation, for example, due to the presence of significant brain damages. So, the probable application of the achievements of neuroscience in law, as well as the introduction and selection of the neurolaw as an institution or a special field of law, has considerable chances. It is only desirable that the application of neuro-legal norms in crimes detection and the qualification of criminal acts was clearly regulated and did not allow criminals to avoid responsibility.

Conclusions. Scientific and public debates on the introduction of neuro-legal issues will probably last for a long time. One can be sure that the use of the results of the latest neurophysiological studies in jurisprudence as an evidence base cannot be completely avoided. At present, the neurolaw as a theoretical construct and a practical phenomenon is only at the stage of study and requires a detailed and careful investigation, so that its introduction into the system of law does not become a threat of non-compliance with the fundamental legal principles of equality and justice. Then the admiration for the so-called neurocriminology or neuro-legislature will not be considered a tribute to the fashion or "a syndrome of brain capture" (the concept of S. Morse). After all, the biology of human behavior in all its manifestations is a multiple-factor phenomenon, that is inappropriate and even sometimes dangerous not take into account. Consequently, neurobiology and other neurosciences should not interfere so much in jurisprudence in order to take people's confidence in their legal protection from dangerous individuals, as one cannot think of a person as the sum of biological or physiological processes.

REFERENCES

1. Баркер Р., Барази С., Нил М. Наглядная неврология. Под ред. Скворцовой В.И. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 136 с.
2. Беккариа Ч. О преступлениях и наказаниях. Москва: Стелс; Бимпа, 1995. 303 с.
3. Вильсон Дж. Т. Поведенческая терапия (глава из книги "Современная психотерапия") // Журнал практической психологии и психоанализа. 2003. 3 сентября. С. 38-77.
4. Голмз Дж. Нонсенс. Осягнути і перемогти. Київ: Наш формат, 2016. 320 с.
5. Гребенщикова Е.Г. Социотехнические мнимости технонаук // Вопросы философии. 2018. № 3. С. 59-67.
6. Джаджиш С.Д. Влияния и связи. Москва: Изд. дом "Грааль", 2001. 304 с.

7. Дидикин А.Б. Беляев М.А. Горбань В.С. Право и нейронауки: Сборник статей. Екатеринбург: Изд. Решения, 2019. 42 с.
8. Закон України “Основи законодавства України про охорону здоров’я” // Відомості Верховної Ради України. 1993. № 4, ст. 19. (зі змінами і доповненнями).
9. Каганець І. Третя сигнальна // День. 2007. 19 вересня.
10. Кондаков И.М. Психологический иллюстрированный словарь. Санкт-Петербург: прайм-ЕВРОЗНАК, 2003. 512 с.
11. Концептуальні засади розвитку охороноздоровчого права та законодавства України про охорону здоров’я // Медичне право. № 3. 2013. С. 41-43.
12. Краткая философская энциклопедия. Москва: Прогресс; Энциклопедия, 1994. 576 с.
13. Ломброзо Ч. Преступление. Новейшие успехи науки о преступнике. Анархисты. Москва: ИНФРА-М, 2004. 320 с.
14. Новый тренд в судах США: оправдание преступников при помощи исследований мозга. 13 ноября 2013. URL: <https://russian.rt.com/article/18182>.
15. Основные направления психологии в классических трудах. Бихевиоризм. Москва: ООО “Изд-во АСТ-ЛТД”, 1998. 704 с.
16. Савельева М. Ю. Введение в метатеорию сознания. Киев: ПАРАПАН, 2002. 334 с.
17. Сапольски Р. Биология добра и зла: Как наука объясняет наши поступки. Москва: Альпина нон-фикшн, 2019. 766 с.
18. Сэйтл С., Лиленфельд С.О. Нейромания. Как мы теряем разум в эпоху расцвета науки о мозге. М.: Эксмо, 2016. 368.
19. Сливка С.С. Природне та надприродне право: [монографія]: У 3 ч. Ч. 1: Природне право: історико-філософський погляд. Київ: Атіка, 2005. 224 с.
20. Ткач Т.В. Нейропсихология и нейроправо: перспективы междисциплинарных исследований // Кримінально-виконавча система: Вчора. Сьогодні. Завтра. № 1. 2017. С. 130-143.
21. Ткач Т.В. Нейропсихологические основы экономики и права. Актуальні проблеми психології. Т. 7. Вип. 44. 2017. С. 274-281.
22. У США підсудні просять про поблагливість, пояснюючи свої вчинки проблемами з мозком. Корреспондент.net, 11 листопада 2013. URL: <https://ua.korrespondent.net/tech/medicine/3206444-u-ssha-pidsudni-prosiat-pro-poblahlyvist-roiasnuuichy-svoi-vchynky-problemamy-z-mozkom>.
23. Фрейд З. Лекции по введению в психоанализ. Москва: Экспо, 2001. 347 с.
24. Фромм Э. Психоанализ и этика. Москва: Республика, 1993. 416 с.
25. Циркин В., Трухина С. Физиологические основы психической деятельности и поведения человека. Москва: Медицинская книга, 2001. 475 с.
26. Шпет Г. Внутренняя форма слова (этюды и вариации на темы Гумбольдта). 3-е изд. М.: КомКнига/URSS, 2006. 217.
27. Яременко С.О. Розвиток нейроправа та деякі питання кримінальної відповідальності // Науковий вісник Херсонського державного університету. Вип. 3. Т. 3. 2014. С. 120-123.
28. Kolber A.J. Will There Be a Neurolaw Revolution // Indiana Law Journal. Vol. 89. 2014. P. 807-845.
29. Petoft A. Neurolaw: A brief introduction // Iranian Journal of Neurology. 14(1): January, 2015. P. 53-58.
30. Taylor J. Sherrod. Neurolaw: Brain and spinal cord injuries (Tort and personal injury / litigation library). ATLA Press, 1997.
31. Tokarchyk R.A. Biojurisprudence. Foundations of Law for the Twenty-First Century. Lublin, 2008. 114 s.
32. Vincent N. Neurolaw and Direct Brain Intervention // Criminal Law and Philosophy. Vol. 8 (1). 2014. P. 43-50. URL: <https://philpapers.org/rec/AVINAD>.

SUMMARY

NEUROLAW: BRANCH OR SECTION OF NEW SCIENCES, A COMPLEX BRANCH OF LAW OR A WAY TO JUSTIFY CRIMINALS (REVIEW)

¹Balynska O., ¹Blahuta R., ¹Sereda V., ²Shelukhin N., ²Kharaberiush I.

¹Lviv State University of Internal Affairs; ²Mariupol State University, Mariupol, Ukraine

The purpose of the article is to consider comprehensively the phenomenon of the neurolaw, assessing it as a product of bioethics and behaviorism, a likely separate branch of law or the institution of medical law, as well as to analyze the feasibility of its introduction in the national justice system or refusal from it as a way of avoiding the responsibility of criminals.

In general, the neurolaw is an interdisciplinary, intersectoral sphere of knowledge, formed on the basis of applying the results of researches in the field of medicine (in particular, neurology) in jurisprudence. This became possible, since human behavior (especially in the case of deviations from the norm) can sometimes be explained only with the help of anatomy, biochemistry and physiology of the nervous system. The authors consider that neurolaw is an institution of medical law, which regulates social relations in the field of medical intervention (examination and/or diagnosis of the nervous system or its individual components) for carrying out medical examinations and providing legal and medical qualifications. The neurolaw belongs to the new biomedical, legal and social phenomena in the structure of the so-called healthcare law, which, in its turn, combines the law of public health, medical and pharmaceutical law. Currently, the neurolaw as a theoretical construct and practical phenomenon is only at the stage of study and requires a detailed and thorough research so that its introduction into the legal system does not threaten non-compliance with the fundamental legal principles of equality and justice.

Keywords: biojurisprudence, medical law, neuropsychology, neurolaw.

РЕЗЮМЕ

НЕЙРОПРАВО: ОТВЕТВЛЕНИЕ ИЛИ РАЗДЕЛ НОВЫХ НАУК, КОМПЛЕКСНАЯ ОТРАСЛЬ ПРАВА ИЛИ СПОСОБ ОПРАВДАНИЯ ПРЕСТУПНИКОВ (ОБЗОР)

¹Балинская О.М., ¹Благуа Р.И., ¹Серёда В.В., ²Шелухин М.Л., ²Хараберюш И.Ф.

¹Львовский государственный университет внутренних дел; ²Мариупольский государственный университет, Украина

Цель исследования – анализ феномена нейроправа, оценка как продукта биоэтики и бихевиоризма, отдельной отрасли права или института медицинского права; рассмотреть целесообразность его введения в национальную систему правосудия или отказ от него как способа ухода от ответственности преступников.

Нейроправо – это междисциплинарная, межотраслевая сфера знаний, сформированная на основе применения результатов исследований в области медицины (в частности, неврологии) в юриспруденции. Такое стало возможным,

поскольку поведение человека (особенно когда это касается отклонений от нормы) иногда можно объяснить только с помощью данных анатомии, биохимии и физиологии нервной системы. Авторы считают нейроправо институтом медицинского права, регулирующего общественные отношения в сфере медицинского вмешательства (осмотр и/или диагностика нервной системы или отдельных ее элементов) с целью проведения медицинской экспертизы и предоставления юридически-медицинской квалификации. Нейроправо принадлежит к новым биомедицинским, юридическим и социальным феноменам в структуре так называемого здравоохранительного права, что, в свою очередь, объединяет право общественного здоровья, медицинское и фармацевтическое право. На сегодняшний день нейроправо, как теоретический конструкт и практическое явление, находится на стадии изучения и требует детального и тщательного исследования, чтобы его внедрение в систему права не стало угрозой несоблюдения основных правовых принципов равенства и справедливости.

რეზიუმე

ნეიროსამართალი: ახალ მეცნიერებათა განშტოება, თუ დანაყოფი, სამართლის კომპლექსური დარგი, თუ დამნაშავეთა გამართლების მეთოდი? (მიმოხილვა)

¹ო.ბალინსკაია, ¹რ.ბლაგუტა, ¹ვ.სერედა, ²მ.შელუხინი, ²ი. ხარაბერიუში

¹ლეოვის შინაგან საქმეთა სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²მარიუპოლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა ნეიროსამართლის ფენომენის კომპლექსური განხილვა, მისი, როგორც

ბიოეთიკის და ბიოჰეიორიზმის პროდუქტის, სამართლის შესაძლო ცალკეული დარგის ან სამედიცინო სამართლის ინსტიტუტის შეფასება, აგრეთვე, მართლმსაჯულების ეროვნულ სისტემაში მისი შეყვანის მართებულობის ან მისი - როგორც დამნაშავეთა პასუხისმგებლობიდან თავის არიდების ხერხის - უარყოფის საკითხის გაანალიზება.

ნეიროსამართალი წარმოადგენს დისციპლინათშორისი, დარგთაშორისი ცოდნის სფეროს, რომელიც ჩამოყალიბდა მედიცინის სფეროში (კერძოდ, ნევროლოგიაში) ჩატარებული კვლევების შედეგების იურისპრუდენციაში გამოყენების საფუძველზე. ეს შესაძლებელი გახდა, ვინაიდან ადამიანის ქცევა (განსაკუთრებით, როცა საკითხი ნორმიდან გადახრას ეხება) ზოგჯერ შეიძლება მხოლოდ ნერვული სისტემის ანატომიის, ბიოქიმიისა და ფიზიოლოგიის მონაცემებით აიხსნას. ავტორები ნეიროსამართალს სამედიცინო სამართლის ინსტიტუტად განიხილავენ, რომელიც არეგულირებს საზოგადოებრივ ურთიერთობებს სამედიცინო ჩარევის დროს სამედიცინო ექსპერტიზის ჩატარების და სამედიცინო-იურიდიული კვალიფიკაციის დადგენისას. ნეიროსამართალი ჯანდაცვის სამართლის ახალ ბიოსამედიცინო, იურიდიულ და სოციალურ ფენომენს განეკუთვნება, რაც, თავის მხრივ, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის უფლებას, სამედიცინო და ფარმაცევტულ სამართალს აერთიანებს.

ამჟამად, ნეიროსამართალი, როგორც თეორიული კონსტრუქტი და პრაქტიკული მოვლენა, მხოლოდ კვლევის სტადიაზეა და დეტალურ, საგულდაგულო შესწავლას საჭიროებს, რომ სამართლის სისტემაში მისმა დანერგვამ არ წარმოშვას თანასწორობისა და სამართლიანობის ძირითადი სამართლებრივი პრინციპების დაუცველობის საფრთხე.

REALIZATION OF THE HUMAN RIGHT TO PALLIATIVE CARE IN UKRAINE: PROBLEMS AND LEGAL ISSUES (REVIEW)

Shevchuk O., Trofymenko V., Martynovskiy V., Goncharenko G., Zatenatskiy D.

Yaroslav Mudryi National Law University, Ukraine

One of the important health care problems in many countries of the world, and in Ukraine in particular, is the constant increase of the number of incurable patients, people with severe, incurable diseases such as cancer, HIV infection/AIDS, tuberculosis, diabetes. Ukraine leads in terms of the pace of the HIV/AIDS epidemic: 2nd in Europe and 5th in the World, ranking 22nd among 123 countries of the World in terms of the number of people living with HIV. With 218 thousand people registered with HIV, 64 thousand people have access to treatment. Our country also occupies a leading place in Europe in the rate of spread of tuberculosis. In 2015, Ukraine officially numbered

457,000 people with tuberculosis, but according to expert estimates, this figure was about 1 million people [14]. In contemporary conditions, annually in Ukraine more than 500 thousand people need palliative care, according experts of the Ukrainian League for the Development of Palliative and Hospice Care - these are cancer patients, the elderly, people with HIV/AIDS, diabetes, tuberculosis and other terminal diseases [39, p.99]. Palliative care is an important component of the health care and social protection of Ukraine citizens and ensures the realization of the human right to a worthy end to life and the maximum reduction of pain and suffering [15]. The extremely low level

of access to palliative care, especially in rural areas, is further complicated by the low level of its quality, the rapid and steady increase in demand and amount for such assistance.

The above data, as well as analysis of scientific sources [6, 19; 26; 35] showed the relevance of the problem under study, as well as the increase in the social burden of chronic non-epidemic diseases, tuberculosis and HIV infection is increasing, and will continue to grow prognostically due to the increase in life expectancy, population aging, the proportion of people needing palliative care and forming new challenges to national health care system, including in the field of legal regulation of human access to palliative and hospice care.

Materials and methods. This study is based on an interdisciplinary approach to the analysis of the problem of providing patients with the right of access to palliative and hospice services and its implementation using comparative legal, dialectical and systemic methods.

The Constitution of Ukraine regulates that “a person, his life and health, honor and dignity, immunity and security are recognized in Ukraine as the highest social value” (Article 3), and according to Art. 27 protection of human life is the responsibility of the State. By art. 49 of the Constitution of Ukraine it is established that the right of every citizen to health protection and medical care is provided free of charge in state and municipal health care institutions [20], this also includes ensuring the human right to palliative and hospice care.

The international legal acts regulating the organization of palliative and hospice care in Ukraine are: The Universal Declaration of Human Rights, which indicates that everyone has the right to ... medical care and necessary social services that are necessary to maintain health (Part 1 of Art. 25) [36]; The Convention on the Rights of the Child - the right to use the most advanced services of the health care system and the means of treating diseases (Part 1 of Article 24) [23]; Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine - the right to carry out treatment only with the consent of the patient, which he gave voluntarily on the basis of relevant information (Article 5) [21]; Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms regulates the right to protection from torture, inhuman or degrading treatment or punishment (Article 3) [22].

Of particular importance are the international legal acts in the area under study, in which guarantees of the right to receive palliative and hospice care are directly established: The European Charter of Patients' Rights (paragraphs 2, 5-12) [25]; also in the Declaration on the Policy of the Rights of the Patient in Europe - the right to protect their own health, to the extent that the means of preventing and treating diseases allow it to achieve the highest level of health for themselves (Section 1.6, Part 1) [24]. Based on the foregoing, it can be concluded that the right to receive palliative and hospice care is an inalienable right of every patient, every person, which is recognized and guaranteed throughout the world.

It should be noted that in the literature there are no unified approaches to terminology, in some countries the definition “palliative” is used [1; 31], in others - “hospice”, in some countries they are united - “palliative and hospice care” [37], sometimes “terminal”, “supporting aid”, etc. are used [27]. The European Palliative Care Association (2009) defines that “hospice care” is an integral part of “palliative care”, and can be completely replaced by this definition, and can mean comprehensive care for the patient at the end of life (more often in the last 6 months)

[37]. In some countries, hospice functions are identical to palliative care, while in others, their tasks are differentiated (for example, in Germany, palliative care serves patients during a crisis, and hospice at the end of life) [33]. The definition “end-of-life care” can be used as a synonym for palliative or hospice care, provided that “end of life” means a period of one to two years, during which the patient, family, and health care workers know that this disease will end in death [17; 30]. On the other hand, in accordance with the Liverpool Care Pathway for the Dying Patient, this period may indicate assistance that has a clear time frame - the last 48 or 72 hours of life [33]. Another definition is used as a component of palliative care “respite care”, which is provided to the patient's relatives or other caregivers who care for the patient at home, providing them with a short rest [32]. Thus, the terms “hospice care”, “end-of-life care”, “respite care” are components of the exact definition - “palliative care”.

Definitions of the term “palliative care” are in line with the understanding of WHO experts as an approach to improving the quality of life of patients and their families, facing problems associated with a deadly disease by preventing and alleviating suffering, early diagnosis and clear assessment, treatment of pain and other physical symptoms psychosocial and spiritual support [38]. According to the definition of the Committee of Ministers of the Council of Europe (2003), palliative care is not the care of a patient with a particular disease, and covers the period from the time of diagnosis of an incurable disease until the end of the period of the severe loss; the duration of this period can vary from several years to weeks (less often - days). It is not synonymous with terminal assistance, but it is included [31].

In Ukraine, in scientific literature, both definitions - palliative care and palliative and hospice aid are used as almost identical concepts, and can also be used separately [19; 26], and as one name “hospice and palliative care” [16]. Hospice and palliative care is in the general context of activities aimed at stopping acute pain and solving the socio-psychological and spiritual problems of a person suffering from any serious or incurable disease that can lead to death in the foreseeable future. Palliative care is help aimed at relieving acute pain and solving social, psychological and spiritual problems of a person undergoing radical treatment. Hospice help is help aimed at relieving acute pain and solving the socio-psychological and spiritual problems of a person suffering from any incurable disease with a limited lifespan and who radical treatment does not help to. [16, p.24], we share the point of view of the author.

The Law of Ukraine “Fundamentals of Ukrainian Legislation on Healthcare” determines that palliative care is provided for medical reasons and in the order established by the central executive authority, ensuring the formation of State policy in the health care system [5]. In Art. 35 of the Act, is said that palliative care includes a set of activities aimed at alleviating the physical and emotional suffering of patients, providing psychosocial and moral support to their families, and is provided to incurable patients [5]. Order of the Ministry of Health of Ukraine of 03.07.2007 № 368 “On Approval of the Clinical Protocol for the Provision of Palliative Care ...”, defines that palliative care is a type of medical care aimed at improving the quality of life of patients and their family members (families) who are faced with incurable disease problems [9]. As we can see, the legislative definition of “palliative care” is more local than the modern international interpretation, somewhat restricting both the contingents and the time frame for the providing of such assistance. Thus, hospice help differs from palliative one in shifting the emphasis in the process of treating a patient. Hospice care is

an integral part of palliative care provided to palliative patients, especially in the terminal stages of the disease and to their family members by specialists who have received special training in providing palliative and hospice care [16, p.22].

In Ukraine, palliative care is provided free of charge at the direction of the health care institution. In order to ensure adequate pain control, physicians have the right to prescribe opioid analgesics and other drugs containing narcotic and psychotropic substances to incurable patients, in accordance with the requirements of current legislation. The status of the incurable patient is determined by the doctor since the diagnosis of an incurable progressive disease with a predicted lifespan. A certain status of the incurable patient and the inability to implement palliative care at home is the reason for his hospitalization, and the decision on its implementation is taken by the attending physician with the informed consent of the patient or his legal representatives [13].

Palliative care is provided by health care institutions subject to the certificate of state accreditation of health care institutions, licenses of the Ministry of Health of Ukraine on the right to carry out economic activities (for medical practice, for the circulation of narcotic drugs and psychotropic substances) [13], on the basis of the State Standard for Palliative Care, which defines the content, scope, norms and standards, conditions and procedure for the providing of social services for palliative care, indicators of its qualities [8]. However, the State standards of palliative and hospice care today are not systematized, a system of industry state standards has not been created.

Today, access to pain therapy for incurable patients is not fully fulfilled. So, the List of medicines, including the form of potent painkillers and ensuring of their availability in Ukraine is determined by the State Formulary [7] there are no drugs in this form (tablet opioid analgesics, other dosage forms of painkillers) that WHO, the International Association of Palliative Care recommend using in palliative medicine. In order to eliminate this deficiency and following the European treatment protocols, paragraph 2 of the "opioid analgesics" section II "Drugs for pain treatment and palliative care" of the State Formulary should be supplemented [7] essential for pain relief drugs and their modern forms.

Incurable patients have the right to receive palliative care social services at home (palliative care), namely: (1) assistance in self-care (personal hygiene, movement mode, medication, feeding); (2) health monitoring; (3) facilitating the providing of medical services; (4) assistance in the providing of technical means of rehabilitation, training in the skills of using them; (5) training how to care to family members; (6) representation of interests; (7) psychological support of a person and his family members; (8) providing of information on social protection of the population; (9) assistance in obtaining free legal assistance; (10) the organization and support of self-help groups [11; 13]. Forms of palliative care, depending on the state of the incurable patient and his family are divided into: inpatient (inpatient conditions), ambulatory (in ambulatory conditions), at home (at home) [13]. Based on the above, recipients of palliative and hospice care are incurable patients who meet the above criteria.

Foreign and domestic scientists involved in the consideration of issues, point the features of the special requirements for staff serving incurable patients [29; 34], palliative care standards do not match those that exist in most EU countries [3], the need for special training of medical personnel working with incurable patients [28], a significant part of patients need free legal services (recovery of documents, finding out problems with real estate, pensions, inheritance), there is also the possibility of abuse of

property rights of the incurable patients, involvement in clinical trials without complying with the necessary ethical rules, neglecting his safety [18].

Consider the powers of state and local authorities in the field of providing patients with the implementation of palliative care. Analysis of the legislation allows us to establish that this category of patients is guaranteed with the right to palliative and hospice care. The Commissioner for Human Rights of the Verkhovna Rada of Ukraine is responsible for the observance of the constitutional rights and freedoms of a person and citizen and the protection of their rights. The President of Ukraine ensures the implementation of legislation on health protection through the system of executive authorities. The Cabinet of Ministers of Ukraine ensures the protection of the rights of people, the improvement of their quality of life and the implementation of state health care policy. The Ministry of Health of Ukraine monitors the observance of health care institutions of the rights of citizens to health care and the rights of the patient (paragraph 4) [10]. Local state administrations are responsible for complying with legislation regarding the organization of the work of medical institutions regarding the providing of palliative care (Article 16) [12].

The Ministry of Social Policy of Ukraine and structural units on social protection of the population: coordinate the work of local executive authorities, territorial centers for the providing of social services for palliative care at home, promote the involvement of other entities that provide social services for palliative care at home, civil society institutions, religious organizations (with their consent) [11]. Local executive authorities: decide on the creation (if necessary) at the territorial center of the structural unit for the organization of the providing of social services for palliative care at home; involve on a competitive basis to the providing of social services of palliative care at home of subjects of non-state ownership by entering into agreements with them on attracting budgetary funds; organize professional development of social service providers of palliative care at home [11]. As of January 1, 2015, there are 7 hospices in Ukraine, 2 palliative care centers (Ivano-Frankivsk, Kharkiv) and more than 60 specialized palliative departments with a total number of approximately 1,500 beds to serve palliative patients with a minimum of 4,500 inpatient beds [4, p.148; 2, p. 70].

The right of patients to receive palliative care, according to the human rights ombudsman of Ukraine's Verkhovna Rada, is often violated: (1) there is no access to analgesic therapy (there are no licenses for the right to carry out economic activities in medical practice and no licenses to acquire, store, transport, destroy, use narcotic drugs, psychotropic substances, precursors; (2) Doctors and nurses do not confirm and do not improve the qualification category [4, p. 124]; (3) so far in some regions any institution, department or chamber of palliative and hospice care has not been established (for example, in Kirovograd, Odessa and Kiev regions); (4) bed capacity and material and technical support of the majority of existing hospices and palliative departments do not yet meet international standards, and the conditions for patients in these institutions are not always satisfactory; (5) palliative patients are hospitalized without referrals and their consent to hospitalization, in most cases only according to the statements of children, nephews; (5) in most cases there are no specialists of a multidisciplinary team, as a rule - a social worker, a psychologist or a lawyer, which is a gross violation of international standards; (6) discrimination (preconception of medical personnel to certain categories of patients in the institution, namely, to homeless people, as well as people who have

left the places of imprisonment); (7) the lack of intersectoral cooperation, namely with the social protection system, public and charitable organizations; (7) insufficient funding of institutions (departments, wards, beds) that provide palliative care for the provision of food and medicines [4, p.155-157].

The actual problem is the realization of the right to receive palliative care in sick children. In 1998, WHO allocated a separate section of medicine providing palliative care to children. WHO separately defines palliative care for children, the purpose of which is active and complete care for the physical condition, mental abilities and mental state of the child, also includes the providing of support to the child and his family (mother and father, grandmother and grandfather). Palliative treatment should be available to a sick child around the clock, starting from the moment the disease is diagnosed and continues, regardless of whether the child receives appropriate treatment or not [4].

In Ukraine, 17,500 children need palliative care annually. According to statistics of UNICEF is the number even more up to 70,000 children. Mostly these are children with congenital or acquired defects and need palliative care from the moment of birth and for as long as they live. In Ukraine there is no anesthesia for seriously ill children who have to suffer from physical pain. If painkillers are available, they are only in the form of injections, whereas children's forms of analgesics in the form of sweets, patches, syrups should be provided for such needs. In Ukraine, there are several palliative departments (Kiev, Kharkov, Ivano-Frankivsk), which does not fully provide children's need for palliative care. At current moment in national legislation there is an order of the Ministry of Health of 21.01.2013, № 41 "On the organization of palliative care in Ukraine"[13], which approved the Procedure for the providing of palliative care, however, in this regulatory act there are no rules on the providing of palliative care for children. There is also no special State program for providing such assistance for children. According to our point of view, it is necessary to supplement the Law of Ukraine "Fundamentals of Ukrainian Legislation on Health Care" in order to define the term "palliative medical care for children" and develop a regulatory act on the procedure for providing palliative care to children.

Conclusion. The analysis of the national legislation governing the human right to palliative and hospice medical care allows us to state that this category of people when executing this right faces a number of problems that need to be solved immediately. Among them the most relevant ones are: (1) the right to accessibility and continuity of the providing of palliative and hospice care to patients is not ensured; (2) the right to non-discrimination and equality has not been realized; the right to the highest attainable standard of health, the right to information; (3) the lack of modern standards for the arrangement of the premises where such patients are located; (4) inconsistency of medical documentation and the lack of appropriate medical protocols for the treatment of such patients; (5) insufficient funding of institutions that provide palliative care for the providing of food and medicines; (6) lack of access to painkillers (non-narcotic and narcotic) means for relieving pain syndrome in full volume; (7) the lack of intersectoral cooperation, namely with the social security service, public and charitable organizations; (8) palliative patients are hospitalized without their consent

REFERENCES

1. Введенская Е. С. Паллиативная помощь – инновационное направление отечественного здравоохранения. URL <http://www.medalmanac.ru/file.php?id=1377>

2. Губський Ю.І. Розвиток паліативної та хоспісної допомоги в Україні: організаційні, юридичні та медичні аспекти / Ю.І. Губський, Н.Г. Гойда, А.В. Царенко // Реабілітація та паліативна медицина: наук. практ. журн. – 2015. – № 1. – С. 68-74.

3. Князевич В. М. Паліативна та хоспісна медицина: концепція, складові, розвиток в Україні (за даними наукової літератури) / В.М. Князевич, З.М. Митник, Ю.І. Губський // Україна. Здоров'я нації. – 2009. – № 3 (11). – С. 55–62.

4. Моніторинг місць несвободи в Україні за 2015 р.: доповідь Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини. // URL: http://notorture.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/Spec_dopov_NPM_2015.pdf.

5. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 р., № 2801-ХІІ // Відом. Верхов. Ради України. – 1993. – № 4. – Ст. 19.

6. Паліативна допомога і права человека. URL: http://medicallaw.org.ua/fileadmin/user_upload/.pdf

7. Про затвердження дев'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності: Наказ МОЗ України від 3.04.2017 р. № 363 // URL:http://search.ligazakon.ua/l_doc2.

8. Про затвердження Державного стандарту паліативного догляду: наказ Міністерства соціальної політики України від 29.01.2016 р. № 58 // Офіц. вісн. України. – 2016. – № 22. – Ст. 868.

9. Про затвердження Клінічного протоколу надання паліативної допомоги, симптоматичної та патогенетичної терапії хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД: наказ МОЗ України від 03.07.2007 № 368 // URL http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ7906.html.

10. Про затвердження Положення про Міністерство охорони здоров'я України: пост. КМ України від 25.03.2015 р., № 267 // Офіц. вісн. України. – 2015.– № 38.– Ст. 1141.

11. Про затвердження Порядку взаємодії суб'єктів при наданні соціальної послуги паліативного догляду вдома: наказ Мінсополітики України, МОЗ України від 23.05.2014 р., № 317/353 // Офіц. вісн. України. – 2014. – № 51.– Ст. 1367. – С. 109.

12. Про місцеві державні адміністрації: Закон України від 09.04.1999 р., № 586-ХІV // Відом. Верхов. Ради України. – 1999.– № 20–21. – Ст. 190.

13. Про організацію паліативної допомоги в Україні: наказ МОЗ України від 21.01. 2013 р. № 41 // Офіц. вісн. України. – 2013. – № 13. – Ст. 502.

14. Про Рекомендації парламентських слухань на тему: «Про реформу охорони здоров'я в Україні»: постанова Верховної Ради України від 21.01.2016 р., № 1338-VIII // Відом. Верхов. Ради. – № 21. – С. 29. – Ст. 450.

15. Проект Концепції Державної цільової програми розвитку паліативної та хоспісної допомоги на 2010– 2014 рр. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20080627_0.html

16. Чаплин И. В. Актуальные проблемы социальной работы в сфере хосписной и паллиативной помощи: учебное пособие / И. В. Чаплин. – Мариуполь, 2013. – 204 с.

17. Bee P. A systematic review of informal caregivers' needs in providing home-based end-of-life care to people with cancer / P. Bee, P. Barnes, K. Luker // Journal of Clinical Nursing. – 2009. – № 18 (10). – P. 1379–1393.

18. Borsellino P. Consenso informato: perche e come attuarlo nelle cure palliative / P. Borsellino // La rivista Italiana di cure palliative. – 2012. – Vol.14, n. 3. – P. 35–38.

19. Byrne I., Ezer T., Cohen J., Overall J., Senyuta I. Human

Rights in Patient Care: A Practitioner Guide/ Under scientific editing of Senyuta I. – L'viv: LOBF Publishing House "Medicine and Law", 2012. – 497 p.

20. Constitution of Ukraine. URL: <https://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/en/ua/ua013en.pdf>

21. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine // URL: <https://rm.coe.int/168007cf98>

22. Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms // URL https://www.echr.coe.int/Documents/Convention_ENG.pdf.

23. Convention on the Rights of the Child // URL <https://www.ohchr.org/en/professionalinterest/pages/crc.aspx>

24. Declaration on the Promotion of Patients' Rights in Europe // URL https://www.who.int/genomics/public/eu_declaration1994.pdf.

25. European Charter of Patients' Rights // URL https://www.cittadinanzattiva.it/files/corporate/europa/carta/European_Charter_of_Patients_Rights_england.pdf

26. Ezer T. Legal Support for Palliative Care Patients // Ezer T., Burke-Shyne N., Hepford K. // Journal of Pain and Symptom Management. – 2018 Feb; 55(2S). – P.157-162.

27. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life / WHO. – 2014. – 111 p. // URL: http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf

28. Knowledge and attitude of final-year medical students in Germany towards palliative care – an interinstitutional questionnaire-based study / M. Weber, S. Schmiedel, F. Nauck [et al.] // BMC Palliative Care. – 2011. – V. 10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3235960/>

29. Palliative Care (Cancer Control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes; module 5) / WHO, Geneva. – 2007. – 51 p. URL: <http://www.who.int/cancer/media/FINALPalliativeCareModule.pdf>.

30. Palliative care for older people: better practices // 2011. – 72 p. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/143153/e95052.pdf.

31. Recommendation Rec (2003) 24 of the Committee of Ministers to member states on the organization of palliative care / Council of Europe. – 2003. – 81 p.: URL [http://www.coe.int/t/dg3/health/Source/Rec\(2003\)24_en.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/health/Source/Rec(2003)24_en.pdf)

32. Respite in palliative care: A review and discussion of the literature / C. Ingleton, S. Payne, M. Nolan [et al.] // Palliative Medicine. – 2003. – Vol. 11 (1-2). – P. 567–575.

33. Review of Liverpool Care Pathway for the dying patient. 2013. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/review-ofliverpool-care-pathway-for-dying-patients>

34. The Solid Facts. Home Care in Europe / Edited by R.Tarricone, Agis D. Tsouros. – Copenhagen: URL:http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/96467/E91884.pdf.

35. Tymoshevska V. Palliative Care Development in Ukraine / Tymoshevska V., Shapoval-Deinega K. // Journal of Pain and Symptom Management. – 2018. – Volume 55, Issue 2, Supplement. – P. 85 – 91.

36. Universal Declaration of Human Rights. URL: https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/eng.pdf.

37. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. Part I // URL: https://www.researchgate.net/publication/279547069_White_paper_on_standards_and_norms_for_hospice_and_palliative_care_in_Europe_Part_1

38. WHO Definition of Palliative Care: Electronic Resource // World Health Organisation: website. 2016. Access Mode: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>.

39. Wolf A. How Palliative and Hospice Care are Organized in Ukraine (Review). Clinical Social Work and Health Intervention. – 2017. – № 4. – Vol. 8. – P. 99 - 106.

SUMMARY

REALIZATION OF THE HUMAN RIGHT TO PALLIATIVE CARE IN UKRAINE: PROBLEMS AND LEGAL ISSUES (REVIEW)

Shevchuk O., Trofymenko V., Martynovskiy V.,
Goncharenko G., Zatenatskiy D.

Yaroslav Mudryi National Law University, Ukraine

The aim of the study is to analyze individual legal problems of the implementation of the human right to palliative care. To achieve this goal, statistical data on the number of palliative patients, their access to medical services were analyzed. The absence of reasons for limiting the patient's right to receive palliative care, as such a right is a fundamental human right, is substantiated.

An analysis of the understanding of the legal construction of "palliative care" in the scientific literature, national and international legal documents was carried out. It was revealed that the terms "hospice care", "end-of-life-care", "respite care" are components of a precise definition - "palliative care". Two groups of subjects that ensure the human right to this type of medical care are identified, their powers are indicated.

In the course of the research it was established that palliative patients, more often than other patients, need medical care, including children. This category of patients faces the following problems: incomplete providing of high-quality free medical palliative care; insufficient number of palliative and hospice departments for such patients; palliative care does not meet international standards (logistical support for palliative departments, there are no specialists of a multidisciplinary team); there is no special training for medical personnel working with incurable patients; painkillers (non-narcotic and narcotic) drugs for relieving pain syndrome of such patients are not provided in full volume; there is no cooperation of state authorities in the field of palliative care with public and charitable organizations; palliative patients do not have access to free legal services (pensions, inheritance).

Keywords: palliative care, hospice care, rights to health care, medical care.

РЕЗЮМЕ

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРАВА ЧЕЛОВЕКА НА ПАЛЛИАТИВНУЮ ПОМОЩЬ В УКРАИНЕ: ПРОБЛЕМЫ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ (ОБЗОР)

Шевчук А.М., Трофименко В.М., Мартыновский В.В.,
Гончаренко А.А., Затенацкий Д.В.

Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Украина

Целью исследования является анализ отдельных правовых проблем реализации права человека на паллиативную помощь. Для достижения указанной цели проанализированы статистические данные, касающиеся паллиативных

больных, их доступа к медицинским услугам. Обосновано отсутствие основания для ограничения права пациента на получение паллиативной медицинской помощи, так как такое право является основным правом человека.

Анализ понимания правовой конструкции «паллиативная помощь» в научной литературе, национальных и международно-правовых документах выявил, что термины «хосписная помощь», «помощь в конце жизни», помощь «выходного дня» являются составными определения - «паллиативная помощь». Выделены две группы субъектов, обеспечивающих право человека на такой вид медицинской помощи, указаны их полномочия.

В процессе исследования установлено, что паллиативные больные, в том числе и дети, чаще других пациентов нуждаются в медицинской помощи. Данная категория пациентов сталкивается с такими проблемами: неполное обеспечение

качественной бесплатной медицинской паллиативной помощью; недостаточное количество паллиативных и хосписных отделений для таких пациентов; паллиативная помощь не соответствует международным стандартам - материально-техническое обеспечение паллиативных отделений недостаточное, отсутствуют специалисты мультидисциплинарной команды в полном составе; не существует специальной подготовки медицинских кадров, работающих с неизлечимыми пациентами; обезболивающие (ненаркотические и наркотические) средства для снятия болевого синдрома таких пациентов не поставляются в полном объеме; отсутствует сотрудничество государственных органов в сфере организации паллиативной помощи с общественными и благотворительными организациями; не обеспечивается доступ паллиативных больных к бесплатным юридическим услугам.

რეზიუმე

ადამიანის უფლებათა რეალიზაცია პალიატიურ დახმარებაზე:
იურიდიული საკითხები და პრობლემები (მიმოხილვა)

ა. შვენუკი, ვ. ტროფიმენკო, ვ. მარტინოვსკი, ა. გონჩარენკო, დ. ზატენაცკი

იაროსლავ მუდრის სახ. ხარკოვის ეროვნული სამართლის უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პალიატიურ დახმარებაზე ადამიანის უფლების განხორციელების სამართლებრივი პრობლემების ანალიზი.

განალიზებულია სტატისტიკური მონაცემები პალიატიური პაციენტების სამედიცინო მომსახურების ხელმისაწვდომობაზე. დასაბუთებულია პალიატიური დახმარების მიღების შეზღუდვის უსამართლობა, ვინაიდან პალიატიური დახმარების მიღება წარმოადგენს ადამიანის ფუნდამენტურ უფლებას.

განალიზდა სამეცნიერო ლიტერატურაში, ეროვნულ და საერთაშორისო სამართლებრივ დოკუმენტებში წარმოდგენილი «პალიატიური მზრუნველობის» კონცეპცია. გამოვლინდა, რომ ტერმინები «მზრუნველობა ჰოსპისში», «სიცოცხლის ბოლოს მზრუნველობა» წარმოადგენენ «პალიატიური მზრუნველობის» განსაზღვრის კომპონენტებს. გამოიკვეთა ორი ჯგუფის სუბიექტი, რომელიც უზრუნველყოფს ამ ტიპის სამედიცინო დახმარებას.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ პალიატიური ავადმყოფები, მათ შორის ბავშვები, უფრო ხშირად, ვიდ-

რე სხვა პაციენტები, საჭიროებენ სამედიცინო დახმარებას. პაციენტთა ამ კატეგორიის წინაშე დგას შემდეგი პრობლემები: მაღალი ხარისხის უფასო სამედიცინო პალიატიური მზრუნველობის არასაკმარისი უზრუნველყოფა; პალიატიური და ჰოსპიტალური განყოფილებების არასაკმარისი რაოდენობა; პალიატიური მზრუნველობა არ აკმაყოფილებს საერთაშორისო სტანდარტებს (პალიატიური დეპარტამენტების ლოგისტიკა, არ არსებობს მულტიდისციპლინური ჯგუფის სპეციალისტები); განუკურნებელ პაციენტებთან მომუშავე სამედიცინო პერსონალისათვის არ ტარდება სპეციალური ტრენინგები; ტკივილგამაყუჩებლები (არანარკოტიკული და ნარკოტიკული) ტკივილის სინდრომის მოსახსნელად არ არის გათვალისწინებული სრული მოცულობით; არ არსებობს სახელმწიფო ორგანოების თანამშრომლობა პალიატიური მზრუნველობის სფეროში სახელმწიფოსა და საქველმოქმედო ორგანიზაციებთან; პალიატიური პაციენტები არ სარგებლობენ უფასო იურიდიული მომსახურებით.

* * *