

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 4 (301) Апрель 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 4 (301) 2020

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

EDITOR IN CHIEF

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR

Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),

Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),

Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),

Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - 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, Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava,

Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia,

Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina 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, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.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. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალებების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Воровский О.О., Шушковская Ю.Ю., Тедорадзе В.О., Базяк А.Н. ОСОБЕННОСТИ НАЛОЖЕНИЯ КАРБОПНЕВМОПЕРИТОНЕУМА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	7
Pilipenko G., Sirko A., Dzyak L., Mizyakina E. RESULTS OF BRAIN INJURY PRIMARY SURGICAL TREATMENT IN A COMPLEX CARE FOR PATIENTS WITH COMBAT-RELATED PENETRATING CRANIOCEREBRAL GUNSHOT WOUND AT A SPECIALIZED MEDICAL FACILITY	13
Фищенко Я.В., Балан С.И., Блонский Р.И., Борzych Н.А., Кравчук Л.Д. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА БИПОРТАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА	21
Dubrov S., Burianov O., Lianskorunskiy V., Miasnikov D., Tkalich V. SURGICAL STABILIZATION OF MULTIPLE RIB FRACTURES AND MULTIPLE LONG BONE FRACTURES OF LOWER EXTREMITIES IN POLYTRAUMA PATIENTS	28
Лешко М.М., Слынько Е.И. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЕЙШЕЙ МИНИИНВАЗИВНОЙ СИСТЕМЫ ЗАДНЕЙ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ КРЕСТЦА	35
Wollina U., Goldman A. IMPROVEMENT OF HYPERTROPHIC SCARS WITH INTRALESION INJECTIONS OF HYALURONIDASE	41
Wollina U., Goldman A. GIANT PEDUNCULATED TUMORS OF SKIN	44
Grytsenko S. SIMULTANEOUS SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AND LIVER METASTASIS	50
Бекишева А.Т., Макишев А.К., Даулетьярова М.А., Семенова Ю.М. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН	54
Dvali M., Tsertsvadze O., Mekvabishvili G. COMPARISON OF POSTERIOR CAPSULE OPACIFICATION AFTER IMPLANTATION OF SAME DESIGN SINGLE-PIECE HYDROPHILIC AND HYDROPHOBIC ACRYLIC INTRAOCULAR LENSES	59
Семерюк Т.А., Бахтияров К.Р., Богачева Н.А. ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ (ОБЗОР)	63
Картон Е.А., Вакушина Е.А., Селескериди В.В., Григоренко М.П. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ И ГИГИЕНЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ВЫСОКОДОЗНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ	68
Шишниашвили Т.Э., Орденидзе Т.Д. СДВИГИ В СОДЕРЖАНИИ КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ У ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИНГИВИТОМ	74
Kvaratskhelia S., Manjavidze N., Orjonikidze M., Puturidze S., Jorbenadze T. INFLUENCE OF PERIODONTITIS ON SOMATIC DISEASES AND THE ROLE OF ORTHODONTICS IN COMBINED TREATMENT OF PERIODONTITIS (REVIEW)	77
Omiadze S., Nikolaishvili M., Shishniashvili T. INHALATION THERAPY BY RADON FROM TSKHALTUBO REGION IN CLINICAL AND BIOCHEMICAL STUDIES IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS	82
Podzolkov V., Safronova T., Nebieridze N., Jafarova Z. VASCULAR AGE AND CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION	86

Голдовский Б.М., Лелюк Д. В., Отарашвили К.Н. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗАХ.....	93
Орленко В.Л., Тронько Н.Д., Болгарская С.В., Елизарова Е.Т. ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАБЕТАССОЦИИРОВАННЫХ ОСТЕОАРТРИТОВ.....	98
Mankovsky B., Halushko O. COVID-19 IN DIABETES PATIENTS IN UKRAINE: LESSONS FOR DOCTORS AND PATIENTS	105
Саргсян М.В., Минасян А.М., Алавердян Т.Г., Мелконян А.М. АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И РЕНОКАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ.....	112
Кочакидзе Н.Г., Мдивани Н.В. АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ МЫШЕЧНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ У ЛИЦ С ГЕНОМНЫМИ АББЕРАЦИЯМИ	120
Abrahamovych U., Abrahamovych O., Guta S., Tsyhanyk L., Romaniuk O. THE PECULIARITIES OF AVERAGE VALUES OF THE INDICES OF NON-VIRUS LABORATORY MARKERS OF ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	126
Бокова Е.О., Купцова М.А., Горожанина Е.С., Богомолов Д.В., Беречикидзе И.А., Гринев А.Б. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ «ПАРАЗИТ-ХОЗЯИН» ПРИ ТОКСОПЛАЗМОЗЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.....	130
Sannikova O., Sannikov O., Husak L. FEATURES OF DECISIVENESS IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT EMOTIONAL DISPOSITION	136
Bolotna L., Sarian O. PSYCHOPATHOLOGICAL DISORDERS AS COMORBIDITY IN PATIENTS WITH PSORIASIS (REVIEW).....	143
Palamarchuk I., Zaichko N., Melnyk A., Nechiporuk V., Yurchenko P. CARDIOMYOCYTE DNA CONTENT AND ITS LINK TO CSE/H ₂ S SYSTEM IN THE HEART OF EXPERIMENTAL DIABETIC RATS.....	147
Proshin S., Bagaturiya G., Lenskaya K., Petrosyan M., Samedov A. THE SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS AND BEHAVIOUR OF ADULT DANIO RERIO IN EXPERIMENTS	153
Яремчук О.З., Сорока Ю.В., Кулицкая М.И., Кузьмак И.П., Черняшова В.В., Наморадзе М.Ш., Делибашвили Д.Г., Посохова Е.А. НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АМИНОГУАНИДИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ	159
Verkhovodova Yu., Kireyev I., Koshovyi O., Myha M., Osolodchenko T. THE EFFECT OF COMMON SAGE EXTRACTS ON THE INTESTINAL MICROBIOTA IN EXPERIMENTAL INFECTIOUS COLITIS	165
Шимон В.М., Дедух Н.В., Меклеш Ю.Ю., Шимон М.В., Ульянович Н.В. РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТИ ПОСЛЕ ЗАПОЛНЕНИЯ ДЕФЕКТА ГРАНУЛАМИ КЕРАМИЧЕСКОГО БИОМАТЕРИАЛА БИОМИН ТГГ-2.....	170
Berg C., Sturua L. THE CRITICAL NEED FOR ENHANCING THE RESEARCH CAPACITY REGARDING THE INTERSECTION OF AIR POLLUTION AND NON-COMMUNICABLE DISEASES IN GEORGIA.....	178
Novytskyi V., Novytskyi A., Lysenko O., Taran Ye., Ryzhuk O. ECONOMIC AND LEGAL FORECAST ANALYSIS OF THE HEALTHCARE FINANCING SOURCES MATURITY IN UKRAINE.....	183

НАУКА

ОСОБЕННОСТИ НАЛОЖЕНИЯ КАРБОПНЕВМОПЕРИТОНЕУМА
ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ РИТМА
И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Воровский О.О., Шушковская Ю.Ю., Тедорадзе В.О., Базяк А.Н.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Современный этап абдоминальной хирургии характеризуется ростом количества лапароскопических операций ввиду стремления хирургов максимально сократить применение традиционных лапаротомных вмешательств в пользу менее травматических операций и которые реже вызывают парез кишечника, уменьшают болевые ощущения, улучшают дыхательную функцию, уменьшают количество осложнений со стороны брюшной полости и брюшной стенки, важен косметический эффект [4,18,20]. Первым примером стала лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ), которая, в настоящее время, является “золотым стандартом” лечения желчно-каменной болезни (96% случаев), после которой пациенты могут приступать к трудовой деятельности спустя 10-14 дней [17]. В начале XXI века лапароскопическая хирургия отвоевала у “большой” хирургии значительное количество классических, объемных вмешательств, многие из них уже имеют статус “золотого стандарта” [21].

Эйфория от успехов малоинвазивной хирургии до недавнего времени сопровождалась и поддерживалась активной рекламой в средствах массовой информации, где лапароскопические вмешательства были представлены как эффективные и совершенно безопасные способы хирургической коррекции. Несмотря на многочисленные преимущества, любая лапароскопическая операция не лишена недостатков и риска, ее малоинвазивность почти всегда делает операцию трудоемкой и вряд ли сокращает время, поэтому хирурги «с иронией» прозвали эти попытки “хирургией через замочную скважину” (“key-hole surgery”) [7].

При исследовании влияния карбопневмоперитонеума (КППТ) на центральную и периферическую гемодинамику, на газовый состав крови, на функцию внешнего дыхания в зависимости от примененного режима искусственной вентиляции легких выявлены рост PaCO_2 , снижение PaO_2 , смещение pH в кислую сторону. Повышение внутрибрюшного давления (ВБД) приводило к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения, о чем свидетельствовал рост фракции шунтируемой крови от 14,0 до 18,0% [16].

На электрокардиограмме (ЭКГ) у пожилых лиц инсуффляция CO_2 проявляется с увеличением интервала QT и дисперсии QT (QTd), что имеет решающее значение для инициирования и поддержки фибрилляции желудочков (ФЖ), может отражать склонность к сложным желудочковым аритмиям, например “пируэт”-тахикардии [11]. У пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний во время инсуффляции CO_2 увеличивается QTd, чем выше ВБД, тем более выражен этот эффект. Считается, что гиперкапния приводит к увеличению интервала QTd [12]. Собственно, гиперкапния активизирует симпатическую нервную систему, что ведет к повышению артериального давления (АД) и аритмиям [14]. Как правило, этот регулируемый интервал QT не имеет клинического значения у здоровых пациентов во время ла-

пароскопических операций, что нельзя сказать о пациентах с сердечными проблемами.

Под действием катехоламинов уровень вазопрессина повышается. Повышенный уровень вазопрессина активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что приводит к изменениям гемодинамики - повышению АД и системного сосудистого сопротивления, являясь одним из значимых причин аритмогенеза [20]. Повышение ВБД уменьшает венозный возврат, что приводит к снижению сердечного выброса и повышению сосудистого периферического сопротивления [1]. Установлено, что даже умеренное ВБД (10-14 мм рт. ст.) приводит к развитию выраженных гемодинамических нарушений [22], существует высокий риск декомпенсации со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем (ССС). Таким образом, во время проведения КППТ имеется высокий риск развития инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), отека легких [5]. Д.С. Васильченко и соавт. определяли нарушения сердечного ритма (НСР) во время выполнения ЛХЭ пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС). Авторы наблюдали наличие наджелудочковой (НЭ) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) реже в группе пациентов с КППТ с ВБД 5-7,9 мм рт.ст. в сравнении с группой с КППТ с ВБД 8-10 мм рт. ст. [2].

При выполнении трансабдоминальной преперитонеальной эндовидеогерниопластики (ТАРП) при паховых и бедренных грыжах и при лапароскопических операциях на органах малого таза КППТ и пребывание в положении Тренделенбурга способствует развитию отека головного мозга, усилению гиперкапнии, повышению среднего АД, центрального венозного давления, давления заклинивания легочных капилляров и общего периферического сопротивления сосудов, что приводит к НСР [4,18,20,23]. Повышение системного сосудистого сопротивления может привести к увеличению нагрузки на миокард, вследствие чего развивается ишемия миокарда с тахикардиями, особенно у пациентов с заболеваниями ССС [20].

Перед проведением плановых операций для определения тактики ведения пациентов с сопутствующими НСР следует оценить хирургический и кардиологический риск [9]. Факторами риска периоперационных аритмий при КППТ является: 1) возраст > 60 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний других систем, медикаментозная терапия до операции (например, дигоксин, трициклические антидепрессанты); 2) факторы в интраоперационный период: фармакологические (ингаляционные и местные анестетики), гипоксия или гиперкапния, электролитные нарушения, анестезиологические или хирургические вмешательства (катетеризация центральных вен, интубация трахеи, тракция брюшины и желудка, операции на сердце, стоматологическая хирургия, давление на блуждающий

нерв при операциях на сонных сосудах, окулосердечный рефлекс при операциях на глазе) [15].

Перед проведением лапароскопических операций важно проводить периоперационную оценку ССС по клиническим показаниям: 1) значимые прогностические показатели (факторы риска развития кардиальных осложнений) при выполнении операций высокого риска (декомпенсированная застойная хроническая сердечная недостаточность (СН), критические аритмии, тяжелые поражения клапанов сердца, нестабильная или тяжелая стенокардия, недавно перенесенный ИМ с признаками продолжающегося риска); 2) промежуточные прогностические факторы при операциях транзитивного риска (ранее перенесенный ИМ, легкая стенокардия, компенсированная или ранее перенесенная застойная СН, сахарный диабет [6].

На оценку риска частоты возникновения кардиальных осложнений в течение первых 30 дней послеоперационного периода влияет также и вид хирургического вмешательства [13,18]: 1) низкий риск оперативного вмешательства (<1%): КППТ не выше 10 мм рт. ст., продолжительностью до 30 мин. (лапароскопические гинекологические операции на придатках матки, лапароскопическая вазорезекция, лапароскопическая аппендэктомия); 2) средний риск (1-5%): КППТ не выше 15 мм рт. ст., продолжительностью до 60 мин. (лапароскопическая спленэктомия, ЛХЭ, ТАРР, лапароскопическая надвагинальная ампутиация матки, лапароскопическая кистэктомия); 3) высокий риск (>5%): КППТ выше 15 мм рт. ст., продолжительностью более 60 мин. (лапароскопические операции дуодено-панкреатической зоны и печени и желчных протоков, лапароскопическая герниопластика вентральных и диафрагмальных грыж, лапароскопическая гемиколэктомия, лапароскопическая нефрэктомия и адреналэктомия, симультантные лапароскопические операции), т.е. определенные вмешательства считаются операциями низкого, среднего или высокого риска соответственно процентной вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений [3].

Материал и методы. Перед проведением лапароскопических операций обследовано 940 пациентов, у 500 (53,2%) диагностирована хроническая ИБС, из них у 34 (6,8%) - постинфарктный кардиосклероз, у 440 (46,8%) пациентов ИБС сочеталась с гипертонической болезнью. Хроническая СН I функционального класса согласно принятой New York Heart Association классификацией установлена у 284 (30,2 %) пациентов, II функционального класса - у 656 (69,8%). Продолжительность гипертонической болезни - $10,81 \pm 2,49$ лет, хронической ИБС - $7,24 \pm 1,54$ лет. В I группе продолжительность постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП) - $4,21 \pm 1,1$ года.

Всем 940 больным проводили: общеклинические методы исследования, клиническое наблюдение за пациентами, ЭКГ в 12-и стандартных отведениях, велоэргометрию, коронароангиографию (при необходимости), определение показателей липидограммы и электролитов крови, консультацию смежных специалистов. Проведено исследование ВБД у всех пациентов во время проведения КППТ. Всем 940 больным для исследования морфологических и функциональных изменений сердца и его клапанного аппарата выполнялась эхокардиография в М, В- и Д-режимах.

Данные результаты эхокардиографии предоставили информацию о морфологических и функциональных изменениях сердца в виде гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), дилатации левого предсердия, нарушения диастолической и

систолической функций, а также степени тяжести клапанной патологии, которые при проведении КППТ могут быть фактором риска возникновения НСР.

Установлено, что при проведении КППТ применение искусственной вентиляции легких с севофлорановым испарителем с пониженным до 4-5 мл/кг дыхательным объемом и повышенной частотой дыхания до 24-26 дыхательных движений в минуту, при сохраненном минутном объеме дыхания, позволило в 802 (85,0%) случаях предупредить гемодинамические расстройства и обеспечить адекватный газообмен в течение всей операции.

Данное количество больных разделено на две исследуемые группы: I группа - 630 (67,0%) пациентов с НСР, II группа - 310 (33%) пациентов с НСР, которые возникли во время проведения КППТ.

В I группе по структуре оперативных вмешательств отмечалась лапароскопическая аппендэктомия (низкий риск возникновения НСР) у 66 (10,5%) пациентов; ЛХЭ (средний риск возникновения НСР) - у 312 (49,5%); ТАРР (средний риск возникновения НСР) - у 114 (18,1%); лапароскопическая грыжепластика грыж диафрагмы (высокий риск возникновения НСР) - у 44 (7,0%); лапароскопическая хирургия толстой кишки (высокий риск возникновения НСР) - у 28 (4,4%); симультантные лапароскопические операции (высокий риск возникновения НСР) - у 66 (10,5%) больных. Во время проведения КППТ у всех больных данной группы отметились НСР, в частности: эпизоды синусовой тахикардии - 30 (4,8%), эпизоды синусовой брадикардии - 50 (7,9%), пароксизмальная тахикардия с узким комплексом QRS - 5 (0,8%), полная блокада правой ножки пучка Гисса (ПБПНПГ) - 12 (1,9%), полная блокада левой ножки пучка Гисса (ПБЛНПГ) - 21 (3,3%), эпизоды AV-блокады I степени - 23 (3,7%), эпизоды AV-блокады II степени Мобитц I - 12 (1,9%), эпизоды AV-блокады II степени Мобитц II - 8 (1,3%), эпизоды полной AV-блокады - 5 (0,8%), НЭ - 216 (34,3%), постоянная форма ФП - 103 (16,3%), пароксизмы ФП - 41 (6,5%), постоянная форма ТП - 12 (1,9%), пароксизмы ТП - 4 (0,6%), ЖЭ - 70 (11,1%), эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) - 10 (1,6%), эпизоды устойчивой ЖТ - 8 (1,3%). У всех пациентов также наблюдали увеличение дисперсии интервала QT - $61,4 \pm 1,9$ мс.

Итак, в данной группе при оперативных вмешательствах с низким риском развития НСР преобладали больные с НЭ (34,8%), ЖЭ (13,6%), пароксизмом ФП (10,6%), дисперсией интервала QT $61,9 \pm 1,8$ мс; со средним риском развития НСР преобладали больные НЭ (37,0%), постоянной формой ФП (17,4%), пароксизмом ФП (7,35%), дисперсией интервала QT $59,3 \pm 2,2$ мс; у пациентов с высоким риском развития НСР определяли НЭ (31,8%), ЖЭ (18,3%), эпизоды синусовой тахикардии (9,7%), с дисперсией интервала QT $64,8 \pm 1,9$ мс.

Во II группе по структуре оперативных вмешательств лапароскопическая аппендэктомия (низкий риск возникновения НСР) отмечалась у 18 (5,8%); ЛХЭ (средний риск возникновения НСР) - у 116 (37,4%); ТАРР (средний риск возникновения НСР) - у 65 (21,0%); лапароскопическая грыжепластика грыж диафрагмы (высокий риск возникновения НСР) - у 28 (9,0%); лапароскопическая хирургия толстой кишки (высокий риск возникновения НСР) - у 35 (11,3%); симультантные лапароскопические операции (высокий риск возникновения НСР) - у 48 (15,5%) больных. Во время проведения КППТ у всех появились НСР, в частности: эпизоды синусовой тахикардии - 9 (2,9%), эпизоды

синусовой брадикардии - 82 (26,5%), пароксизмальной тахикардии с узким комплексом QRS - 2 (0,6%), ПБЛНПГ - 2 (0,6%), эпизоды АВ-блокады I степени - 12 (3,9%), эпизоды АВ-блокады II степени Мобитц I - 7 (2,3%), эпизоды АВ-блокады II степени Мобитц II - 5 (1,6%), эпизоды полной АВ-блокады - 3 (9,7%), НЭ - 47 (15,2%), пароксизмы ФП - 14 (45,2%), пароксизмы ТП - 3 (1,0%), ЖЭ - 96 (31,0%), ранние ЖЭ (типа "R на T") - 5 (1,6%), эпизоды неустойчивой ЖТ - 14 (45,2%), эпизоды устойчивой ЖТ - 8 (2,6%), эпизоды "пируэт"-тахикардия - 1 (0,3%).

Таким образом, в данной группе при КППТ НСР возникли при оперативных вмешательствах: с низким риском развития в виде эпизодов синусовой брадикардии (27,8%), ЖЭ (27,8%), НЭ (16,7%), дисперсия интервала QT составила $61,2 \pm 1,0$ мс; со средним риском развития НСР преобладали ЖЭ (37,5%), эпизоды синусовой брадикардии (29,5%), НЭ (14,3%), дисперсия интервала QT - $64,9 \pm 1,0$ мс; с высоким риском развития НСР определяли ЖЭ (23,6%), эпизоды синусовой брадикардии (20,1%), НЭ (15,8%), дисперсия интервала QT - $72,3 \pm 1,3$ мс.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью стандартных методов с применением пакета прикладных программ StatSoft «Statistica» v. 12.0.

Результаты и их обсуждение. В первой группе больных прогнозируемые показатели ВБД составили от 4 до 10 мм рт. ст. и зависели как от вида НСР, так и от тяжести оперативного вмешательства. Так, при синусовой брадикардии с частотой сердечных сокращений ниже 55 в минуту ВБД не превышало 8 мм рт. ст. У других больных данной группы после курса лечения рецидива НСР не наблюдали. У 3 больных с постоянной формой нормосистолического варианта ФП/ТП при повышении ВБД имела место тахисистолия желудочков, которую купировали введением амиодарона и снижением ВБД до 10 мм рт.ст. Таким образом, больным с НСР возможно проведение лапароскопического оперативного вмешательства после проведения курса антиаритмического лечения и с учетом уровня интраоперационного ВБД. Для больных с низким риском возникновения НСР рекомендуется ВБД не выше 11-12 мм рт.ст., со средним риском возникновения НСР - в пределах 8-10 мм рт.ст., с высоким риском возникновения НСР - 4-8 мм рт.ст., что возможно при достаточном опыте оператора.

Во II группе больных во время оперативного вмешательства уже на 5-7 мин. при ВБД 8 - 10 мм рт. ст. появились НЭ с частотой от 13,8% до 18,8%, ЖЭ - от 25,0% до 43,1% и эпизоды синусовой брадикардии - от 14,6% до 34,5%, независимо от принятых критериев риска возникновения ПСР. При ВБД 10 - 12 мм рт. ст. на 7-12 мин. пароксизмы ТП встречались в пределах от 0,9% до 3,6%, ФП - от 3,1% до 6,3%, эпизоды неустойчивой ЖТ - от 3,1% до 6,3% в зависимости степени риска возникновения НСР. У больных с высокой степенью риска возникновения НСР в пределах ВБД 10-12 мм рт.ст. на 10-12 мин. появились единичные случаи устойчивой ЖТ (0,9-5,7%), ранние ЖЭ типа "R на T", составившие 1,5-5,7% и один случай эпизода "пируэт"-тахикардии, составившие 2,1%.

Таким образом, при проведении КППТ под действием ВБД больным с низким риском возникновения НСР следует ожидать возникновения синусовой брадикардии (до 27,8%), НЭ (до 16,7%), ЖЭ (до 27,8%); со средним риском возникновения НСР - эпизоды синусовой брадикардии (29,6%), НЭ (14,3%), пароксизмы ФП (3,7%), ЖЭ (37,5%), в том числе ранние ЖЭ типа "R на T" (1,5%), эпизоды неустойчивой ЖТ

(4,2%), эпизоды АВ-блокады I степени (3,6%), эпизоды АВ-блокады II степени Мобитц I (1,6%); с высоким риском возникновения НСР - эпизоды синусовой брадикардии (20,1%), НЭ (15,8%), пароксизмы ФП (5,2%), ЖЭ (23,6%), в том числе ранние ЖЭ (типа "R на T") (3,8%), эпизоды неустойчивой ЖТ (4,3%), эпизоды устойчивой ЖТ (4,5%), эпизоды "пируэт"-тахикардия (2,9%), эпизоды АВ-блокады I степени (4,5%), эпизоды АВ-блокады II степени Мобитц I (2,9%), эпизоды АВ-блокады II степени Мобитц II (3,6%), эпизоды полной АВ-блокады (3,6%).

У прооперированных пациентов в сравнении с пациентами I группы, по данным ЭКГ выявлено статистически значимое большее увеличение дисперсии интервала QT при всех видах лапароскопических операций: при ЛХЭ - $66,6 \pm 1,7$ и $71,9 \pm 1,2$ соответственно ($p < 0,01$); при ТАРР - $51,9 \pm 2,7$ и $57,8 \pm 0,8$ ($p < 0,04$) при лапароскопической аппендэктомии - $55,7 \pm 2,2$ и $61,2 \pm 1,0$ ($p < 0,02$) при лапароскопии грыж диафрагмы - $61,9 \pm 1,8$ и $68,9 \pm 0,7$ ($p < 0,0005$) при лапароскопии толстой кишки - $64,8 \pm 1,4$ и $74,0 \pm 1,6$ ($p < 0,0001$) при симультанных лапароскопических операциях - $73,9 \pm 1,5$ ($p < 0,004$). Это может быть пусковым фактором в развитии более сложных желудочковых аритмий, в том числе фибрилляции желудочков (ФЖ). Так увеличение дисперсии интервала QT у I (2,9%) пациента II группы при выполнении лапароскопической операции на толстой кишке привело к возникновению «пируэт»-тахикардии.

Пароксизм устойчивой ЖТ снимали введением амиодарона, а при неэффективности или при нарушении гемодинамики проводили электроимпульсную терапию (ЭИТ). У таких пациентов исключали ИМ, проводили коррекцию электролитов.

Всем пациентам с бессимптомной синусовой брадикардией, НЭ и ЖЭ, с эпизодами неустойчивой ЖТ медикаментозного лечения не проводили. При подозрении на наличие у пациентов синдрома слабости синусового узла перед плановым оперативным вмешательством проводили дополнительные исследования - массаж каротидного синуса, пассивную ортостатическую пробу, велоэргометрию или тредмил-тест, пробы с введением аденозина и атропина, холтеровское мониторирование ЭКГ. При симптоматических желудочковых аритмиях назначали препараты первой линии - β -блокаторы. Пациентам с гипертрофией ЛЖ < 14 мм при неэффективности β -блокаторов назначали IC класс антиаритмических препаратов (ААП) - пропафенон или этацинин, либо комбинацию IC класса ААП с β -блокаторами. Однако при выраженном структурно-геометрическом ремоделировании ЛЖ IC класс ААП не назначали.

У пациентов первой группы постоянная форма ФП определялась в 103 (16,3%) случаях, постоянная форма ТП - в 12 (1,9%). Данные пациенты получали β -блокаторы с целью контроля частоты сердечных сокращений и антикоагулянты - для предупреждения тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Перед операцией всем больным оценивали риск развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc - шкала оценки риска ТЭО у пациентов с ФП/ТП. За 3-5 дней до операции отменяли антагонисты витамина К (АВК) и ежедневно контролировали международное нормализованное отношение (МНО) до достижения $\leq 1,5$. При таком показателе МНО операция считается безопасной в отношении риска кровотечения [13]. При уровне МНО $> 1,5$ следует отложить или отменить операцию. С целью избежания возникновения при ТЭО при отмене АВК всем больным ФП/ТП перед операцией проводили «мост-терапию» [8] - отменяли пероральный АКТ с переходом на низкомолекулярный гепарин (НМГ)

или на нефракционированный гепарин (НФГ), с последующим обратным переходом на прием перорального антикоагулянта. Ее начинали спустя сутки после отмены АВК или позже при МНО<2. За 4-6 часов до операции заканчивали вводить НФГ, а НМГ последний раз вводили не ранее, чем за 24 часа до операции [10]. Восстановление терапии НМГ или НФГ в предыдущей дозе после операции осуществляли в первые 12-24 часа [19].

При условии достижения адекватного гемостаза, на 1-2 день после операции терапию АВК восстанавливали в предоперационной поддерживающей дозе с ее последующим повышением на 50% спустя 2 дня, а затем продолжали терапию. При этом использовали НМГ или НФГ в поддерживающей дозе и отменяли при достижении целевого уровня МНО [8].

У 41 (6,5%) пациентов возникли пароксизмы ФП и у 4 (0,6%) - пароксизмы ТП, которые купировали посредством введения амиодарона. При нестабильной гемодинамике проводили ЭИТ. При возникновении пароксизма тахикардии с узким комплексом QRS сначала проводили вагусные пробы, в случае их неэффективности - болюсно вводили АТФ. При нарушении гемодинамики проводили ЭИТ. Пароксизмы ФП/ТП купировали посредством введения амиодарона, а при нестабильной гемодинамике проводили ЭИТ.

Безотлагательное купирование ранней ЖЭ с феноменом "R на T" осуществляли амиодароном во избежание возникновения ФЖ. Пароксизм устойчивой ЖТ купировали введением амиодарона, при неэффективности или нарушении гемодинамики проводили ЭИТ. При ЖТ типа "пируэт" также немедленно выполняли ЭИТ с коррекцией электролитов.

При диагностике АВ-блокады I степени и II степени Мобитц I в предоперационном периоде по возможности отменяли препараты, которые замедляют АВ-проведения (β -блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин). При диагностике в предоперационный период АВ-блокады II степени Мобитц II или III степени пациенту рекомендовали имплантировать электрокардиостимулятор (ЭКС) и проводили оперативное вмешательство после постановки ЭКС. Холиноблокатор атропин использовали для лечения брадикардии и полной АВ-блокады во время проведения КППТ. Пациентам, у которых впервые возникли АВ-блокада II степени Мобитц II или полная АВ-блокада, проводилась временная ЭКС. 15 (2,4%) пациентам, которым перед операцией был имплантирован ЭКС, данный аппарат заранее был переведен в режим асинхронной стимуляции с внедрением специального прибора-программатора или с отключенной функцией восприятия сигналов у пейсмекер-зависимых пациентов.

Выводы. Больным НСР возможно проведение лапароскопического оперативного вмешательства после проведения курса антиаритмического лечения и с учетом уровня риска их возникновения, где основную роль играет интраоперационное ВБД.

При проведении КППТ повышается риск развития синусовой брадикардии (до 26,5% случаев), все эпизоды во время инсуффляции CO₂. Частота возникновения ЖЭ в 2 раза больше, чем НЭ (31% и 15,2% соответственно), в 3,8% случаев возникают ранние ЖЭ (типа "R на T"). Повышается вероятность возникновения как неустойчивой (4,5%), так и устойчивой (2,6%) ЖТ, в том числе "пируэт"-тахикардии (2,9%). Повышается также риск возникновения эпизодов АВ-блокады II степени Мобитц II (1,6%) и эпизодов полной АВ-блокады (1,0%).

При выполнении лапароскопических операций с высоким риском возникновения НСР, чаще, чем у пациентов с низким и средним риском, возникают аритмии: потенциально злокачественные - ЖЭ, в том числе ранние ЖЭ типа "R на T", неустойчивая ЖТ, ФП, и злокачественные - стойкая ЖТ, в том числе полиморфная и "пируэт"-тахикардия, которые способны вызвать критические расстройства гемодинамики и трансформироваться в ФЖ или асистолию. У таких пациентов чаще регистрируются эпизоды АВ-блокады I степени, эпизоды АВ-блокады II степени Мобитц I, эпизоды АВ-блокады II степени Мобитц II, эпизоды полной АВ-блокады.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булашова О.В., Малков И.С., Малкова М.И., Игнатьева Н.М., Сердечно-сосудистые заболевания как факторы операционного риска в хирургии желчнокаменной болезни. Практическая медицина. 2010; 5(44): 102-105.
2. Васильченко Д.С., Десятерик В.И., Зверевич Т.И. Особливості забезпечення лапароскопічної холецистектомії у хворих підвищеного операційно-анестезіологічного ризику. Харківська хірургічна школа. 2015; 6: 138-140.
3. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Григорьев Е.В., и др. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. 54-89. Анестезиология и реаниматология. 2013; 6: 67-78.
4. Израиль J.W. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств. Российский кардиологический журнал. 2015; 8(124): 7-66.
5. Коханенко Н.Ю., Луговой А.Л., Данилов С.А., и др. Выбор лечебной тактики у больных острым холециститом с суб- и декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2016; 2: 29-37.
6. Мальцева Л.А., Красненко Н.В., Халимончик В.В., Шкапняк Р.А. Предикторы внезапной сердечной смерти при внесердечных оперативных вмешательствах. Общая реаниматология. 2007; 3(4): 114-118.
7. Саволюк С.І, Балацький Р.О., Зубаль В.І. Сучасні інноваційні технології в абдомінальній хірургії. Клін. анатомія та оперативна хірургія. 2017; 16(3): 57-60.
8. Уддин Л.Н., Габитова М.А., Соколова А.А., и др. Сравнительная оценка различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(3): 71-78.
9. American College of Cardiology, and American Heart Association. Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. Circulation. 2007; 116(17): e418-99.
10. Denas G., Gennaro N., Ferroni E., et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naive patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study. International journal of cardiology. 2017; 249: 198-203.
11. Duma A., Pal S., Helsten D., et al. High-fidelity analysis of perioperative QTc prolongation. Anesthesia & Analgesia. 2016; 122(2): 439-448.
12. Ekici Y., Bozbas H., Karakayali F. et al. Effect of different

intra-abdominal pressure levels on QT dispersion in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*. 2009; 23(11): 2543.

13. Gilbert-Kawai E, Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *British Journal of Hospital Medicine*. 2017; 78(6): 327-332.

14. Gutt C.N., Oniu T., Mehrabi A. et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. *Digestive surgery*. 2004; 21(2): 95-105.

15. Heintz K.M., Hollenberg S.M.. Perioperative cardiac issues: Postoperative arrhythmias. *The Surgical clinics of North America*. 2005; 85(6): 1103-14.

16. Hypolito O, Azevedo JL, Gama F, et al. Effects of elevated artificial pneumoperitoneum pressure on invasive blood pressure and levels of blood gases. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2014; 64(2): 98-104.

17. Kartal K., Uludag M. Can 4-port laparoscopic cholecystectomy remain the gold standard for gallbladder surgery. *Ann Ital Chir*. 2016; 87: 13-17.

18. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European heart journal*. 2014; 35(35): 2383-2431.

19. Lip G.Y., Laroche C., Popescu M.I., et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Ep Europace*. 2015; 17(12): 1777-1786.

20. Oti C, Mahendran M., Sabir N. Anaesthesia for laparoscopic surgery. *British Journal of Hospital Medicine*. 2016; 77(1): 24-28.

21. Sugrue M., Sahebally SM, Ansaloni L, Zielinski MD. Grading operative findings at laparoscopic cholecystectomy-a new scoring system. *World Journal of Emergency Surgery*. 2015; 10: 14.

22. Teixeira, J. P., Ribeiro, C., Pinho, A., Graca, L., Moreira, L. M., & Maia, J. C. (2014). Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis in the elderly. *Hepato-gastroenterology*, 61(129), 18-21.

23. Vorovs'kyi O.O. Intra-abdominal hypertension as a consequence of plasty in the abdominal wall defects, the methods of its determination and prophylaxis. *Klinichna khirurgiia*. 2013; 9: 36-38.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CARBOPNEUMOPERITONEUM AT LAPAROSCOPIC OPERATION UNDER CONDITIONS OF RHYTHM DISORDERS AND CONDUCTIVITY OF CARDIAC ACTIVITY

Vorovskiy O., Shushkovskaya Yu., Tedoradze V., Bazyak A.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The aim of the research – to study the effect of carbopneumoperitoneum on the possibility of laparoscopic surgery in patients with cardiac rhythm disorders and conduction disturbances.

We conducted analysis of 940 patients who underwent laparoscopic surgery. The patients were divided into two groups. The first group included 630 patients (67,0%) with cardiac arrhythmias; the second group included 310 (33,0%) patients with

heart rhythm disturbance that arose during carbopneumoperitoneum. In all patients of the first group in the preoperative period, heart rhythm disturbance was observed: sinus tachycardia - 30 (4,8%); sinus bradycardia - 50 (7,9%); paroxysmal tachycardia with a narrow QRS complex - 5 (0,8%); complete blockage of the right leg of the bunch Gis - 12 (1,9%); complete blockage of the left leg of the bunch Gis - 21 (3,3%), AV- blockade of the I degree - 23 (3,7%), the AV- blockade of the II degree Mobitz I - 12 (1,9%), AV- II degree blockade Mobitz II - 8 (1,3%), complete AV- blockade - 5 (0,8%), supraventricular extrasystole - 216 (34,3%), persistent atrial fibrillation - 103 (16,3%), paroxysms of atrial fibrillation - 41 (6,5%), a constant form of atrial flutter - 12 (1,9%), paroxysms of atrial flutter - 4 (0,6%), ventricular extrasystole - 70 (11,1%), episodes of unstable ventricular tachycardia - 10 (1,6%), episodes of sustained ventricular tachycardia - 8 (1,3%). All patients also observed an increase in the dispersion of the QT interval – 61,4±1,9 ms.

In the second group, during carbopneumoperitoneum, cardiac arrhythmias appeared during surgical interventions with various risks of its development: with a low risk of development (laparoscopic appendectomy) occurred in the form of episodes of sinus bradycardia (27,8%), ventricular extrasystole (27,8%), supraventricular extrasystole (16,7%), the variance of the interval was - QT 61,2±1,0 ms; with an median risk of developing heart rhythm disturbances (laparoscopic cholecystectomy, transabdominal preperitoneal laparoscopic cholecystectomy) - ventricular extrasystole (37,5%), episodes of sinus bradycardia (29,5%), supraventricular extrasystole (14,3%), QT dispersion 64,9±1,0 ms; with a high risk of developing heart rhythm disturbances (laparoscopic cholecystectomy of hernias of the diaphragm, laparoscopic operation on the colon, simultaneous laparoscopic surgery) - ventricular extrasystole (23,6%), episodes of sinus bradycardia (20,1%), supraventricular extrasystole (15,8%), dispersion QT interval – 72,3±1,3 ms.

When performing laparoscopic surgery with a high risk of heart rhythm disturbance, arrhythmias that are potentially malignant (supraventricular extrasystole, including early supraventricular extrasystole (type “R on T”), unstable VT, more often than in patients with low and medium risk AF), and malignant (persistent VT, including polymorphic and pirouette tachycardia), which can cause critical hemodynamic disorders and can transform into FS or asystole. Also, in such patients, episodes of AV blockade of I degree, episodes of AV blockade of II degree Mobitz I, episodes of AV blockade of II degree Mobitz II, episodes of complete AV block are more often recorded.

Patients possibly holding laparoscopic surgery after a course of antiarrhythmic treatment and taking into account the risk of cardiac arrhythmias, where intraoperative intra-abdominal pressure plays a major role.

Carbopneumoperitoneum increases the risk of sinus bradycardia (up to 26,5% of cases), all episodes during CO2 insufflation. The incidence of ventricular extrasystole was 2 times higher than that of supraventricular extrasystole (31,0% and 15,2% respectively). Including early ventricular extrasystoles (type “R on T”) - in 3,8% of cases. Increases the likelihood of occurrence of both unstable (4,5%) and stable (2,6%) ventricular tachycardia, including “pirouette” -tachycardia (2,9%). There is also an increased risk of episodes of second degree AV-blockade Mobitz II (1,6%) and episodes of complete AV-blockade (1,0%).

Keywords: carbopneumoperitoneum, cardiac arrhythmias, intra-abdominal pressure.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ НАЛОЖЕНИЯ КАРБОПНЕМОПЕРИТОНЕУМА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВДИМОСТИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Воровский О.О., Шушковская Ю.Ю., Тедорадзе В.О., Базяк А.Н.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Цель исследования - определить влияние карбопневмоперитонеума на возможность выполнения лапароскопических операций у больных с нарушением ритма и проводимости сердечной деятельности.

Результаты исследования изучены у 940 пациентов, которые были подвергнуты лапароскопическим операциям. Больные были разделены на две исследуемые группы: I группа - 630 (67,0%) пациентов с нарушением сердечного ритма, II группа - 310 (33,0%) пациентов с нарушением сердечного ритма, которое возникло во время карбопневмоперитонеума.

У всех больных I группы в предоперационном периоде наблюдали нарушения сердечного ритма, в частности: эпизоды синусовой тахикардии - 30 (4,8%), эпизоды синусовой брадикардии - 50 (7,9%), пароксизмальная тахикардия с узким комплексом QRS - 5 (0,8%), полная блокада правой ножки пучка Гиса - 12 (1,9%), полная блокада левой ножки пучка Гиса - 21 (3,3%), эпизоды AV-блокады I степени - 23 (3,7%), эпизоды AV-блокады II степени Мобитц I - 12 (1,9%), эпизоды AV-блокады II степени Мобитц II - 8 (1,3%), эпизоды полной AV-блокады - 5 (0,8%), наджелудочковая экстрасистолия - 216 (34,3%), постоянная форма фибрилляции предсердий - 103 (16,3%), пароксизмы фибрилляции предсердий - 41 (6,5%), постоянная форма трепетаний предсердий - 12 (1,9%), пароксизмы трепетаний предсердий - 4 (0,6%), желудочковая экстрасистолия - 70 (11,1%), эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии - 10 (1,6%), эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии - 8 (1,3%). У всех пациентов наблюдали увеличение дисперсии интервала QT - $61,4 \pm 1,9$ мс.

Во II группе при проведении карбопневмоперитонеума нарушения сердечного ритма появились при оперативных вмешательствах с различным риском их развития: с низким риском развития (лапароскопическая аппендектомия) отмечались в виде эпизодов синусовой брадикардии (27,8%), желудочковой экстрасистолии (27,8%), наджелудочковой экстрасистолии (16,7%), дисперсии интервала - QT $61,2 \pm 1,0$ мс; со средним риском развития нарушения сердечного ритма (лапароскопическая холецистэктомия, трансабдоминальная преперитонеальная эндовидеогерниопластика) - желудочковой экстрасистолии (37,5%), эпизодов синусовой брадикардии (29,5%), наджелудочковой экстрасистолии (14,3%), дисперсии интервала QT - $64,9 \pm 1,0$ мс; с высоким риском развития нарушения сердечного ритма (лапароскопическая герниопластика грыж диафрагмы, лапароскопическая операция на толстой кишке, симультанные лапароскопические операции) - желудочковой экстрасистолии (23,6%), эпизодов синусовой брадикардии (20,1%), наджелудочковой экстрасистолии (15,8%), дисперсии интервала QT - $72,3 \pm 1,3$ мс.

При выполнении лапароскопических операций с высо-

ким риском возникновения нарушения сердечного ритма чаще, чем у пациентов с низким и средним риском возникали аритмии - потенциально злокачественные (желудочковая экстрасистолия, в том числе ранняя, типа "R на T", неустойчивая желудочная тахикардия, фибрилляция предсердий), и злокачественные (стойкая желудочная тахикардия, в том числе полиморфная и "пируэт"- тахикардия, которые способны вызвать критические расстройства гемодинамики и трансформироваться в фибрилляцию желудочков или в астилию. У таких пациентов чаще регистрируются эпизоды AV-блокады I степени, эпизоды AV-блокады II степени Мобитц I, эпизоды AV-блокады II степени Мобитц II, эпизоды полной AV-блокады.

Большим возможно проведение лапароскопического оперативного вмешательства после проведения курса антиаритмического лечения и с учетом уровня риска возникновения нарушения сердечного ритма, где основную роль играет интраоперационное внутрибрюшное давление.

При проведении карбопневмоперитонеума повышается риск развития синусовой брадикардии (до 26,5% случаев), все эпизоды во время инфляции CO_2 . Частота возникновения желудочковой экстрасистолии в 2 раза больше, чем наджелудочковой экстрасистолии (31% и 15,2% соответственно). В 3,8% случаев возникают ранние желудочковые экстрасистолии типа "R на T". Повышается вероятность возникновения как неустойчивой (4,5%), так и устойчивой (2,6%) желудочковой тахикардии, в том числе "пируэт"- тахикардия (2,9%). Повышается также риск возникновения эпизодов AV-блокады II степени Мобитц II (1,6%) и эпизодов полной AV-блокады (1,0%).

რეზიუმე

კარბოქსი პერიტონეუმის ჩატარების თავისებურებები ლაპარასკოპიული ოპერაციების დროს გულის რიტმის და გამტარებლობის დარღვევის პირობებში

ო.ვოროვსკი, ი.შუშკოვსკაია, ვ.ტედორაძე, ა.ბაზიაკი

ვინიცის ნ.ი. პიროგოვის სახელობის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენს კარბოქსი პერიტონეუმის გაგვინის შესწავლა ლაპარასკოპიული ოპერაციების ჩატარების შესაძლებლობაზე ავადმყოფებში რომლებსაც დარღვეული აქვთ გულის მუშაობის რიტმი და გამტარებლობა

შესწავლილია 940 პაციენტის კვლევის მონაცემები, რომლებსაც ჩატარდა ლაპარასკოპიული ოპერაციები. პაციენტები დაყოფილი იყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფში - 630 (67%) პაციენტი ოპერაციამდე დაფიქსირებული გულის რიტმის დარღვევით, II ჯგუფი - 310 (33%) პაციენტი, რომელთაც გულის რიტმის დარღვევა განუვითარდათ კარბოქსი პერიტონეუმის ფონზე.

პირველი ჯგუფის პაციენტებს ოპერაციამდე დიაგნოსტირებული ქონდათ გულის რიტმის დარღვევის სხვადასხვა ფორმა, კერძოდ: სინუსური ტაქიკარდიის ეპიზოდები 30 (4,8%) პაციენტს, სინუსური ბრადიკარდიის ეპიზოდები 50 (7,9%) პაციენტს, ვიწრო QRS კომპლექსოვანი პაროქსიზმული ტაქიკარდია 5(0,8%) პაციენტს, ჰისის კონის მარჯვენა ფეხის სრული ბლოკადა 12 (1,9%) პაციენტს, ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადა 21 (3,3%) პაციენტს, I ხარისხ-

ის AV ბლოკადა 23 (3,7%) შემთხვევა, II ხარისხის მობიტც I ტიპის AV ბლოკადა 12 (1,9%) პაციენტი, II ხარისხის მობიტც II ტიპის AV ბლოკადით 8 (1,3%) პაციენტი, სრული AV ბლოკადის ეპიზოდით 5 (0,8%) პაციენტი, პარკუჭზედა ექსტრასისტოლით 216 (34,3%) პაციენტი, წინაგულელების ფიბრილაციის მუდმივი ფორმით 103 (16,3%) პაციენტი, წინაგულელების ფიბრილაციის პაროქსიზმით - 41 (6,5%) შემთხვევა, წინაგულელების თრთოლვის მუდმივი ფორმით - 12 (1,9%) პაციენტი, წინაგულელების თრთოლვის პაროქსიზმით - 4 (0,6%), პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლით - 70 (11,1%) პაციენტი, პარკუჭთა მდგრადი ტაქიკარდიის ეპიზოდებით - 10 (1,6%) პაციენტი, პარკუჭთა არამდგრადი ტაქიკარდიის ეპიზოდებით - 8 (1,3%) პაციენტი. ამ ჯგუფში QT ინტერვალის დისპრესიის არეალი იყო - $61,4 \pm 1,9$ მ/წ.

მეორე ჯგუფის პაციენტებში გულის რიტმის და გამტარებლობის დარღვევები სხვადასხვა რისკ ფაქტორებში შემდეგნაირად გადანაწილდა: გართულებების დაბალი რისკით (ლაპარასკოპიული აპენდექტომია) პაციენტებს აღენიშნათ სინუსური ბრადიკარდია (27,8%), პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია (27,8%), პარკუჭზედა ექსტრასისტოლია (16,7%), QT ინტერვალის დისპრესიამ ამ ჯგუფში შეადგინა $61,2 \pm 1,0$ მ/წ; გართულებების საშუალო რისკის მქონე (ლაპარასკოპიული ქოლცისტექტომია, ტრანსაბდომინალური პრეპერიტონეული ჰერნიოპლასტიკა) პაციენტებს აღენიშნათ: პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია - 37,5%-ს, სინუსური ბრადიკარდიის ეპიზოდები - 29,5%-ს, პარკუჭზედა ექსტრასისტოლია - 14,3%-ს. QT ინტერვალის დისპრესია - $64,9 \pm 1,0$ მ/წ; გართულებების მაღალი რისკით (დიაფრაგმის თიაქრის ლაპარასკოპიული პლასტიკა, ლაპარასკოპიული ჰემიკოლექტომია, სიმულტანური ლაპარასკოპიული ოპერაციაში) პაციენ-

ტებში აღინიშნა: პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია - 23,6%-ს, სინუსური ბრადიკარდია - 20,1%-ს, პარკუჭზედა ექსტრასისტოლია - 15,8%-ს, QT ინტერვალის დისპრესია - $72,3 \pm 1,3$ მ/წ.

გულის რიტმის და გამტარებლობის დარღვევის მაღალი რისკით პაციენტებში, საშუალო და დაბალი რისკის პაციენტებისგან განსხვავებით, ლაპარასკოპიული ოპერაციების დროს ვითარდება პოტენციურად ავთვისებიანი არითმიები: პარკუჭზედა ექსტრასისტოლია, მათ შორის ადრეული პარკუჭზედა ექსტრასისტოლია R და T ტიპის, წინაგულელების ფიბრილაცია, ასევე ავთვისებიანი არითმიები: მდგრადი პარკუჭოვანი ტაქიკარდია, მათ შორის პოლიმორფული „პირუეტის“ ტიპის ტაქიკარდია, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიონ ჰემოდინამიკის კრიტიკული ცვლილებები და ტრანსფორმირდეს პარკუჭთა ფიბრილაციაში ან ასისტოლიაში. ასეთ პაციენტებს ხშირად უფიქსირდებოდა I ხარისხის AV ბლოკადა, II ხარისხის მობიტც I ტიპის AV ბლოკადა, II ხარისხის მობიტც II ტიპის AV ბლოკადა, სრული AV ბლოკადის ეპიზოდები.

პაციენტებში გულის რიტმის და გამტარებლობის დარღვევით ლაპარასკოპიული ოპერაციების წარმოება შესაძლებელია ადეკვატური ანტიარითმიული მეურნეობის კურსის გავლის შემდეგ.

კარბოქსიპერიტონეუმის დროს მატულობს სინუსური ბრადიკარდიის (26,5%) შემთხვევები. პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლიის (31,0%) რისკი 2-ჯერ მეტია პარკუჭზედა (15,2%) ექსტრასისტოლიის ალბათობაზე. მათ შორის ვითარდება ადრეული პარკუჭთა ექსტრასისტოლია (R და T ტიპის) - 3,8%, იზრდება „მდგრადი“ (2,6%) და „არამდგრადი“ (4,5%), მათ შორის „პირუეტის“ ტიპის ტაქიკარდია (2,9%), ასევე იზრდება AV ბლოკადების განვითარების რისკი (1,0%).

RESULTS OF BRAIN INJURY PRIMARY SURGICAL TREATMENT IN A COMPLEX CARE FOR PATIENTS WITH COMBAT-RELATED PENETRATING CRANIOCEREBRAL GUNSHOT WOUND AT A SPECIALIZED MEDICAL FACILITY

^{1,2}Pilipenko G., ^{1,2}Sirko A., ¹Dzyak L., ¹Mizyakina E.

¹State Establishment, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine;

²Public Institution, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dniprop, Ukraine

In surgical treatment of penetrating combat-related craniocerebral gunshot wounds (PCGW), one of the most complex and multifaceted approaches is direct surgical treatment of a brain injury (brain debridement, BD).

On the one hand, the task is to treat intracranial hypertension (ICH) and perform wound debridement, and on the other hand, to preserve vital brain tissue to the maximum extent and have a minimal neurological deficit. To achieve an optimal BD result, a differentiated approach is needed, which takes into account the severity of brain matter damage, functional significance of an injured zone, severity of patient's condition, and presence/severity of ICH.

High degree of intracranial purulent complications and high mortality of head injury patients during WWI, WWII, and the Korean campaign resulted in a change of surgical technique. Indeed, the choice of an aggressive BD technique with tight closure of the cranial dura mater (CDM) resulted in the decrease of meningitis occurrence to 0.63% and mortality to 14.5% during the Vietnam War [1]. At the same time, post-traumatic epilepsy (PTE) occurrence in these patients reaches 45–53% [2].

Aggressive BD means the earliest fullest surgery after being injured, including thorough and sufficiently radical removal of devitalized brain tissues, foreign bodies (bone and metal fragments).

The advent of a computed tomography scanner, wide range of antibiotics, and poor neurological outcomes when using aggressive BD resulted in a less aggressive approach in subsequent military campaigns (Iran-Iraq and Israel-Lebanon wars).

Non-aggressive BD quite often means surface treatment of a gunshot craniocerebral injury (sometimes only skin/bone) with minimal intervention in the brain matter (bone fragments, metal foreign bodies and brain detritus are retained). The argument in favor of this approach is a minimal brain tissue injury and, as a result, minimal neurological deficit and low PTE rate (0%, Amirjamshidi et al [3], 22% - Brandvold et al [4]). The use of strong antibiotics allowed reducing occurrence of purulent-septic complications (PSC) to 5–11% [3,4].

During modern military campaigns (Operation Iraqi Freedom, the Afghan campaign), the need for long-distant long-term transportation of American military personnel to the United States caused the development of a compromise approach, combining the possibility of ICH treatment and minimally aggressive BD. Extensive decompressive craniectomy (DC) with minimal BD and tight CDM plastic surgery is recommended [5] when there is a risk of intracranial pressure (ICP) increase during long-term transportation of patients to a specialized, well-equipped neurosurgical center (from the third echelon), which shall be followed by BD (final surgery), if necessary. This approach delivered excellent results in terms of neurological outcomes and PSC [5, 6].

But with the possibility of quick air evacuation of injured persons and proximity of a specialty multidisciplinary center with an equipped neurosurgical in-patient department, there is no point in performing preventive DC and consequent patient transportation. Our approach is to perform a thorough surgery with a balanced BD which, on the one hand, is aimed at maximal removal of bone fragments, detritus, and available metal foreign bodies, and on the other hand, includes the most careful, sparing attitude to brain tissue and subsequent treatment in a specialty neurosurgical profile intensive care unit with extensive experience in treating neurosurgical patients.

The aim of the study is to validate the chosen “balanced” BD approach in surgical treatment of PCGW patients, depending on the extent, severity, and nature of brain matter damage and the chosen BD technique, accordingly, and evaluate the immediate and long-term treatment results.

Material and methods. This study has been approved by the board of the Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Hospital (MDRH). The study included penetrating combat-related craniocerebral gunshot wound (PCGW) patients who were admitted to the MDRH from May 25, 2014 to December 31, 2017 inclusive. An informed consent form for participating in the study was signed at admission. If a patient had impaired consciousness during hospitalization, their consent to participate in the study was signed by their next of kin. In these cases, an additional consent form was signed by a patient immediately when they become fully conscious and able to perform deliberate actions. All injuries were sustained during a local armed conflict in Eastern Ukraine.

The criteria for inclusion in the study were: Glasgow Coma Scale (GCS) score at admission of 4 or above, need for primary surgery or reoperation with BD (removal of detritus, intracerebral hematoma). The exclusion criteria were: previously performed surgery in a military hospital that does not require reoperation, patient’s extremely severe condition (grade III coma (GCS score 3) with impaired vital functions).

At admission, all injured persons were examined by resuscitation anesthesiologists, neurosurgeons, surgeons, and trau-

matologists. If necessary, related specialists were involved. Assessment of consciousness level as per GCS and severity of condition given damage to various body parts as per the Injury Severity Score (ISS), neurologic examination, brain multislice helical computed tomography (brain HCT) with subsequent analysis in three planes, and 3D reconstruction were performed. According to original brain HCT data, nature of brain matter damage, location and characteristics of intracranial hematomas; nature of a wound (bullet/shrapnel) and wound tract (blunt, perforating, ricocheting, gutter); location, number, and nature of injuring projectiles were determined.

Depth of metal fragments was measured from the CDM at the (supposed) entrance wound entrance wound to a fragment. A section along the fragment path was measured. Deep-seated fragments (at a depth of more than 7 cm in the direction of a midline) and distant fragments (despite the large length of a wound tract, a fragment is located near the CDM; this is typical of diametrical, diagonal and segmental wounds) were conventionally identified.

Cerebral angiography (CAG) was performed when large arterial trunks and dural venous sinuses (DVS) were suspected to be injured.

When planning surgery, the following was taken into account according to brain HCT data:

- presence of brain matter damages (contusion/crushing foci, intracerebral hematomas in dominant or non-dominant hemisphere);
- involvement of eloquent area (EA) (motor cortex, language zones);
- depth of location, size, and number of bone fragments, metal foreign bodies;
- injuring projectiles path in skull cavity, presence of a ricochet in skull cavity;
- nature of a wound tract (its three-dimensional orientation); its length, width, and orientation relative to midline cerebral structures, main arteries, and DVS;
- severity of lateral/axial dislocation, state of cerebrospinal fluid cisterns.

All obtained data was registered in a patient’s case record. Based on the severity of patient’s condition and brain HCT data, a decision was made on the need for urgent surgery or intensive care measures in the first place until the condition became stable with subsequent surgery. The surgery included: treatment of entrance/exit wounds, craniotomy/craniectomy/decompressive craniectomy if medically indicated, BD, installation of a cerebral wounds/subdural space inflow and outflow drainage system, tight CDM closure using autogenous tissues (periosteum, fascia lata), wound closure, plastic closure of a skin defect.

The purposes of BD were: ICH treatment (removal of a mass focus: intracerebral hematoma, cerebral detritus, brain contusion focus), brain wound debridement (removal of bone fragments, foreign bodies, detritus). We used a Frazier vacuum-controlled suction cannula as modified by J. Hernesniemy [7] for BD. It is a bent stainless steel tube with a diameter of 8 Fr with a metal platform (handle) with three holes at a base. Placing a finger over cannula holes allowed a surgeon to regulate the degree of suction at a tip of a cannula. Non-stick bayonet bipolar forceps and a diathermal coagulation device with 20 units current according to Malis were used for hemostasis. Aspiration and coagulation were accompanied by abundant irrigation of a surgical area with saline solution heated to 37 °C. When treating a wound tract or large area with crushed brain tissue and contusion foci which caused mass effect, aspiration of brain detritus and spar-

ing removal of partially vitalized brain tissue (perifocal area), which has increased bleeding and hyperemia, were performed. In eloquent areas (e.g. motor area), BD was limited to aspiration of cerebral detritus and, if necessary, punctual coagulation of a bleeding artery using a low-power current (15 Malis units).

In a non-dominant hemisphere, BD was performed more aggressively (devitalized tissues were removed more radically, a larger volume of the perifocal zone was removed), but in compliance with physiological permissiveness principle.

During the BD, bone fragments and superficial metal foreign bodies were removed as radically as possible. Deep-seated or remotely located metal foreign bodies were not removed (except in cases of mass focus formation at foreign body location, e.g. in case of diametric wounds). In some cases of increased capillary brain parenchyma bleeding after the BD, an oxidized cellulose surgical gauze was used for hemostasis. After hemostasis management, an inflow and outflow drainage system was installed in the subdural space, particularly for debridement purposes. One perforated silicone tube with a diameter of 3 mm (inflow) was installed in a cavity formed in the brain matter and the wound tract and the second (outflow) tube subdurally in frontal direction or more proximally than the inflow tube in the wound tract; the tubes were taken out through the skin and counterincisions at least 3–5 cm away from a skin incision. Tight CDM closure (using autoperiosteum, temporal fascia, or fascia lata), bone flap placement and tight wound closure were then performed. In cases with low initial GCS score, presence of large areas with crushed brain matter and edema with compressed cisterns, lateral/axial dislocation, BD was preceded by DC: lateral (frontotemporoparietal) or bifrontal/bifrontotemporal.

After the surgery, patients stayed in an intensive care unit. Laboratory parameters were checked several times a day. Follow-up brain HCT was performed within 12 hours after the surgery. Additional brain HCTs were performed in each individual case, if necessary.

Glasgow Outcome Scale (GOS) score and PTE presence were assessed at discharge, in 6 and 12 months in two ways: 1) through regular in-clinic examinations (n=16 (patients who underwent skull defect plastic surgery in our hospital)), 2) through structured telephone interviews with patients or their relatives according to the guidelines (n=54) [8].

For statistical processing of obtained results, we used a dichotomous breakdown of Glasgow Outcome Scale (GOS) scores, categorizing them into two groups: good outcome (GOS score 4–5) and adverse outcome (GOS score 1–3). GOS correlation with various quantitative indicators was calculated using the Spearman's rank correlation coefficient.

GOS and PTE dependence on various clinical and demographic factors was studied using the Chi-squared/Fischer's test.

All calculations were performed using Statistica for Windows, version 10 (StatSoft® Inc., USA, license No. AXXR-505C705306FAN12).

Results and discussion. The study included 81 male injured patients. Patient age varied from 18 to 56, in average (34.8±9.4). GCS score at admission ranged from 4 to 15, in average (10±3). Blunt (n=51, 62.9%) and ricocheting (n=17, 21.0%) injuries were predominant. Detailed demographic and key clinical characteristics are given in Table 1.

Initially, 61 (75.3%) patients were operated in our hospital. 20 (24.7%) of patients were operated repeatedly after a surgery performed in level 1 hospital (without brain HCT according to clinical and craniography data).

Time of patients delivery to our hospital after the injury was 19.0±22 (4–163) hours for previously operated patients, and 16.9±23 (3–158) hours for all (n=81) patients. For patients previously operated in a level 1 hospital, the surgery was performed within 1–2 hours (information on 13 injured patients is available) after the injury. Injury-to-surgery time in our hospital was 23.3±25 (4–163) hours. In most cases (n=65), injured persons were delivered to our hospital by air transport (helicopter), less often (n=16) by specialty vehicles.

Table 1. Key demographic and clinical characteristics

Characteristic	(min-max) / m± SD
Age, years (min–max)	18–56
Average age, years	34.8±9.4
GCS score at admission, (min–max)	4–15
Average GCS score at admission,	10±3
ISS at admission, (min–max)	16–57
Average ISS score at admission	28±35
Craniocerebral injury characteristics	n (%)
Bullet	12 (15.5)
Shrapnel	69 (84.5)
Isolated CW (craniocerebral wound)	44 (54.4)
Concomitant CW	33 (40.7)
Combined CW	4 (4.9)
Blunt	51 (62.9)
Perforating	11 (13.6)
Ricocheting	17 (21.0)
Tangential	2 (2.5)
Total	81 (100)

*The table shows absolute values (N), arithmetic mean (m) ± mean square deviation (SD), value range is represented in brackets with a hyphen (min-max) and relative value in brackets as a percentage (%)

Table 2. Scope of surgery

Surgery stage	N	%
Resection trepanation	47	55.9
Osteoplastic trepanation	19	22.6
Decompressive craniectomy	16	19.0
Bone fragments removal from the brain	78	92.8
Metal foreign bodies removal from the brain	32	38.1
Brain detritus removal	80	95.2
Intracerebral hematoma removal	56	66.7
Skull base plastic surgery	27	32.1
Inflow and outflow drainage	52	61.9

Reasons for reoperations were often non-radical removal of intracranial hematomas or brain detritus, presence of bone fragments in the brain matter, which were not removed during primary surgery, and unperformed plastic surgery of skull base in case of its defect.

Resection skull trepanation (n=47, 55.9%) was performed most frequently. DC was performed in 19% (n=13) of the entire group of examined injured patients and in every third (n=9.31%) patient with low GCS score at admission (4–8).

Bone fragments (n=78, 92.8%) and brain detritus (n=80, 95.2%) were removed intraoperatively in the majority of patients. In most of the patients, the surgery ended with inflow and outflow brain injury drainage (n=52, 61.9%). Detailed characteristics of performed surgery are given in Table 2.

All metal foreign bodies were removed intraoperatively in 33 cases. In 22 (43.1%) patients, metal foreign bodies remained after the surgery. Among them, 14 were deep-seated, in 3 cases they were multiple, in 3 cases they were located at large distance from entrance wound (long wound tract with fragment located not far from the CDM) and in 2 cases they were small.

Average metal fragments depth relative to the CDM was 72.2±46.4 (3–150) mm, while the retained fragments depth was 89.9±31.2 (30–145) mm. Breakdown of metal fragments depth relative to the CDM is given in Fig. 1.

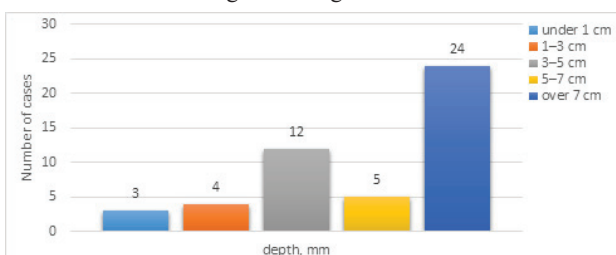


Fig. 1. Breakdown of clinical studies based on the metal fragments depth relative to convexital CDM (n=48)

note: Among 51 patients with blunt injuries, in 2 cases a metal foreign body was in the orbit, in 1 in a bone (diploe), i.e. 3 cases were not included in the diagram.

Bone fragments were removed from the brain matter in 71 patients. After the surgery, bone fragments remained in the brain in 9 cases, requiring reoperation in 5 patients. In 4 cases, repeated surgeries to remove bone fragments were not performed (in 3 cases they were multiple small fragments, in 1 case they were deep-seated near the middle cerebral artery). Average bone fragments depth was 54.5±31.2 (30–100) mm. Breakdown of bone fragments depending on their depth is given in Fig. 2.

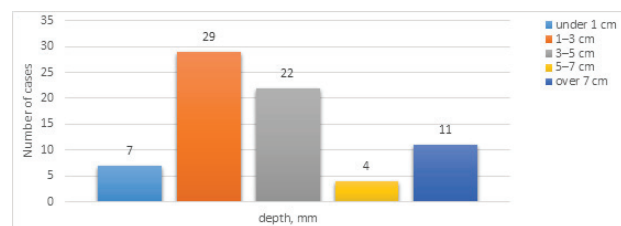


Fig. 2. Breakdown of clinical studies based on bone fragments depth relative to the CDM (n=72)

Intracranial purulent complications were present in 14.8% (n=12), meningitis occurred more often (n=11, 13.6%). Mortality rate was 13.6% (n=11). 5 of the dead patients had meningitis and the rest (n=6) had multiple organ dysfunction syndrome (MODS).

The majority of patients (n=57, 70.4%) showed good recovery (GOS score 4–5).

Complications and outcomes are given in Table 3.

At discharge, focal neurological deficits (extremities paresis, speech disorders) were found in 22 (27.7%), isolated motor disorders in 14 (20%), speech disorders in 3 (3.7%), and a combination of speech disorders and extremities paresis in 4 (5.7%) patients. Post-traumatic epilepsy (PTE) (throughout the follow-up period) developed in 15 (21.4%) cases, combination of PTE, extremities paresis, and speech disorders were diagnosed in three patients (3.7%). Within a year, stable deficit persisted in 18 (22.2%, extremities paresis) patients, including four patients who had persistent speech disorders.

A direct moderately strong correlation between initial GCS and GOS (4–5) scores in all measurement periods ($r=0.4-0.5$, $p<0.05$) and an inverse moderately strong correlation between initial GCS and GOS (1–3) scores in all measurement periods ($r=-0.4-0.5$, $p<0.05$) were found. Outcome (GOS) was associated with initial GCS ($p<0.01$). Adverse outcome (GOS score 1–3) was associated with axial dislocation ($p=0.015$), diametric wound ($p<0.001$), and purulent-septic complications ($p<0.05$). No GOS association with other independent variables was found ($p>0.05$). Intracranial purulent complication are statistically significantly associated with duration of subdural space inflow and outflow drainage over 4 days ($p<0.05$), bone fragments left in the brain matter ($p=0.008$), and ventricular hemorrhage on HCT ($p=0.016$). No association PSC with wound liquorhea at admission ($p>0.05$) or metal fragments in the brain matter ($p>0.05$) was found.

PTE was statistically significantly association with bone fragments left in the brain matter ($p<0.05$).

Table 3. Complications and GOS score in acute CW period

Complication	GOS 1 (n=11)	GOS 3 (n=13)	GOS 4-5 (n=57)	Overall occurrence
Meningitis	5	4	2	11 (13.6%)
Ventriculitis	1	3	-	4 (4.9%)
Empyema	1	1	-	2 (2.5)
Hydrocephalus	1	2	-	3 (3.7%)
Nasal liquorrhea	-	1	-	1 (1.2%)
Cerebrospinal fluid otorrhea	-	-	1	1 (1.2%)
Brain abscess	-	1	-	1 (1.2%)
Wound liquorrhea	-	-	2	2 (2.5)
MODS	6	-	-	6 (7.4%)

Estimated odds ratio showed that favorable outcome with GCS score 8+ occurred 5.1 times more often than when GCS score was 7 or less (OR =5.1 (95% CI 1.8-14.2)) and the probability of PSC and PTE development with retained bone fragments was 6.4 and 7 times higher, respectively, than in patients without bone fragments in the brain matter (OR = 6.4; 95% CI; 1.4-28.8 and OR =7; 95% CI; 1.2-40.8, respectively).

In the presented study group, more than third of patients (n=29, 35.8%) were comatose with GCS of 8 or less. Among 18 patients with lateral dislocation on HCT, 13 (16%) had midline shift over 5 mm. 14 (17.3%) patients had signs of axial dislocation on HCT. The most severe brain injuries in terms of extent and severity (diametrical and diagonal wounds) were diagnosed in 24 (29.6%) patients.

In the vast majority of patients (n=58, 71.6%), bone fragments depth was under 5 cm. Deep-seated (more than 7 cm) bone fragments are typical of high-velocity projectiles and bone fragments are often small. In most cases, bone fragments are either surrounded by or located in close proximity to a crushed brain area and they are removed during BD. We tried to remove bone fragments as radically as possible, only limiting ourselves in cases of deep-seated fragments (or located near large arterial trunks), when searching for a bone fragment can be very traumatic or risky (damage to arterial trunk). The same tactic was used when dealing with relatively small deep-seated bone fragments.

In half (n=24) of cases with metal fragments in the brain matter, they were located at a depth of more than 7 cm, which significantly limits the possibility of their safe, low-traumatic removal. Only fragments accessible from a surgical exposure zone were removed and, in general, the removal of metal fragments was not set as an objective.

According to literature data, bacteriological studies of bone fragments taken from a brain wound indicate high (45–83%, [9, 10]) level of contamination of bone fragments (retained bones and bone fragments), which, undoubtedly, is a strong argument in favor of using aggressive BD for their removal. Presence of metallic foreign bodies does not cause increased risks of PSC [9, 11, 12, 13] and there is no unambiguous data on their impact on PTE [1, 12, 13], which justifies the tactics of minimal activity for their removal. In our study group, most metal fragments were deep-seated (n=24), while bone fragments were more superficial, which explains high percentage of removed bone fragments.

In our series, 7 reoperations were performed (8.6%), including 5 removals of retained bone fragments, 1 drainage of lateral ventricle and 1 removal of intracerebral hematoma. Frequency of reoperations is comparable to that presented in the literature [3].

The modern approach to surgical treatment of head injury patients, currently used in the United States, is described in detail in the literature [2]. It is based on the “damage control” approach and avoiding extensive, “comprehensive” surgery in level 2–3 hospital settings. This approach has proven its value with excellent treatment results [2], decrease of mortality. The main factor that prompted the adoption of such approach is a huge distance of a theater of military operations from specialty centers and unsatisfactory treatment results when trying to perform extensive surgery in a field hospital.

Proximity to a multipurpose hospital with neurosurgical department is a distinctive feature of many local conflicts of recent decades (Israel-Palestine, Iran-Iraq wars, Eastern Ukraine), which enables fast injured persons delivery to a hospital and initial comprehensive surgery.

The basic principles of craniocerebral wound surgical treatment are: management of intracranial pressure (by removing mass foci and/or using decompressive craniectomy), removal of foreign bodies, ensuring final stop of bleeding and sealing of intracranial contents. For the last decade it has been reported that early DC is highly effective in treatment of severe traumatic brain injuries, including penetrating combat-related wounds [5, 6, 20, 21, 22]. The reasonability of using DC frequently is also discussed [23, 24]. In our series of studies, DC was performed frequently (19%, n=13) but mainly in patients with low GCS score (4–8) at admission (n=9.31%).

Extent and technique of brain surgery stage remains debatable. It should be noted that the BD technique includes specific experience-dependent tactile sensations and is directly related to the experience of a particular surgeon in craniocerebral injury surgery. The proposed techniques [3, 13, 14] of sparing BD using a saline solution stream are of limited use, especially when a large area of crushed brain matter with foreign bodies is hidden under a small area of brain cortex damaged by a wounding projectile. In such situation, active wound treatment using coagulation forceps and aspirator is often necessary. We consider it necessary to remove the perifocal zone, which contains a large number of endogenous damaging substances that contribute to hemorrhagic progression of damaged brain matter. Undoubtedly, this BD technique is not applicable for brain eloquent areas and is significantly limited in dominant hemisphere.

The purpose of inflow and outflow drainage is to remove small fragments of devitalized brain tissue, which are formed in the process of brain injury sanogenesis and are a potential substrate for infectious agents and a source of neurotoxic substances. But the duration of drainage over 4 days showed clear association with meningitis development, which requires using this technique more carefully.

In our study, we had relatively good rate of favorable outcomes (70.4%), which is comparable with literature data [2,4,14,15]. The identified factors that influence the outcome (initial GCS score, intracranial purulent complications, and diametric wound) are consistent with regularities identified by other authors [6,14,16]. When analyzing causes of mortality in our series, 5 (45.5%) patients had purulent-septic complications while the rest (n=6) had multi-organ dysfunction. According to literature data, mortality rate in combat-related CW is 6–49 [6,7,16,25] and statistical association between adverse outcome and initial low GCS score [2–4,6,14,16, 25], which is also confirmed in our study, was found in all studies.

Rate of purulent-septic complications according to the authors [2, 3, 11–14, 19] was 2–23% and most often association with wound liquorrhea.

PTE rate in penetrating combat-related CWs is considered to be quite high. In Vietnam war veterans, PTE rate reached 53% [17], in Iran-Iraq wars veterans 32% [18].

According to literature data, PTE is mostly associated with the volume of lost brain matter (on HCT), presence of focal neurological deficit (hemiparesis, speech disorders, visual cortical disorders) — the more prominent the deficit is the more likely the PTE is [1, 5, 18]. It should be noted that some researchers did not find association between PTE and presence of metallic foreign bodies [1] in the brain matter, while others did the opposite [14]. According to experimental data, copper foreign bodies cause PTE more often (copper components are often found in modern weapon projectiles) [16].

In our series, we had fairly low PTE rate (21.4%), which may be related to BD surgery but was clearly associated with retained bone fragments.

Advocates of minimal surgical activity in BD show minimal neurological deficit and low level in their papers, while antibiotics allowed reducing PSC rate to 5–11% [3, 4]. However, note that in almost 62% of studies [4], repeated wound treatment was performed due to wound liquorrhea.

It should also be noted that advocates of non-aggressive debridement only included in their studies patients with GCS score 8+. [4]. It is obvious that such approach is unacceptable for patients with more severe brain damages (low GCS score is often a sign of ICH and it is not possible to treat it minimally invasively).

Thus, our proposed CW patients treatment tactics and BD technique have proved their efficiency (low rate of PSC and PTE, good functional outcomes) and can be recommended for use. The main conditions for successful application of this approach are fast and timely patients delivery to medical facilities, earliest possible resuscitation, availability of around-the-clock HCT scanner, and trained neurosurgeons.

Conclusion. A fairly low DC rate in our series of studies and high GOS score of 4–5 indicate the comprehensive extent and efficiency of our surgery performed for ICP correction and low PSC rates testify to sufficient therapeutic effect of BD. Neurological deficit in most patients was associated with primary brain damage, particularly in eloquent areas.

Thus, the factors that determine the choice of BD technique are:

1. Consciousness impairment level as per GCS (as an ICH criterion). In patients with low GCS scores, surgery shall be limited to the removal of intracranial hematomas and no brain tissue manipulation should be performed.

2. Severity of brain matter injury, presence of mass foci.

3. Equipped operating room, neurosurgical profile intensive care unit (possibility of thorough long-term postoperative intensive treatment).

REFERENCES

1. Hammon WM. Analysis of 2187 consecutive penetrating wounds of the brain from Vietnam. *J Neurosurg.* 1971;34(2 Pt 1):127–131. doi:10.3171/jns.1971.34.2part1.0127
2. Raymont, V., Salazar, A. M., Lipsky, R., Goldman, D., Tassick, G., & Grafman, J. (2010). Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat-related brain injury. *Neurology,* 75(3), 224–229. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e8e6d0
3. Amirjamshidi A, Abbassioun K, Rahmat H. Minimal debridement or simple wound closure as the only surgical treatment in war victims with low-velocity penetrating head injuries. Indications and management protocol based upon more than 8 years follow-up of 99 cases from Iran-Iraq conflict. *Surg Neurol.* 2003;60(2):105–111. doi:10.1016/s0090-3019(03)00358-6
4. Brandvold B, Levi L, Feinsod M, George ED. Penetrating craniocerebral injuries in the Israeli involvement in the Lebanese conflict, 1982-1985. Analysis of a less aggressive surgical approach. *J Neurosurg.* 1990;72(1):15–21. doi:10.3171/jns.1990.72.1.0015
5. Bell RS, Mossop CM, Dirks MS, Stephens FL, Mulligan L, Ecker R, Neal CJ, Kumar A, Tigno T, Armonda RA. Early decompressive craniectomy for severe penetrating and closed head injury during wartime. *Neurosurgical focus.* 2010;28(5):E1.
6. Larkin MB, Graves EKM, Boulter JH, et al. Two-year mortality and functional outcomes in combat-related penetrating brain injury: battlefield through rehabilitation. *Neurosurg Focus.* 2018;45(6):E4. doi:10.3171/2018.9.FOCUS18359
7. Hernesniemi J, Niemelä M, Dashti R, et al. Principles of microneurosurgery for safe and fast surgery. *Surg Technol Int.* 2006;15:305–310. PMID: 17029189
8. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma.* 1998;15(8):573–585. doi:10.1089/neu.1998.15.573
9. Carey ME, Young H, Mathis JL, Forsythe J. A bacteriological study of craniocerebral missile wounds from Vietnam. *J Neurosurg.* 1971;34(2 Pt 1):145–154. doi:10.3171/jns.1971.34.2part1.0145
10. Ascroft PB, Pulvertaft RJV. The bacteriology of head wounds. *Brit J Surg, War Surg Suppl* 1947;1:183–6. PMID: 18918462
11. Tunthanathip T, Udomwitthayaphiban S. Development and Validation of a Nomogram for Predicting the Mortality after Penetrating Traumatic Brain Injury. *Bull Emerg Trauma.* 2019;7(4):347–354. doi:10.29252/beat-070402
12. Aarabi B, Taghipour M, Alibaii E, Kamgarpour A. Central nervous system infections after military missile head wounds. *Neurosurgery.* 1998;42(3):500–509.
13. Rahimi-Movaghar V, Jazayeri SB, Alimi M, Abbassioun K, Amirjamshidi A. Lessons learned from war: a comprehensive review of the published experiences of the Iranian neurosurgeons during the Iraq-Iran conflict and review of the related literature. *World Neurosurg.* 2013;79(2):346–358. doi:10.1016/j.wneu.2012.08.004
14. Eftekhari B, Sahraian MA, Nouralishahi B, Khaji A, Vahabi Z, Ghodsi M, Araghizadeh H, Soroush MR, Esmacili SK, Masoumi M. Prognostic factors in the persistence of posttraumatic epilepsy after penetrating head injuries sustained in war. *J Neurosurg.* 2009 Feb;110(2):319-26. doi: 10.3171/2008.4.17519.
15. Aarabi B. Surgical outcome in 435 patients who sustained missile head wounds during the Iran-Iraq War. *Neurosurgery* 27:692-695; discussion 695, 1990 PMID: 2259397
16. Kendirli MT, Rose DT, Bertram EH. A model of posttraumatic epilepsy after penetrating brain injuries: effect of lesion

size and metal fragments. *Epilepsia*. 2014;55(12):1969–1977. doi:10.1111/epi.12854

17. Weiss GH, Salazar AM, Vance SC, Grafman JH, Jabbari B. Predicting posttraumatic epilepsy in penetrating head injury. *Arch Neurol*. 1986;43(8):771–773. doi:10.1001/archneur.1986.00520080019013.

18. Aarabi B, Taghipour M, Haghnegahdar A, Farokhi M, Moble L. Prognostic factors in the occurrence of posttraumatic epilepsy after penetrating head injury suffered during military service. *Neurosurg Focus*. 2000;8(1):e1. Published 2000 Jan 15. doi:10.3171/foc.2000.8.1.155

19. Sirko A, Yovenko I, Zhyliuk V, Mosentsev M, Pilipenko G. Antibacterial therapy for purulent-septic complications in patients with combat related penetrating craniocerebral gunshot wounds. *Georgian Med News*. 2019;(294):10–16. PMID: 31687941.

20. Shackelford SA, Del Junco DJ, Reade MC, et al. Association of time to craniectomy with survival in patients with severe combat-related brain injury. *Neurosurg Focus*. 2018;45(6):E2. doi:10.3171/2018.9.FOCUS18404

21. Yue JK, Rick JW, Deng H, Feldman MJ, Winkler EA. Efficacy of decompressive craniectomy in the management of intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2019;63(4):425–440. doi:10.23736/S0390-5616.17.04133-9

22. Wolfe SQ. Editorial. Developing systems of care: association of time to craniectomy with survival in patients with severe combat-related brain injuries. *Neurosurg Focus*. 2018;45(6):E3. doi:10.3171/2018.9.FOCUS18497

23. Martin JE. Letter to the Editor. Early decompressive craniectomy and limited tract debridement: a proven strategy? *Neurosurg Focus*. 2019;46(5):E17. doi:10.3171/2018.12.FOCUS18746

24. Kramer AH, Deis N, Ruddell S, et al. Decompressive Craniectomy in Patients with Traumatic Brain Injury: Are the Usual Indications Congruent with Those Evaluated in Clinical Trials?. *Neurocrit Care*. 2016;25(1):10–19. doi:10.1007/s12028-015-0232-8

25. Sirko A, Pilipenko G, Romanukha D, Skrypnik A. Mortality and Functional Outcome Predictors in Combat-Related Penetrating Brain Injury Treatment in a Specialty Civilian Medical Facility [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *Mil Med*. 2020;usz431. doi:10.1093/milmed/usz431

SUMMARY

RESULTS OF BRAIN INJURY PRIMARY SURGICAL TREATMENT IN A COMPLEX CARE FOR PATIENTS WITH COMBAT-RELATED PENETRATING CRANIO-CEREBRAL GUNSHOT WOUND AT A SPECIALIZED MEDICAL FACILITY

^{1,2}Pilipenko G., ^{1,2}Sirko A., ¹Dzyak L., ¹Mizyakina E.

¹State Establishment, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine; ²Public Institution, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

The aim of the study is to justify the "balanced" approach to brain debridement (BD) in surgical treatment of combat-related penetrating craniocerebral gunshot wound (PCGW) patients and assess immediate and long-term treatment results.

The analysis of applied surgical BD techniques was performed in PCGW military personnel with admission Glasgow Coma Scale (GCS) score of 4 or above.

The study included 81 injured patients. Average GCS score at admission was 10±3. Blunt injuries were predominant (n=51, 62.9%). Bone fragments were removed in 78 (92.8%) and metal foreign bodies were removed in 32 (38.1%) cases. Demographic and clinical characteristics, nature of brain injury, presence of foreign bodies and depth of their location, surgery extent, and occurrence of complications in postoperative period were taken into account. The outcome data included a Glasgow Outcome Scale (GOS) score at discharge, in 6 and 12 months, grade of speech disorders, extremities strength, and occurrence of convulsive attacks from the time of admission to 12 months.

Meningitis developed in 11 (13.6%) cases. 11 (13.6%) patients died. Good recovery (GOS score 4–5) in 12 months was in 8 (38.1%) patients, moderate disability (GOS score 4) in 10 (47.6%) patients. Adverse outcome (GOS score 1–3) was associated with axial dislocation (p=0.015), diametric wound (p<0.001), and purulent-septic complications (PSC) (p<0.05). Intracranial PSCs are statistically significantly associated with duration of subdural space inflow and outflow drainage of 4+ days (p<0.05), bone fragments left in the brain matter (p=0.008), and ventricular hemorrhage on HCT (p=0.016).

The choice of a BD technique depended on severity of patient's condition, brain injury, and presence of foreign bodies. Availability of an equipped operating room allowed for thorough surgery. Good outcome indicators testify to appropriateness of the chosen tactic.

Keywords: combat-related injury, craniocerebral wound, gunshot wound, brain detritus, brain debridement, decompressive craniectomy, Glasgow Outcome Scale.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ МОЗГОВОЙ РАНЫ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С БОЕВЫМИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫМИ ПРОНИКАЮЩИМИ РАНЕНИЯМИ ЧЕРЕПА И ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

^{1,2}Пилипенко Г.С., ^{1,2}Сирко А.Г., ¹Дзяк Л.А., ¹Мизякина Е.В.

¹Государственное учреждение Днепропетровская медицинская академия, Министерство здравоохранения Украины;

²Государственное учреждение Днепропетровская областная клиническая больница им. Мечникова, Украина

Цель исследования - обосновать правомерность «взвешенного» подхода мозгового дебрідмента при хирургическом лечении пострадавших с боевыми огнестрельными проникающими черепно-мозговыми ранениями, оценить ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Анализ использованных хирургических методик мозгового дебрідмента (МД) выполнен у военнослужащих с боевыми огнестрельными проникающими черепно-мозговыми ранениями с уровнем сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) 4 балла и более при поступлении.

В исследование включен 81 раненный. Среднее значение по ШКГ при поступлении – 10±3 баллов. Преобладали слепые ранения (n=51, 62,9%). Костные фрагменты удалены в 78 (92,8%) случаях, металлические инородные тела – в 32 (38,1%). Учитывались демографические, кли-

нические характеристики, характер повреждения головного мозга, наличие инородных тел и глубина их расположения, объем оперативных вмешательств, наличие осложнений в послеоперационном периоде. Данные исхода включали оценку по шкале исходов Глазго (ШИГ) при выписке, спустя 6 и 12 мес., оценку речевых расстройств, силы в конечностях и наличие судорожных приступов с момента поступления до 12 мес.

Менингит развился в 11 (13,6%) случаях. Умерло 11 (13,6%) пациентов. Хорошее восстановление (ШИГ 4-5 баллов) спустя 12 мес. отмечено у 8 (38,1%) пациентов, умеренная инвалидизация (ШИГ 4 балла) - у 10 (47,6%). Неблагоприятный исход (ШИГ 1-3 балла) вызван аксиальной дислокацией ($p=0,015$), диаметральным ранением ($p<0.001$),

наличием гнойно-септических осложнений (ГСО) ($p<0.05$). Внутрочерепные ГСО статистически значимо связаны с длительностью приточно-отточного дренирования субдурального пространства продолжительностью более 4 суток ($p<0,05$), оставленными костными отломками в веществе головного мозга ($p=0.008$), наличием вентрикулярного кровоизлияния по данным спиральной компьютерной томографии ($p=0,016$).

Выбор методики МД проводился в зависимости от тяжести состояния больного, вида повреждения головного мозга, наличия инородных тел. Наличие оснащенной операционной позволило проводить исчерпывающие оперативные вмешательства. Хорошие показатели исходов позволяют судить об адекватности выбранной тактики.

რეზიუმე

თავის ტვინის ჭრილობის პირველადი ქირურგიული დამუშავების შედეგები ცეცხლსასროლი იარაღით თავის ქალასა და თავის ტვინის გამჭოლი საბრძოლო ჭრილობების მქონე დაზარალებულთა მკურნალობის კომპლექსში სპეციალიზებულ სამკურნალო დაწესებულებაში

¹გ.პილიპენკო, ^{1,2}ა.სირკო, ¹ლ.დზიაკი, ¹ე.მიხაიკინა

¹დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია;

²დნეპროპეტროვსკის ი.მენნიკოვის სახ. საოლქო კლინიკური საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტვინის დებრიდმენტის "შეწონილი" მიდგომის მართებულობის დასაბუთება ცეცხლსასროლი იარაღით ქალა-ტვინის გამჭოლი საბრძოლო ჭრილობების მქონე დაზარალებულთა ქირურგიული მკურნალობის დროს და მკურნალობის ახლო და შორეული შედეგების შეფასება.

ტვინის დებრიდმენტის გამოყენებული ქირურგიული მეთოდების ანალიზი ჩატარდა ქალა-ტვინის გამჭოლი საბრძოლო ჭრილობების მქონე სამხედრო მოსამსახურეებს შორის კლინიკაში შემოსვლისას, რომელთა ცნობიერების დონე გლაზგოს კომის შკალის მიხედვით იყო 4 ქულა და მეტი.

კვლევაში ჩართული იყო 81 დაჭრილი. გლაზგოს კომის შკალის საშუალო მაჩვენებელი იყო 10 ± 3 ქულა. სჭარბობდა ბრმა ჭრილობები ($n=51$, 62,9%). ძვლის ფრაგმენტები მოცილებულ იქნა 78 (92,8%) შემთხვევაში, ლითონის უცხო სხეულები - 32 (38,1%) შემთხვევაში. მხედველობაში მიიღებოდა დემორაფიული და კლინიკური მახასიათებლები, თავის ტვინის დაზიანების ხასიათი, უცხო სხეულების არსებობა და მათი ლოკაციის სიღრმე, ოპერაციული ჩარევის მოცულობა, გართულებების არსებობა პოსტოპერაციულ პერიოდში.

გამოსავლის შედეგები მოიცავდა მონაცემებს გლაზგოს კომის შკალის შესახებ გაწერის დროს, 6 და 12 თვის შემდეგ, მეტყველების დარღვევების, კიდურების ძალის შეფასებას და კრუნჩხვითი შეტევების არსებობას შემოსვლის მომენტიდან 12 თვემდე პერიოდში.

მენინგიტი განვითარდა 11 (13,6%) შემთხვევაში. გარდაიცვალა 11 (13,6%) პაციენტი. 12 თვის შემდეგ კარგი აღდგენა (გლაზგოს კომის შკალის მიხედვით - 4-5 ქულა) აღენიშნა 8 (38,1%) პაციენტს, ზომიერი ინვალიდიზაცია (გლაზგოს კომის შკალის მიხედვით - 4 ქულა) - 8 (47,6%) პაციენტს. არაკეთილსაიმედო გამოსავალი (გლაზგოს კომის შკალის მიხედვით - 1-3 ქულა) გამოწვეული იყო აქსილური დისლოკაციით ($p=0,015$), დიამეტრული ჭრილობით ($p<0.001$), ჩირქოვან-სეპტიური გართულებების არსებობით ($p<0.05$). ქალასშიდა ჩირქოვან-სეპტიური გართულებები სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაკავშირებულია სუბდურული სივრცის შემაჯალ-გამავალი დრენირების 4 დღე-ღამეზე მეტ ხანგრძლივობასთან ($p<0.05$), ძვლების დატოვებულ ნამსხვრევებთან თავის ტვინის ქსოვილში ($p=0.008$), პარკუჭოვანი სისხლისჩაქცევის არსებობასთან სპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფიის მონაცემების მიხედვით ($p=0,016$).

თავის ტვინის დებრიდმენტის მეთოდების შერჩევა ხორციელდებოდა პაციენტის მდგომარეობის სიმძიმის, თავის ტვინის დაზიანების ხასის და უცხო სხეულების არსებობის მიხედვით. სათანადოდ აღჭურვილი საოპერაციო არსებობამ შესაძლებელი გახადა ამომწურავი ოპერაციული ჩარევის განხორციელება. გამოსავლის კარგი მაჩვენებლები იძლევა მსჯელობის საშუალებას არჩეული ტაქტიკის ადეკვატურობის შესახებ. მეტყველებს არჩეული ტაქტიკის მართებულობაზე.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА БИПОРТАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА

¹Фищенко Я.В., ²Балан С.И., ¹Блонский Р.И., ¹Борзых Н.А., ¹Кравчук Л.Д.

¹ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев;

²Областная клиническая больница, Ивано-Франковск, Украина

Клинический диагноз грыжи межпозвонкового диска (МПД) поясничного отдела определяется симптоматическим состоянием, которое вызвано сдавлением спинномозгового корешка выступающим материалом диска. Почти 70-85% популяции в течение жизни испытывали, по крайней мере, один эпизод боли в пояснице с/без иррадиации боли в ноги [1].

В исследованиях R. Benson (2010), G. Cribb (2007) сообщалось, что грыжа МПД может резорбироваться естественным путем [2,3]. Тем не менее, в некоторых случаях, когда симптомы устойчивы к медикаментозному лечению, либо сохраняются неврологические нарушения, существует необходимость в хирургическом лечении. На сегодняшний день стандартом хирургического лечения поясничных грыж МПД является открытая микродискэктомия (ОМД). Однако, ОМД приводит к увеличению риска послеоперационной нестабильности позвоночника и возникновению хронической боли в спине [4]. ОМД осуществляется с резекцией части дужки для входа в позвоночный канал, манипуляцией с нервными и сосудистыми структурами с последующим кюретажем межпозвонкового диска.

В настоящее время растет популярность малоинвазивных операций на позвоночнике для лечения грыж МПД. Чрескожная эндоскопическая дискэктомия - метод минимально инвазивной хирургии позвоночника, который имеет ряд преимуществ перед открытыми операциями, включая меньший разрез, сохранение связочных и мышечных структур, а также более короткое время пребывания в больнице [5-7].

В 2013 году в Корее разработан принципиально новый эндоскопический метод лечения с односторонним бипортальным доступом с использованием стандартных артроскопических систем. Основа концепции бипортальной эндоскопической хирургии позвоночника (Biportal endoscopic spine surgery, BESS) аналогична концепции артроскопической и лапароскопической хирургии, согласно которой через один порт вводится оптическая навигация (эндоскоп) для наблюдения, а через второй – хирургические инструменты для рабочих целей.

Недавние исследования авторов [8-15], посвященные использованию BESS для лечения дегенеративных заболеваний позвоночника показали, что преимущество BESS заключается в возможности предотвращения атрофии параспинальных мышц, благодаря уменьшению мышечной диссекции и ретракции в сравнении с открытой декомпрессией, а также потому, что резко снижается вероятность повреждения нервных структур, поскольку возможно тонкое и четкое проведение манипуляций благодаря значительно увеличенному изображению. Также благодаря широкому углу обзора эндоскопа относительно проста декомпрессия контралатеральной стороны. Непрерывная циркуляция физиологического раствора во время операции через порталы вымывает потенциально патогенные микроорганизмы, что снижает риск развития инфекции.

Показания для BESS почти идентичны показаниям для открытых операций на позвоночнике, среди которых – центральный и фораминальный стенозы, спондилолистез I сте-

пени и грыжа межпозвонкового диска. Противопоказания – значительный спондилолистез, травматические повреждения, значительные деформации, воспалительные и онкологические заболевания позвоночника.

Исследования по сравнительной оценке клинических результатов лечения грыж МПД методами ОМД и BESS по сей день не проводились.

Цель исследования – сравнительная оценка результатов лечения больных грыжей межпозвонкового диска методом бипортальной эндоскопической дискэктомии и методом открытой микродискэктомии.

Материал и методы. Обследованы 155 пациентов, которым выполнена операция по дискэктомии в период с марта по октябрь 2019 года; 67 пациентов были прооперированы методом бипортальной эндоскопии в клинике хирургии позвоночника ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМНУ Украины», 88 пациентов прооперированы методом открытой микродискэктомии (ОМД) в Ивано-Франковской областной клинической больнице. Критериями включения в исследование были: (1) боль в спине или иррадирующая боль, связанная с грыжей МПД, (2) сохранение неврологической симптоматики более 4 недель и (3) наличие на магнитно-резонансной томографии (МРТ) изображений, коррелирующих с симптомами. Критериями исключения - (1) фораминальная или экстрафораминальная грыжа диска, (2) рецидивирующая грыжа МПД, (3) нестабильность позвоночного сегмента, (4) спондилолистез более, чем II стадии; (5) синдром конского хвоста и (6) сопутствующие онкологические или инфекционные заболевания.

Проанализированы данные пациентов начиная с предоперационного периода до 6 месяцев после операции. Уровень боли в спине и нижних конечностях оценивали с использованием визуально-аналоговой шкалы боли - VAS (от 0–10 баллов), удовлетворенность пациентов и качество жизни - с помощью модифицированной шкалы MacNab (отлично, хорошо, удовлетворительно и плохо) и индекса дисабилитации Освестри (ODI). Оценку проводили спустя 1 неделю, 3 месяца и 6 месяцев после операций. Оценивали также периоперационные данные (продолжительность операции и пребывания в больнице, уровень кровопотери и осложнения). Рентгенологические результаты оценивали с использованием данных пред- и послеоперационного МРТ через 6-8 недель после операции.

Односторонняя бипортальная диск-эктомия

Операцию проводили под общей анестезией в положении лежа на животе на раме Вильсона. Перед операцией под рентгеноскопическим контролем подтверждали уровень хирургического вмешательства. Верхний разрез проводили на уровне нижнего края дужки. Через разрез вводили проводник, на который поочередно насаживали систему дилататоров для расширения мышечного канала с последующей установкой троакара с эндоскопом. Нижний разрез проводили на 3 см ниже. Расширение мышечного канала осу-

ществляли при помощи системы дилататоров. К эндоскопу подключали систему подачи физраствора. Оптимальное давление составило 30-50 мм рт. ст. (рис. 1) [8-11,14].

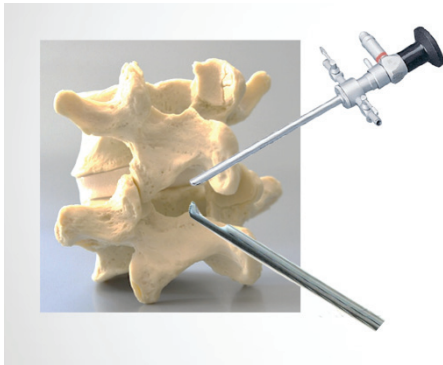


Рис.1. Техника операции односторонней бипортальной дискэктомии

После формирования ангуляции между артроскопом и инструментами, и настройки циркуляции физраствора, мягкие ткани, окружающее интраламнарное пространство, удаляли с помощью радиочастотного вапера. Когда желтую связку целевого интраламнарного пространства и нижнюю дужку полностью обнажали, проводили ипсилатеральную интерламинотомию при помощи артроскопического бура. Ипсилатеральную желтую связку удаляли до полного обнажения дурального мешка и нервного корешка. Гемостаз при эпидуральном кровотечении проводили путем применения электродов радиочастотной коагуляции. В случае кровотечения из кости гемостаз проводили с использованием костного воска. Нервный корешок смещали медиально с помощью специального ретрактора, после чего обнаруживали грыжу, которую удаляли при помощи микроронжеров. Подвижность корешка проверяли с помощью крючкового диссектора. После визуального контроля извлекали эндоскоп и на сутки устанавливали активный дренаж для извлечения остатков жидкости.

Открытая микродискэктомия

Открытую микродискэктомию проводили под общей анестезией, по стандартной методике с использованием каспаровского ретрактора [19,20]. Операцию проводили в положении пациента лежа на животе. После выполнения 3-сантиметрового разреза по средней линии иссекали фасцию до латерального края нижней суставной фасетки. Выделяли междужковый промежуток и обнажали желтую связку. После частичной интерламинотомии нижней части дужки вышележащего позвонка и верхней части нижележащего удаляли желтую связку для доступа в позвоночный канал. При помощи ретракторов отодвигали дуральный мешок и нервный корешок. После обнаружения грыжи ее удаляли при помощи микроронжеров. После удаления грыжи подвижность корешка проверяли с помощью крючкового диссектора. Далее проводили послойное ушивание раны.

Статистический анализ проводили с использованием Excel 2019 для Windows и программы Statistica 6.0. Независимый выборочный t-критерий (двусторонний) и критерий Mann-Whitney использовали для сравнения числовых данных между группами, таких как VAS, ODI, показателя продолжительности операции, уровня кровопотери, времени пребывания в стационаре, послеоперационных осложнений и длительности наблюдения. Точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения категориальных переменных, включая пол, локализацию грыжи, уровень операции, модифицированную оценку MacNab, осложнения и конверсию хирургического вмешательства между группами. Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение. Демографические и предоперационные характеристики пациентов статистически не различались (таблица 1).

Клинические исходы и результаты операции показаны в таблице 2.

В обеих группах показатели послеоперационной боли в спине и ногах, а также показатель ODI на момент последнего обследования (спустя 6 месяцев) значительно улучшились ($p < 0,005$, таблица 2).

Таблица 1. Демографические и предоперационные данные пациентов

Возраст (лет)		45,80± 14,18	53,32 ± 20,21	0,121
Пол (%)	м	37 (55,2)	28 (31,8)	0,072
	ж	30 (44,8)	60 (68,2)	
Симптомы (%)	Только боль	23 (34,3)	30 (34,1)	0,531
	Боль и слабость	44 (65,7)	58 (65,9)	
Продолжительность симптоматики	(недели)	4,7 ± 0,72	4,73 ± 0,71	0,591
Продолжительность наблюдения	(месяцы)	8,58 ± 1,03	8,79 ± 1,30	0,225
Расположение грыжи (%)	Центральное	14 (20,9)	21 (23,8)	0,365
	Латеральное	53 (79,1)	67 (76,1)	
Уровень (%)	L2– L3	1 (1,5)	5 (5,7)	0,444
	L3– L4	3 (4,5)	4 (4,6)	
	L4– L5	38 (56,7)	37 (42,0)	
	L5- S1	25 (37,3)	42 (47,7)	

примечания: * - среднесрочные показатели достоверно различались между двумя группами при $p < 0,05$

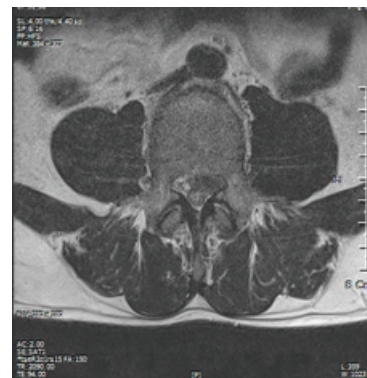
Таблица 2. Сравнение клинических результатов BESS и ОМД при поясничных грыжах МПД

Показатели	BESS (n=67)	ОМД (n=88)	p
Предоперационный, VAS, спина	6,26±1,5	6,30±1,5	0,263
Предоперационный, VAS, нога	7,90±1,0	7,99±1,0	0,808
Послеоперационный, VAS, спина	0,92±0,7	0,85±0,7	0,657
Послеоперационный, VAS, нога	1,29±1,0	1,25±1,0	0,945
Предоперационный, ODI	70,15±1,0	71,83±8,4	0,815
Послеоперационный, ODI	14,5±11,9	13,85±11,5	0,549
Улучшение (кол-во баллов) по VAS, спина, спустя 1 неделя	4,2±1,6	1,27±1,7	0,001*
Улучшение (кол-во баллов) по VAS, спина, спустя 6 месяцев	5,28±1,8	5,30±1,8	0,504
Улучшение (кол-во баллов) по VAS, нога, спустя 1 неделя	5,86±1,6	5,62±1,5	0,326
Улучшение (кол-во баллов) по VAS, нога, спустя 6 месяцев	6,65±1,5	6,72±1,4	0,914
Улучшение (кол-во баллов) по ODI, спина, спустя 1 неделю	45,98±12,3	45,34±12,8	0,824
Улучшение (кол-во баллов) по ODI, спина, спустя 6 месяцев	57,90±13,5	58,27±15,6	0,782
Модифицированная оценка MacNab (%)	75,31±0,5	68,66±0,5	0,082
ПО (мин.)	71,3±21,9	62,2±14,6	0,002*
СПК (мл)	32,82±15,9	141,1±56,5	0,001*
ППС, (дни)	2,8±1,6	6,6±1,3	0,005*
Осложнения (%)	3 (4,5)	2 (2,27)	0,640

примечания: * - среднесрочные показатели достоверно различались между двумя группами при $p < 0,05$.
BESS - бипортальная эндоскопическая хирургия позвоночника; VAS - визуально-аналоговая шкала (0 – 10),
ODI - индекс инвалидности Освестри (0–100%), интерпретация по шкале MacNab: (1) - отлично, 2 - хорошо,
3 - удовлетворительно, 4 – плохо; ПО - продолжительность операции, СПК - степень предполагаемой кровопотери,
ППС – продолжительность пребывания в стационаре



а



б

Рис. 2. Данные МРТ пациента на предоперационном этапе наблюдения

Анализ сравнения полученных результатов на каждом этапе обследования выявил, что показатели боли в спине спустя 1 неделю после операции в группах BESS и ОМД значительно отличались (4,2±1,6 в группе BESS, против 1,27±1,7, в группе ОМД, $p < 0,001$). То есть сразу после операции уровень болевого синдрома в спине значительно снизился у пациентов, которым была выполнена операция BESS, в отличие от группы ОМД. Средний показатель продолжительности операции был незначительно больше в группе BESS (71,3±21,9 мин, $p = 0,002$), в сравнении с группой ОМД (62,2±14,6 мин.). Средний показатель кровопотери в группе BESS был значительно меньше, чем в группе ОМД (32,82±15,9 мл против 141,1±56,5 мл, $p < 0,001$). Среднее значение продолжительности пребывания в стационаре было значительно короче в группе BESS, чем в группе ОМД (2,8±1,6 дней против 6,6±1,3 дней, $p = 0,005$).

По сравнению с предоперационными данными по МРТ

(рис. 2 а, б), послеоперационные результаты (рис. 3 а,б) показали ликвидацию патологического состояния, грыжевой фрагмент диска был полностью удален во всех случаях. Ни одной конверсии BESS в ОМД не проводили. Никаких серьезных осложнений не выявлено. Отмечены 4 случая точечного ранения дуральной оболочки, которые лечили консервативным способом, включая постельный режим и пролонгацию антибиотикотерапии, и один случай инфекции в области послеоперационной раны в группе ОМД, которую устраняли с помощью антибиотикотерапии. Несмотря на то, что обычная открытая дискэктомия является эффективным способом лечения симптоматической грыжи, повреждение мышц и связок в результате операции может привести к послеоперационным болям в спине и мышечной атрофии [20]. Следовательно, пациентам может потребоваться больше времени для функционального восстановления и регресса болевого синдрома после операции ОМД.

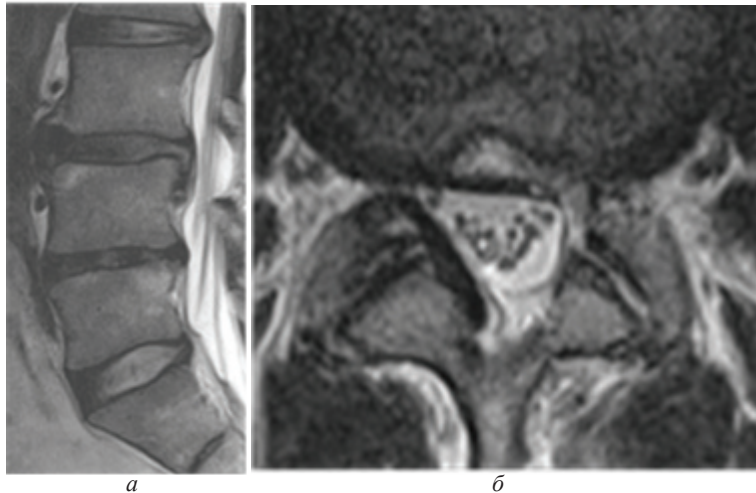


Рис. 3. Данные МРТ пациента на послеоперационном этапе наблюдения

О послеоперационных болях в спине после механической травмы вследствие выполнения ОМД уже сообщали. J. Dvorak [22] с соавт. отметили, что 70% пациентов испытывали боль в спине после обычной открытой дискэктомии на протяжении длительного наблюдения. По данным S.L. Parker с соавт. [23], 32% пациентов страдали от болей в спине после обычной дискэктомии, 9% пациентов в последующем перенесли дополнительное хирургическое вмешательство с целью уменьшения этой боли. M. Vodigar [24] с соавт. отмечают, что повреждение замыкательной пластики позвонка усиливает боль в спине в послеоперационном периоде. К неудовлетворительным результатам лечения может приводить рубцевание эпидурального пространства [25-27]. Такое состояние проявляется симптоматически возникающим болевым синдромом, усложняя ревизионную операцию из-за адгезии дурального мешка рубцами [28,29].

В отличие от открытой микродискэктомии, проведение BESS осуществляли под визуализацией с высоким разрешением с целью более тщательного обследования эпидурального пространства. BESS - новый метод, который сочетает в себе преимущества интерламнарной эндоскопии и микроскопической хирургии. Использование унипортальных систем ввиду объединенного порта (видеонаблюдение и инструментальное) ограничивает независимое движение инструментов. В отличие от этого, система бипортальной эндоскопии использует независимый канал для инструментов, что значительно расширяет возможности метода. Более того, эндоскопическая траектория та же, что и при обычной работе; таким образом, опытный спинальный хирург может получить необходимые хирургические навыки без сложной кривой обучения [30].

В своих исследованиях P. Kambin и соавт. [17] сообщают о хороших результатах и высокой степени удовлетворенности (87% пациентов) после проведения артроскопической диск-эктомии. Рейтинг был основан на таких показателях, как уменьшение боли, улучшение образа жизни. Однако в этом исследовании авторы не использовали общепринятые оценочные шкалы, такие как VAS, ODI и модифицированная оценка по шкале MacNab. K.F. Casey и соавт. [18] оценили рентгенологические результаты артроскопической дискэктомии

и обнаружили, что показатели успеха по данным КТ и МРТ составили 88,9% (n=18) и 85,7% (n=12), соответственно. Однако, в этом исследовании не проведено клинического анализа и оценены только радиологические результаты.

В исследовании Y. Togudom и соавт. [15] представлены результаты лечения методом BESS. Исследование выявило, что показатель ODI снизился с $67,2 \pm 1,7$ до $24,3 \pm 8,5$, а показатель по VAS для оценки боли в ногах снизился с $8,3 \pm 1,1$ до $2,4 \pm 1,1$ баллов. Это исследование показало благоприятные результаты применения BESS, которые согласуются с нашим исследованием. Однако авторы не проводили анализа контрольной группы, не уточняли деталей хирургического вмешательства.

Технический прогресс в хирургических методах лечения поясничных грыж МПД на сегодняшний день позволяет проводить полностью эндоскопическую процедуру при непрерывной ирригации физраствором. В сравнении с обычной ОМД, BESS обладает преимуществами: небольшая интраоперационная кровопотеря и регресс послеоперационных болей в спине, более короткий срок пребывания в стационаре вследствие сохранения целостности мышц спины и меньшего разреза; возможность максимального сохранения фасеточного сустава и связочного комплекса благодаря видеоконтролю высокого разрешения, а также уменьшение вероятности повреждения нерва. Еще одним преимуществом является то, что BESS позволяет более щадяще обращаться с эпидуральными сосудами. Сочетание этих преимуществ приводит к интенсивному улучшению качества жизни пациентов (оценка по ODI). С точки зрения удовлетворенности пациентов по MacNab, в группе BESS результаты лучше, чем при обычной ОМД, что объясняется быстрым регрессом боли, коротким временем пребывания в стационаре и улучшенным качеством жизни.

Как один из вариантов миниинвазивных хирургических методик, в проведенном исследовании BESS продемонстрировала несколько преимуществ и один недостаток. BESS показала превосходство с точки зрения быстрого регресса боли в спине на раннем послеоперационном этапе (спустя 1 нед.), уменьшения объема интраоперационной кровопотери и снижения продолжительности пребывания в стационаре.

Полученные результаты показали, что время операции BESS продолжительнее, чем при ОМД, так как методика открытой операции лучше отработана. Ограничения данного исследования обусловлены его ретроспективным характером, небольшим размером выборки и коротким периодом наблюдения. Однако, результаты показали, что BESS является альтернативой открытому оперативному вмешательству в силу более благоприятных клинических результатов.

Выводы. Бипортальная эндоскопическая хирургия позвоночника – эффективный метод лечения грыж МПД поясничного отдела, который обладает рядом преимуществ перед открытой операцией, в частности: меньшая травматичность тканей, небольшая кровопотеря, более быстрый регресс боли в пояснице после операции, высокая удовлетворенность пациента результатом лечения, и сокращение времени пребывания в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet*. 1999;354: 581–5.
2. Benson RT, Tavares SP, Robertson SC, Sharp R, Marshall RW. Conservatively treated massive prolapsed discs: a 7-year follow-up. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92: 147–53.
3. Cribb GL, Jaffray DC, Cassar-Pullicino VN. Observations on the natural history of massive lumbar disc herniation. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89:782–4.
4. Carragee EJ, Han MY, Suen PW, Kim D. Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and annular competence. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:102–8.
5. Ahn Y, Lee SH, Park WM, Lee HY, Shin SW, Kang HY. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for recurrent disc herniation: surgical technique, outcome, and prognostic factors of 43 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(16):326–32.
6. Lee DY, Shim CS, Ahn Y, Choi YG, Kim HJ, Lee SH. Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy and open lumbar microdiscectomy for recurrent disc herniation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46:515–21.
7. Ruetten S, Komp M, Godolias G. A new full-endoscopic technique for the interlaminar operation of lumbar disc herniations using 6-mm endoscopes: prospective 2-year results of 331 patients. *Minim Invasive Neurosurg*. 2006;49:80–7.
8. Ahn JS, Lee HJ, Choi DJ, Lee KY, Hwang SJ. Extraforaminal approach of biportal endoscopic spinal surgery: a new endoscopic technique for transforaminal decompression and discectomy. *J Neurosurg Spine* 2018;28:492-8.
9. Choi DJ, Kim JE, Jung JT, et al. Biportal endoscopic spine surgery for various foraminal lesions at the lumbosacral lesion. *Asian Spine J* 2018;12:569-73.
10. Eum JH, Heo DH, Son SK, Park CK. Percutaneous biportal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: a technical note and preliminary clinical results. *J Neurosurg Spine* 2016;24:602-7.
11. Kim JE, Choi DJ. Unilateral biportal endoscopic decompression by 30° endoscopy in lumbar spinal stenosis: technical note and preliminary report. *J Orthop* 2018;15:366-71.
12. Kim JE, Choi DJ. Bi-portal arthroscopic spinal surgery (BASS) with 30° arthroscopy for far lateral approach of L5-S1: technical note. *J Orthop* 2018;15:354-8.
13. Kim JE, Choi DJ. Biportal Endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion with arthroscopy. *Clin Orthop Surg* 2018; 10: 248-52. <http://dx.doi.org/10.4055/cios.2018.10.2.248>
14. Soliman HM. Irrigation endoscopic decompressive laminotomy: a new endoscopic approach for spinal stenosis decompression. *Spine J* 2015;15:2282-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2015.07.009>
15. Torudom Y, Dilokhuttakarn T. Two portal percutaneous endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: preliminary study. *Asian Spine J* 2016;10:335- 42. <http://dx.doi.org/10.4184/asj.2016.10.2.335>
16. Hwa EJ, Hwa HD, Son SK, Park CK. Percutaneous biportal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: a technical note and preliminary clinical results. *J Neurosurg Spine*. 2016;24: 602–7.
17. Kambin P, O'Brien E, Zhou L, Schaffer JL. Arthroscopic microdiscectomy and selective fragmentectomy. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;347:150–67.
18. Casey KF, Chang MK, O'Brien ED, Yuan HA, McCullen GM, Schaffer J, et al. Arthroscopic microdiscectomy: comparison of preoperative and postoperative imaging studies. *Arthroscopy*. 1997;13:438–45.
19. Epstein NE. Different surgical approaches to far lateral lumbar disc herniations. *J Spinal Disord*. 1995;8:383–94.
20. Wiltse LL. The paraspinal sacrospinalis-splitting approach to the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res*. 1973;91: 48–57.
21. Wu CY, Jou IM, Yang WS, Yang CC, Chao LY, Huang YH. Significance of the mass-compression effect of postlaminectomy/laminotomy fibrosis on histological changes on the dura mater and nerve root of the cauda equina: an experimental study in rats. *J Orthop Sci*. 2014;19:798–808.
22. Dvorak J, Gauchat MH, Valach L. The outcome of surgery for lumbar disc herniation. I. A 4–17 years' follow-up with emphasis on somatic aspects. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;13:1418–22.
23. Parker SL, Xu R, McGirt MJ, Witham TF, Long DM, Bydon A. Long-term back pain after a single-level discectomy for radiculopathy: incidence and health care cost analysis. *J Neurosurg Spine*. 2010;12:178–82.
24. Vodcar M, Kosak R, Gorenssek M, Korez R, Vrtovec T, Koder J, et al. Vertebral end-plate perforation for intervertebral disc height preservation after singlelevel lumbar discectomy: a randomized-controlled trial. *Clin Spine Surg*. 2017;30: 707–12.
25. Benoist M, Ficat C, Baraf P, Massare C, Bard M, Sarre J, et al. Postoperative sciatica from epidural fibrosis and lumbar arachnoiditis. Results of 38 repeat operations. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1979;46:593–9.
26. Fritsch EW, Heisel J, Rupp S. The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long-term results: a report of 182 operative treatments. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:626–33.
27. Lewis PJ, Weir BK, Broad RW, Grace MG. Long-term prospective study of lumbosacral discectomy. *J Neurosurg*. 1987;67:49–53.
28. Katz JN, Lipson SJ, Larson MG, McInnes JM, Fossel AH, Liang MH. The outcome of decompressive laminectomy for degenerative lumbar stenosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73:809–16.
29. LaRocca H, Macnab I. The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. *J Bone Joint Surg Br*. 1974; 56:545–50.
30. Choi CM, Chung JT, Lee SJ, Choi DJ. How I do it? Biportal endoscopic spinal surgery (BESS) for treatment of lumbar spinal stenosis. *Acta Neurochir*. 2016; 158:459–63.

SUMMARY

OUR EXPERIENCE WITH THE USE OF BIPORTAL ENDOSCOPIC SURGERY IN THE TREATMENT OF HERNIATED DISCS OF THE LUMBAR SPINE

¹Fishchenko I., ²Balan S., ¹Blonskyi R., ¹Borzykh N., ¹Kravchuk L.

¹SI "Institute of traumatology and orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kiev;

²Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Open microdiscectomy is the standard surgical treatment for herniated discs at the lumbar level. However, with open operations on the spine, the risk of developing postoperative instability of the spine and the occurrence of chronic back pain is quite high. Biportal endoscopic spinal surgery is a new method in minimally invasive spinal surgery, which has several advantages over open surgery.

The aim of the study was to analyze the results of treatment of patients with hernias of the intervertebral discs who underwent biportal endoscopic discectomy and compare them with the results of treatment with open microdiscectomy.

The analysis of the results of treatment of 155 patients who underwent a discectomy operation from March 2019 to October 2019 was performed: 67 patients were operated by biportal endoscopy in the spine surgery clinic of the Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, while 88 - The first patient was operated on by open microdiscectomy in the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital. Pain intensity was assessed using a visual analogue pain scale (VAS), patient satisfaction and quality of life were assessed using a modified MacNab scale and the Oswestry Disability Index (ODI), respectively, 1 week, 3 months and 6 months after surgery. Perioperative data were also evaluated (duration of surgery and length of stay in the

hospital, blood loss and complications). X-ray results were evaluated using pre- and postoperative MRI (6-8 weeks after surgery).

One week after surgery, the level of VAS back pain in the biportaldiscectomy group showed more significant improvements than in the group after open microdiscectomy. However, the comparative results after a 3-month and 6-month period for VAS (back and leg), ODI questionnaires, a modified MacNab scale, did not significantly differ between the two groups. In the biportaldiscectomy group, the level of blood loss (32.82 ± 15.9) was lower, and the length of hospital stay (2.8 ± 1.6) was shorter than in the group of patients after open microdiscectomy (141.1 ± 56.5) and (6.6 ± 1.3), respectively. However, the duration of the operation (71.3 ± 21.9) was longer in the biportal discectomy group than in the group after open microdiscectomy (62.2 ± 14.6), the difference was statistically significant.

Biportal endoscopic spinal surgery is an effective method for the treatment of hernias of the intervertebral discs of the lumbar region, which has several advantages over open surgery, namely: less tissue trauma, less blood loss, faster back pain regression after surgery, higher patient satisfaction with the result of treatment, and reduced hospital stay.

Keywords: biportal endoscopic spinal surgery, intervertebral disc herniation, open microdiscectomy.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА БИПОРТАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА

¹Фищенко Я.В., ²Балан С.И., ¹Блонский Р.И., ¹Борzych Н.А., ¹Кравчук Л.Д.

¹ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев;

²Областная клиническая больница, Ивано-Франковск, Украина

Открытая микродискэктомия по сей день является стандартом хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков на поясничном уровне. Однако при открытых операциях на позвоночнике довольно высок риск развития послеоперационной нестабильности позвоночника и возникновения хронической боли в спине. Бипортальная эндоскопическая хирургия позвоночника – новый метод в минимально инвазивной хирургии позвоночника, который имеет целый ряд преимуществ в сравнении с открытыми операциями.

Цель исследования – сравнительная оценка результатов лечения больных грыжей межпозвонкового диска методом бипортальной эндоскопической дискэктомии и методом открытой микродискэктомии.

Проведен анализ результатов лечения 155 пациентов, которым была выполнена операция по дискэктомии в период

с марта 2019 по октябрь 2019 года: 67 пациентов были прооперированы методом бипортальной эндоскопии в клинике хирургии позвоночника ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», а 88 пациент прооперирован методом открытой микродискэктомии в Ивано-Франковской областной клинической больнице. Интенсивность боли оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (VAS), удовлетворенность пациентов и качество жизни оценивали с помощью модифицированной шкалы MacNab и индекса дисабилитации Освестри (ODI), соответственно, спустя 1 неделю, 3 месяца и 6 месяцев после операций.

Оценивали периоперационные данные (продолжительность операции и пребывания в стационаре, уровень кровопотери и осложнения). Рентгенологические результаты оценивали с использованием пред- и послеоперационного МРТ спустя 6-8 недель после операции.

Спустя одну неделю после операции, уровень боли в спине по VAS в группе бипортальной дискэктомии показал более значимые улучшения, чем в группе после открытой микродискэктомии. В группе бипортальной дискэктомии уровень кровопотери ($32,82 \pm 15,9$) был ниже, а продолжительность пребывания в больнице ($2,8 \pm 1,6$) короче, чем в группе пациентов после открытой микродискэктомии - $141,1 \pm 56,5$ и $6,6 \pm 1,3$, соответственно. Тем не менее, продолжительность операции ($71,3 \pm 21,9$) была дольше в группе бипортальной дис-

кэктомии, чем в группе после открытой микродискэктомии ($62,2 \pm 14,6$).

Бипортальная эндоскопическая хирургия позвоночника – эффективный метод лечения грыж МПД поясничного отдела, который обладает рядом преимуществ перед открытой операцией, в частности: меньшая травматичность тканей, небольшая кровопотеря, более быстрый регресс боли в пояснице после операции, высокая удовлетворенность пациента результатом лечения, и сокращение времени пребывания в стационаре.

რეზიუმე

ბიპორტალური ენდოსკოპიური ქირურგიის მეთოდის გამოყენების ეფექტურობა ხერხემლის წელის არეში მალთაშორისი დისკების თიაქრის მკურნალობაში

¹ი.ფიშენკო, ²ს.პალანი, ¹რ.ბლონსკი, ¹ნ.ბორზის, ¹ლ.კრავჩუკი

¹სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი”, კიევი; ²რეგიონალური კლინიკური საავადმყოფო, ივანო-ფრანკოვსკი, უკრაინა

სადღესოდ ღია მიკროდისკექტომია წარმოადგენს წელის დონეზე დისკების თიაქრის სტანდარტულ ქირურგიულ მკურნალობას. ამასთან, ხერხემლის ღია ოპერაციებით მკურნალობის პირობებში ხერხემლის პოსტოპერაციული არასტაბილურობის განვითარების და ქრონიკული ზურგის ტკივილის განვითარების რისკი საკმაოდ მაღალია. ბიპორტალური ენდოსკოპიური ქირურგია ახალი მეთოდია მინიმალური ინვაზიური სპინალური ქირურგიის მიმართულებით, რომელსაც აქვს რამდენიმე უპირატესობა ღია ქირურგიასთან მიმართებაში. კვლევის მიზანს წარმოადგენს მალთაშორისი დისკების თიაქრით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის შედეგების ანალიზი ორმხრივი ენდოსკოპიური დისკექტომიის და ღია მიკროდისკექტომიის მეთოდებით.

გაანალიზებულია 155 პაციენტის მკურნალობის შედეგები, რომელთაც 2019 წლის მარტიდან 2019 წლის ოქტომბრამდე ჩაუტარდათ დისკექტომიის ოპერაცია: 67 პაციენტს ოპერაცია ჩაუტარდა ბიპორტალური ენდოსკოპიის მეთოდით, უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტის ხერხემლის ქირურგიის კლინიკაში; 88 პაციენტს - ღია მიკროდისკექტომიით, ივანო-ფრანკოვსკის რეგიონალურ კლინიკურ საავადმყოფოში. ტკივილის ინტენსივობა შეფასდა ტკივილის ვიზუალური ანალოგიური სკალის (VAS) გამოყენებით, პაციენტის მდგომარეობა და ცხოვრების ხარისხი - MacNab მოდიფიცირებული სკალით და ოსვესტერის ინვალიდობის ინდექსით (ODI) ოპერაციიდან 1 კვირის, 3 და 6 თვის შემდეგ. ასევე, შეფასდა პერიოპერაციული

მონაცემები - ოპერაციის და საავადმყოფოში ყოფნის ხანგრძლივობა, სისხლკარგვა და გართულებები. რენტგენოლოგიური შედეგები შეფასდა წინასწარი და პოსტოპერაციული მრტ მონაცემების შეფასებით, ოპერაციიდან 6-8 კვირის შემდეგ.

ოპერაციიდან ერთი კვირის შემდეგ ბიპორტალურ დისკექტომიის ჯგუფში VAS-ის მონაცემებით ტკივილის ზღვარი უფრო მნიშვნელოვნად იყო გაუმჯობესებული, ვიდრე ღია მიკროდისკექტომიის ჯგუფში. შედარებითი შედეგები 3 და 6 თვის შემდეგ VAS (ზურგი და ფეხი), ODI-ის კითხვარების და MacNab-ის მოდიფიცირებული სკალის მიხედვით ორ ჯგუფს შორის სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა. ბიპორტალურ დისკექტომიის ჯგუფში სისხლკარგვის დონე ($32,82 \pm 15,9$) უფრო დაბალი და საავადმყოფოში ყოფნის ხანგრძლივობა ($2,8 \pm 1,6$) უფრო მოკლე იყო, ვიდრე პაციენტთა ჯგუფში ღია მიკროდისკექტომიის შემდეგ - $141,1 \pm 56,5$ და $6,6 \pm 1,3$, შესაბამისად. ამასთან, ოპერაციის ხანგრძლივობა ($71,3 \pm 21,9$) უფრო მეტი იყო ბიპორტალური ენდოსკოპიის ჯგუფში, ვიდრე ჯგუფში ღია მიკროდისკექტომიით ($62,2 \pm 14,6$).

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ ხერხემლის ბიპორტალური ენდოსკოპიური ქირურგია ეფექტური მეთოდია წელის ხერხემლის თიაქრის სამკურნალოდ. აქვს რამდენიმე უპირატესობა ღია ქირურგიასთან შედარებით: ნაკლებია ქსოვილის ტრავმა და სისხლკარგვა, ოპერაციის შემდეგ ტკივილის უფრო სწრაფი რეგრესი წელის არეში, მკურნალობის შედეგებით პაციენტის კმაყოფილება და სტაციონარში ბეგრად ნაკლები ყოფნის დრო.

SURGICAL STABILIZATION OF MULTIPLE RIB FRACTURES AND MULTIPLE LONG BONE FRACTURES OF LOWER EXTREMITIES IN POLYTRAUMA PATIENTS

^{1,3}Dubrov S., ¹Burianov O., ^{1,3}Lianskorunskiy V., ^{1,3}Miasnikov D., ^{2,3}Tkalich V.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv; ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv;
³Kyiv City Clinical Hospital №17, Ukraine

It is established that trauma kills about 5 million people worldwide annually, mainly in young age [48], 1.4 million of deaths are caused by road accidents [49].

Impact of powerful traumatic factors on the human body is resulted in severe injuries, shock, polytrauma and death [13].

The most common injuries in patients with polytrauma are long bone fractures, traumatic brain injury (TBI) and chest trauma [33], which take the third place after TBI and abdominal trauma among the leading causes of death in this category of patients [5,12,13,15,46].

In skeletal trauma femur fracture is one of the most severe injuries. It is associated with increased mortality in patients with polytrauma [8,9,17,42]. Other injuries of the musculoskeletal system, similar to fractures of the femur, are fractures of the tibia [7].

The most common kind of chest injury due to blunt trauma is rib fractures [5,15,24,31], which are often multiple in polytrauma patients and associated with the development of early complications, most common of them are pneumothorax, hemothorax, lung contusion and rupture, combined with unstable chest and impaired respiration which often leads to the development of hypoxemic respiratory failure, pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and death [3,5,6,24].

One of the multiple rib fractures consequences is a flail chest, defined as a fracture of three or more ribs in two or more places, characterized by paradoxical movements of the chest wall which associated with a higher incidence of pulmonary complications and mortality of up to 33% of patients [6,15,16,20,24,46].

The combination of severe chest and skeletal trauma, including long bone fractures of the lower extremities is serious challenge for medical team in the patient management. At present there are conflicting views on the choice of methods and timing for osteosynthesis of the lower extremity fractures in patients with polytrauma, which are the subject of many scientific researches [9, 14, 26, 28, 30, 35, 43, 47].

According to some researches results, severe chest trauma is high risk factor for developing of pulmonary complications, regardless of the method and time of the low extremity bone osteosynthesis [19,26]; but delaying the definitive stabilization of the limb bone fractures in patients with associated chest trauma shows even higher risk of pulmonary complications development [4,9,19,26]. Patients with multiple rib fractures almost always develop respiratory failure and require stabilization of the costal frame, non-surgical treatment, including long-term mechanical ventilation (MV) [20].

Another direction of treatment is surgical stabilization of rib fractures (SSRF), proposed more than 100 years ago, but it has been actively used in the last decade [31]. Development of the flail chest [7,15,20,31], multiple rib fractures with bicortical displacement [31], reduction of hemithorax volume [20,46] by more than 30% [32], development of severe respiratory failure and pain [3,20] is the indication for the operative stabilization of multiple rib fractures.

According to some authors, relative contraindications to such surgical treatment are bilateral pulmonary contusion and poly-

trauma [20], however, other reports consider that presence of TBI should not be an absolute contraindication to the SSRF and patient should be treated individually [31].

There are various recommendations concerning the timing of the SSRF after injury. However, most researches recommend SSRF within the first 72 hours [6,20,31].

The main benefits of surgical rib stabilization described in meta-analyses, prospective and randomized trials [10,22,40] are: decrease in pneumonia incidence [3, 15, 18, 20, 37, 40, 44] and mortality rate [3, 15, 18, 20, 39], decreased duration of MV and need in tracheostomy [3, 10, 15, 16, 18, 20 - 22, 40, 44], reduced length of stay in intensive care unit (LOS ICU) [3, 10, 15, 16, 18, 20-22, 39, 40, 44] and the hospital length of stay (HLOS) [3, 10, 15, 18, 39], which reduces the cost of care in this patient category [16, 21, 37, 39, 40].

At the same time, some other studies have found no difference between HLOS [3] and mortality rate [37] among patients treated by surgery or non-surgical methods.

Considering the small number and conflicting results of the published researches concerning the choice of tactics for the treatment of this category of patients, relatively small proportion of patients who have multiple rib fractures combined with multiple lower extremity bone fractures among all patients with polytrauma, we decided to perform a prospective study with the aim to determine the impact of rib osteosynthesis on the incidence of complications development and mortality in patients with multiple rib fractures and multiple long bone fractures of lower extremities.

Material and methods. Study design: a prospective controlled trial in parallel groups conducted in polytrauma department of Kyiv City Clinical Hospital No. 17 from June 2015 to December 2019.

Inclusion criteria: age ≥ 18 years; polytrauma (combined injury of two or more anatomical regions, with each trauma severity index ≥ 3 points according to the Abbreviated Injury Scale (AIS); presence of at least one of the following parameters: hypotension (systolic blood pressure ≤ 90 mmHg), Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 8 points, acidosis (base excess ≤ -6.0), coagulopathy (activated partial thromboplastin time ≥ 40 s or international normalized ratio ≥ 1.4), age ≥ 70 years; open/closed multiple (2 or more segments) long bone fractures of the lower extremities, one of which is the femur fracture; multiple rib fractures; Injury Severity Score (ISS) ≥ 18 points.

Exclusion criteria: severe chronic comorbidity, which complicates patient's condition and impede stabilization needed for surgical treatment; III degree open fractures (Gustilo-Anderson); patient death before the definitive osteosynthesis; known neoplasm; pregnancy.

The study included 41 patients who met the inclusion criteria and got the same examinations and primary stabilization which included: assessment of damage severity by ISS [2] and New Injury Severity Score (NISS) [27] and individual AIS scales [34], GCS [41]; focused assessment with sonography for trauma (FAST); MSCT (head, neck, chest, abdomen, pelvis) or Whole-body Computed Tomography; monitoring of hemodynamic

parameters, SpO₂, body temperature, general clinical and biochemical blood parameters including coagulation tests, acid-base balance state and blood gases; assessment of general condition (based on the definition of Pape H.C. et al. [29]): “stable”, “borderline”, “unstable” and “in extremis”; shock management, mechanical ventilation, analgesia.

At first 24 hours after trauma included patients were divided into two groups depending on the further treatment method for rib fractures:

- group I included 17 patients who underwent surgical stabilization of rib and sternum fractures with use of Locking Compression Plate and screws;

- group II included 24 patients who were treated without rib osteosynthesis.

The criteria for the patient’s readiness for the definitive fracture fixation (ribs and/or long bones) were: relative stabilization of the vital functions and general patient’s condition, successful shock management, stabilization of hemodynamics without need in vasopressors support, acid-base balance parameters (venous blood lactate < 4, bases excess ≥ - 5.5 and pH ≥ 7.25), according to the Early Appropriate Care protocol [45], Horowitz Index, Respiratory Index PaO₂/FiO₂ ≥ 200).

Bone fractures were classified using the Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association (AO/OTA) classification [23]; open fractures were classified by Gustilo-Anderson definition [11]; chest damage was classified according to the Lung Injury Scale [25].

The treatment tactic has been chosen in accordance with the algorithm developed by Pape H.C. et al. [29], suggesting the use of Early Total Care tactics in patients in stable condition and Damage Control Orthopedics in patients in unstable and in extremis conditions. In our study, none of the included patients was in a stable condition, which made impossible to perform the primary definitive osteosynthesis of bone fractures of the lower extremities and ribs (in group I) at the same time; the lower extremity fractures were temporarily stabilized by external fixation, the definitive osteosynthesis was performed further according to the recommendations of AO/OTA depending on the localization and type of fracture later on.

In group I rib osteosynthesis was performed with plates and screws, with accurate fragment reposition and stable fracture fixation, especially fragmentary ones.

Treatment efficacy was evaluated by following “end points”:

the incidence of ARDS, pneumonia, sepsis and mortality, duration of MV, LOS ICU, and HLOS.

ARDS was determined according to the “Berlin Definition” 2012 [1]; sepsis was diagnosed by “Sepsis-3” criteria (2016) [38]; pneumonia was determined on the basis of Clinical Pulmonary Infection Score ≥ 6 points [36].

The normality distribution was verified using the Shapiro-Wilk test. Providing normal distribution, data is presented as mean, standard deviation±(SD). Qualitative comparative analysis was performed using Fisher’s exact test. The Student’s t-test was used to test the null hypothesis of no difference between the study groups. Statistically significant differences were considered as p<0.05. The analysis was performed using the statistical software IBM SPSS Statistics 23.

Results and discussion. The demographic and clinical characteristics of included patients are shown in Table 1, the groups were comparable in trauma mechanism, number and severity of fractures, patient’s general state severity and demographics (Table 1 and Table 2).

As it is demonstrated in Table 1, among study patients dominated males under 40 years and the main cause of injury was traffic accidents; the majority of patients had severe trauma (ISS in I group - 37.8±7.9 and 36.9±8.6 in group II (p=0.863); NISS - 39.5±9.2 (I group) and 38.5±7.6 (group II), p=0.759) and were comparable in level of consciousness disorders (GCS 8.2±3.5 in group I and 8.7±3.8 in group II p=0.896), which is in line with other researches data for this category of patients.

Initially there were no stable patients in both study groups, the majority of patients in group I and half of group II at the moment of inclusion in the study were at the unstable state (p=0.552).

As it is demonstrated in Table 2, patients of both groups were comparable in number and types of fractures and initial complications of chest trauma. In both groups the incidence of femur and tibia fractures was about 50%, fractures of 3 segments were diagnosed in 5 patients of group I, and 3 patients of group II; one third of long bone fractures of lower extremities (33.3% in group I and 29.4% in group II, p=0.432) were open. The most frequent localization of the lower extremity fractures was diaphysis (87.2% in group I and 82.4% in group II, p=0.373), which confirms the high-energy nature of the injury. Among the chest injuries, patients of both groups had a high percentage of bilateral rib fractures (52.9% in group I and 45.8% in group II, p=0.508).

Table 1. Cause of trauma, demographic and clinical characteristics of study patients

	Group I (n=17)	Group II (n=24)	P
Age (years)	39.5±15.7	40.4±16.1	0.658
Males (n/%)	13/76.5	19/79.2	0.565
Traffic accident(n/%)	12/70.6	18/75.0	0.513
Fall (n/%)	4/23.5	4/16.7	0.437
Other (n/%)	1/5.9	2/8.3	0.630
ISS(point)	37.8±7.9	36.9±8.6	0.863
NISS(point)	39.5±9.2	38.5±7.6	0.759
GCS(point)	8.2±3.5	8.7±3.8	0.896
Stable (n/%)	-	-	-
Borderline (n/%)	4/23.5	7/29.2	0.487
Unstable (n/%)	9/53.0	12/50.0	0.552
In extremis (n/%)	4/23.5	5/20.8	0.565

Table 2. Characteristics of limb and chest damage

	Group I (n=17)	Group II (n=24)	P
Extremities injury			
Long bone fractures in group (n)	39	51	
Closed fractures (n/%)	26/66.7	36/70.6	0.690
Open fractures (n/%)	13/33.3	15/29.4	0.432
Femur (n/%)	19/48.7	28/54.9	0.356
Tibia (n/%)	20/51.3	23/45.1	0.561
Chest trauma			
Rib fractures in group (n)	164	219	
Rib fractures per patient (mean±SD)	9.6±4.4	9.1±3.1	0.647
Unilateral (n/%)	8/47.1	13/54.2	0.416
Bilateral (n/%)	9/52.9	11/45.8	0.508
≥ 5 ≤ 9 (n/%)	9/52.9	16/66.7	0.476
≥ 10 ≤ 15 (n/%)	5/29.4	6/25.0	0.546
≥ 16 ≤ 20 (n/%)	3/17.6	2/8.3	0.367
Sternum fractures (n/%)	7/41.2	6/25.0	0.295
Clavicle fractures (n/%)	6/35.3	7/29.2	0.510
Chest trauma complications			
Pneumothorax (n/%)	16/94.1	22/91.7	0.630
Hemothorax (n/%)	15/88.2	21/87.5	0.665
Lung contusion (n/%)	17/100.0	24/100.0	
Lung rupture (n/%)	15/88.2	21/87.5	0.665
Diaphragm damage (n/%)	2/11.8	1/4.2	0.370
Flail chest (n/%)	8/47.1	9/37.5	0.358
Significant ribs displacement (n/%)	6/35.3	10/41.7	0.467
Decrease volume of hemothorax (n/%)	6/35.3	7/29.2	0.489
Chest deformity (n/%)	3/17.6	5/20.8	0.563
Lung interposition (n/%)	2/11.8	0/0	0.166

Table 3. Timing of limb and rib synthesis

	Group I (n=17)	Group II (n=24)	P
Time from trauma to SSRF (days)	3.1±1.9	-	
Time from trauma to long bone osteosynthesis (days)	6.9±3.2	9,4±3.8	0.039 ^a
Type of osteosynthesis			
Intramedullary nail (n/%)	28/71.8	39/76.5	0.396
Plate (n/%)	11/28.2	12/23.5	0.270

^a- statistical significance was defined as $p < 0.05$

Table 4. Dynamic of the Horowitz Index

	Group I (n=17)	Group II (n=24)	P
1st day after injury	228.7±38.6	236.5±30.7	0.292
5th day after injury	283.3±45.2	221.7±36.6	0.312
10th days after injury	346.6±39.4	229.3±37.8	0.023 ^a
14th day after injury	402.6±44.9	319.3±35.9	0.009 ^a

^a- statistical significance was defined as $p < 0.05$

Table 5. Outcomes

Outcomes	Group I (n=17)	Group II (n=24)	P
Duration of MV (days)	11.6±9.4	18.9±9.9	0.001 ^a
LOS ICU (days)	15.3±10.2	22.1±10.8	0.003 ^a
HLOS (days)	36.9±15.8	44.3±17.4	0.001 ^a
ARDS (n/%)	4/23.5	13/54.2	0.049 ^a
Pneumonia (n/%)	5/29.4	15/62.5	0.038 ^a
Sepsis (n/%)	2/11.8	3/12.5	0.665
Multiple organ failure (n/%)	1/5.9	2/8.3	0.630
Mortality (n/%)	1/5.9	3/12.5	0.445

^a - statistical significance was defined as $p < 0.05$

Clavicle fractures occurred in 6 (35.3%) patients in group I and in 7 (29.2%) patients in group II ($p=0.510$), of which bilateral fractures were found in 2 and 3 patients, respectively. It is well known that the clavicles play an important role in chest carcass formation and its fractures in combination with multiple ribs fractures lead to the dysfunction of respiration biomechanics, deterioration of ventilation-perfusion ratio, developing of tissue hypoxemia and hypoxia. In order to avoid the above-indicated complications, the definitive osteosynthesis of the clavicle with plate and screws was performed in all patients from 2 to 23 hours after injury (9.7 ± 6.7 hours). Thus, the clavicle fractures did not affect the overall outcome of patient treatment in both groups.

High rate of the early post-traumatic complications were observed in patients of both groups: lung contusion of various degrees was diagnosed in 100.0% of cases, pneumothorax - in 94.1% of group I and 91.7% of group II ($p=0.630$), lung rupture/both lungs rupture and hemothorax developed in 88.2% of group I and 87.5% of group II ($p=0.665$) (Table 2).

Respiratory disorders due to chest and brain trauma with need in prolonged mechanical ventilation (≥ 72 hours) developed in 38 patients (16 (94.1%) of group I and in 22 (91.7%) of group II, $p=0.630$). The timing of surgical management of chest and limb trauma is given in Table 3.

In most cases definitive stabilization of multiple long bone fractures of the lower extremity (71.8% and 76.5% in group I and group II, respectively) was performed by reamed intramedullary nail (Table 3).

The period from trauma to the definitive long bone osteosynthesis of the lower extremities was 6.9 ± 3.2 days in group I. In group II shorter term from trauma to limb synthesis was expected, because at least relative restoration of the patient's homeostatic parameters before each surgery was needed in group I. However, as the results showed, the term from trauma to definitive limb synthesis in group II was significantly longer than in group I (9.4 ± 3.8 days and 6.9 ± 3.2 days accordingly, $p=0.039$). The reason for such difference was longer period of respiratory failure in group II patients, which made impossible to perform the limb surgery. This difference in patient respiration ability and disturbances also was confirmed by Horowitz Indexes changes in both groups (Table 4).

One of the main criteria for the evaluation of patient's readiness for surgery and reach of control of the respiratory function during the study was the Horowitz index. At the beginning of the study the Horowitz index was similar in group I and II, and slowly got better with the time in both groups but with better dynamics in group I: at the 5th day Index was tended to be higher in group I, but did not reach significance; but at the 10th and the 14th days the difference become significant.

Results of the study outcomes analyze are shown in Table 5.

During the study it was developed one or another kind of complications in patients of both groups. In group II the incidence of ARDS and pneumonia was significantly higher than in group I, patients who obviously led to the prolonged MV and longer time in ICU and in hospital in general. However, no statistically significant difference was detected in the incidence of sepsis, multiple organs failure and in mortality rate between study groups. The cause of death in the study was: multiple organs failure in group I - 5.9%, group II - 8.3% and refractory septic shock (4.2%) in group II.

Thus our study confirms the higher efficacy of the surgical treatment of multiple rib fractures in polytrauma patients for the reduction of the pulmonary complications and decrease MV duration and LOS ICU, HLOS.

Conclusion. Use of the rib osteosynthesis in patients with severe polytrauma, multiple rib and low extremity fractures is more effective tactic comparing to non-surgical rib fracture treatment, it allows to reduce the incidence of ARDS and pneumonia, decreases the duration of MV, LOS ICU and HLOS but without clear influence on the mortality level.

REFERENCES

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., ... Slutsky, A. S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. // JAMA, (2012). 307(23), 2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
2. Baker, S. P., O'Neill, B., Haddon, W., Jr, & Long, W. B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. // The Journal of Trauma, (1974). 14(3), 187–196.
3. Beks, R. B., Peek, J., de Jong, M. B., Wessel, K., et al. Fixation of flail chest or multiple rib fractures: current evidence and how to proceed. A systematic review and meta-analysis. // European Journal of Trauma and Emergency Surgery (2019). 45(4), 631–644. doi:10.1007/s00068-018-1020-x
4. Brundage, S. I., McGhan, R., Jurkovich, G. J., Mack, C. D., & Maier, R. V. Timing of femur fracture fixation: effect on outcome in patients with thoracic and head injuries. The Journal of Trauma, (2002). 52(2), 299–307. https://doi.org/10.1097/00005373-200202000-00016
5. Chrysou, K., Halat, G., Hokschi, B., Schmid, R. A., & Kocher, G. J. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients-still a relevant problem?. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, (2017). 25(1), 42. doi:10.1186/s13049-017-0384-y

6. de Campos, J., White, T. W. Chest wall stabilization in trauma patients: why, when, and how? // *Journal of Thoracic Disease*, (2018). 10(Suppl 8), S951–S962. doi:10.21037/jtd.2018.04.69
7. Ebrahimpour, A., Okhovatpour, M. A., Sadighi, M., Sarejloo, A. H., & Sajjadi, M. M. Comparative investigation of percutaneous plating and intramedullary nailing effects on IL-6 production in patients with tibia shaft fracture. // *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*, (2017). 51(6), 478–481. doi:10.1016/j.aott.2017.09.006
8. El Beaino, M., Morris, R. P., Lindsey, R. W., Gugala, Z. Biomechanical Evaluation of Dual Plate Configurations for Femoral Shaft Fracture Fixation. // *BioMed research international*, 2019, 5958631. doi:10.1155/2019/5958631
9. El-Menyar, A., Muneer, M., Samson, D., (2018). Early versus late intramedullary nailing for traumatic femur fracture management: meta-analysis. // *Journal of orthopaedic surgery and research*, 13(1), 160. doi:10.1186/s13018-018-0856-4
10. Granetzny, A., Abd El-Aal, M., Emam, E., Shalaby, A., & Boseila, A. (2005). Surgical versus conservative treatment of flail chest. Evaluation of the pulmonary status. // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 4(6), 583–587. doi:10.1510/ivcts.2005.111807
11. Gustilo, R. B., & Anderson, J. T. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, (1976). 58(4), 453–458.
12. Hildebrand, F., Giannoudis, P. V., Griensven, M. et al. Pape, H. C. Management of polytraumatized patients with associated blunt chest trauma: a comparison of two European countries. // *Injury*, (2005). 36(2), 293–302. doi:10.1016/j.injury.2004.08.012
13. Horst, K., Simon, T. P., Pfeifer, R., et al. Characterization of blunt chest trauma in a long-term porcine model of severe multiple trauma. // *Scientific reports*, (2016). 6, 39659. doi:10.1038/srep39659
14. Jiang, M., Li, C., Yi, C., Tang, S. Early intramedullary nailing of femoral shaft fracture on outcomes in patients with severe chest injury: A meta-analysis. // *Scientific reports*, (2016). 6, 30566. doi:10.1038/srep30566
15. Kasotakis, G., Hasenboehler, E. A., Streib, E. W., et al. Operative fixation of rib fractures after blunt trauma: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, (2017). 82(3), 618–626. doi:10.1097/TA.0000000000001350
16. Kocher, G. J., Sharafi, S., Azenha, L. F., Schmid, R. A. Chest wall stabilization in ventilator-dependent traumatic flail chest patients: who benefits? // *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, (2017). 51(4), 696–701. doi:10.1093/ejcts/ezw365
17. Li, A. B., Zhang, W. J., Guo, W. J., et al. Reamed versus unreamed intramedullary nailing for the treatment of femoral fractures: A meta-analysis of prospective randomized controlled trials. // *Medicine*, (2016). 95(29), e4248. doi:10.1097/MD.0000000000004248
18. Liang, Y. S., Yu, K. C., Wong, C. S., et al. Does Surgery Reduce the Risk of Complications Among Patients with Multiple Rib Fractures? A Meta-analysis. // *Clinical orthopaedics and related research*, (2019). 477(1), 193–205. doi:10.1097/CORR.0000000000000495
19. Liu, X. Y., Jiang, M., Yi, C. L., Bai, X. J., & Hak, D. J. (2016). Early intramedullary nailing for femoral fractures in patients with severe thoracic trauma: A systemic review and meta-analysis. // *Chinese journal of traumatology = Zhonghuachuangshangzazhi*, 19(3), 160–163. doi:10.1016/j.cjttee.2016.04.001
20. Lodhia, J. V., Konstantinidis, K., & Papagiannopoulos, K. (2019). Surgical management of multiple rib fractures/flail chest. // *Journal of Thoracic Disease*, 11(4), 1668–1675. doi:10.21037/jtd.2019.03.54
21. Majercik, S., Wilson, E., Gardner, S., et al. In-hospital outcomes and costs of surgical stabilization versus nonoperative management of severe rib fractures. // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, (2015). 79(4), 533–539. doi:10.1097/TA.0000000000000820
22. Marasco, S. F., Davies, A. R., Cooper, J., et al. Prospective randomized controlled trial of operative rib fixation in traumatic flail chest. // *Journal of the American College of Surgeons*, (2013). 216(5), 924–932. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.024
23. Meinberg, E. G., Agel, J., Roberts, C. S., Karam, M. D., Kellam, J. F. Fracture and Dislocation Classification Compendium-2018. // *Journal of Orthopaedic Trauma*, (2018). 32 Suppl 1, S1–S170. doi:10.1097/BOT.0000000000001063
24. Mitchell J. D. Blunt chest trauma: is there a place for rib stabilization? // *Journal of Thoracic Disease*, (2017). 9(Suppl 3), S211–S217. doi:10.21037/jtd.2017.04.05
25. Moore, E. E., Malangoni, M. A., Cogbill, T. H., et al. Organ injury scaling IV: Thoracic vascular, lung, cardiac, and diaphragm. // *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, (1994). 36(3), 299–300. https://doi.org/10.1097/00005373-199403000-00002
26. Nahm, N. J., Como, J. J., Wilber, J. H., Vallier, H. A. Early appropriate care: definitive stabilization of femoral fractures within 24 hours of injury is safe in most patients with multiple injuries. // *The Journal of Trauma*, (2011). 71(1), 175–185. doi:10.1097/TA.0b013e3181fc93a2
27. Osler, T., Baker, S. P., Long, W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. // *The Journal of Trauma*, (1997). 43(6), 922–926. https://doi.org/10.1097/00005373-199712000-00009
28. Pape, H. C., Krettek, C. Frakturversorgung des Schwerverletzten--Einfluss des Prinzips der "verletzungsadaptierten Behandlungsstrategie" ("damage control orthopaedic surgery") // *Der Unfallchirurg*, (2003). 106(2), 87–96. doi:10.1007/s00113-003-0580-2
29. Pape, H. C., Giannoudis, P. V., Krettek, C., Trentz, O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. // *Journal of Orthopaedic Trauma*, (2005). 19(8), 551–562. doi:10.1097/01.bot.0000161712.87129.80
30. Pape, H. C., Rixen, D., Morley, J., et al. EPOFF Study Group Impact of the method of initial stabilization for femoral shaft fractures in patients with multiple injuries at risk for complications (borderline patients). // *Annals of Surgery*, (2007). 246(3), 491–501. doi:10.1097/SLA.0b013e3181485750
31. Pieracci, F. M., Majercik, S., Ali-Osman, F., et al. Consensus statement: Surgical stabilization of rib fractures rib fracture colloquium clinical guidelines. // *Injury*, (2017). 48(2), 307–321. https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.11.026
32. Pieracci, F. M., Lin, Y., Rodil, M., Synder, M., et al. A prospective, controlled clinical evaluation of surgical stabilization of severe rib fractures. // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, (2016). 80(2), 187–194. doi:10.1097/TA.0000000000000925
33. Probst, C., Pape, H. C., Hildebrand, F., et al. 30 years of

- polytrauma care: An analysis of the change in strategies and results of 4849 cases treated at a single institution. // *Injury*, (2009). 40(1), 77–83. doi:10.1016/j.injury.2008.10.004
34. Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated scale. // *JAMA*, (1971).215(2), 277–280. <https://doi.org/10.1001/jama.1971.03180150059012>
35. Rixen, D., Steinhäusen, E., Sauerland, S., Lefering, R., Maegele, M. G., Bouillon, B., ... and members of the Damage Control Study Group Randomized, controlled, two-arm, interventional, multicenter study on risk-adapted damage control orthopedic surgery of femur shaft fractures in multiple-trauma patients. // *Trials*, (2016). 17, 47. doi:10.1186/s13063-016-1162-2
36. Schurink, C., Nieuwenhoven, C., Jacobs, J. A., et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. // *Intensive care medicine*, (2004). 30(2), 217–224. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2018-2>
37. Schuurmans, J., Goslings, J. C., Schepers, T. Operative management versus non-operative management of rib fractures in flail chest injuries: a systematic review. // *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*, (2017). 43(2), 163–168. doi:10.1007/s00068-016-0721-2
38. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). // *JAMA*, (2016). 315(8), 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287
39. Swart, E., Laratta, J., Slobogean, G., Mehta, S. Operative Treatment of Rib Fractures in Flail Chest Injuries: A Meta-analysis and Cost-Effectiveness Analysis. // *Journal of orthopaedic trauma*, (2017). 31(2), 64–70. doi:10.1097/BOT.0000000000000750
40. Tanaka, H., Yukioka, T., Yamaguti, Y., et al. Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? A prospective randomized study of management of severe flail chest patients. // *The Journal of trauma*, (2002). 52(4), 727–732. doi:10.1097/00005373-200204000-00020
41. Teasdale, G., Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. // *Lancet (London, England)*, (1974). 2(7872), 81–84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)
42. Testa, G., Aloj, D., Ghirri, A., Petruccioli, E., Pavone, V., Massé, A. Treatment of femoral shaft fractures with monoaxial external fixation in polytrauma patients. *F1000Research*, (2017). 6, 1333. doi:10.12688/f1000research.11893.1
43. Tuttle, M. S., Smith, W. R., Williams, A. E., et al. Safety and efficacy of damage control external fixation versus early definitive stabilization for femoral shaft fractures in the multiple-injured patient. // *The Journal of Trauma*, (2009). 67(3), 602–605. doi:10.1097/TA.0b013e3181aa21c0
44. Uchida, K., Nishimura, T., Takesada, H., et al. Evaluation of efficacy and indications of surgical fixation for multiple rib fractures: a propensity-score matched analysis. // *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*, (2017). 43(4), 541–547. doi:10.1007/s00068-016-0687-0
45. Vallier, H. A., Moore, T. A., Como, J. J., et al. Complications are reduced with a protocol to standardize timing of fixation based on response to resuscitation. // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, (2015). 10, 155. doi:10.1186/s13018-015-0298-1
46. Vana, P. G., Neubauer, D. C. Contemporary management of flail chest. // *The American surgeon*, (2014). 80(6), 527–535.
47. Weninger, P., Figl, M., Spitaler, R., Mauritz, W., Hertz, H. Early unreamed intramedullary nailing of femoral fractures is safe in patients with severe thoracic trauma. // *The Journal of trauma*, (2007). 62(3), 692–696. doi:10.1097/01.ta.0000243203.38466.e0
48. WHO, Global Health Observatory (GHO) data. https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/
49. WHO, The top 10 causes of death 24 May 2018 <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

SUMMARY

SURGICAL STABILIZATION OF MULTIPLE RIB FRACTURES AND MULTIPLE LONG BONE FRACTURES OF LOWER EXTREMITIES IN POLYTRAUMA PATIENTS

^{1,3}Dubrov S., ¹Burianov O., ^{1,3}Lianskorunskiy V.,
^{1,3}Miasnikov D., ^{2,3}Tkalich V.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv; ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv; ³Kyiv City Clinical Hospital №17, Ukraine

Objectives - determine the impact of rib osteosynthesis on the incidence of complications development and mortality in patients with multiple rib fractures and multiple long bone fractures of lower extremities.

A prospective controlled trial was conducted from June 2015 to December 2019, and included adult patients with polytrauma, Injury Severity Score (ISS) ≥ 18 , multiple long bone fractures of lower extremities, one of which is the femur, and multiple rib fractures. All included patients were divided into two groups: in Group I – 17 patients who underwent surgical stabilization of rib fractures, Group II – 24 included patients treated without rib osteosynthesis.

There were no significant statistical differences between patients of Group I and Group II in demographics, mechanism of injury, severity of trauma, and overall patient status. All patients had high rates of injury severity for ISS (37.8 ± 7.9 vs. 36.9 ± 8.6 , $p=0.863$), New Injury Severity Score (NISS) (39.5 ± 9.2 vs. 38.5 ± 7.6 , $p=0.759$) and Glasgow Coma Scale (GCS) (8.2 ± 3.5 vs. 8.7 ± 3.8 , $p=0.896$). The time between trauma and rib osteosynthesis in Group I was 3.4 ± 1.7 days. The period from trauma to definitive long bone osteosynthesis was 6.9 ± 3.2 days in Group I and 9.4 ± 3.8 days in Group II ($p=0.039$).

Patients of Group I compared with Group II had a lower incidence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (23.5% vs. 54.2%, $p=0.049$) and pneumonia (29.4% vs. 62.5%, $p=0.038$), shorter terms of Mechanical Ventilation (MV) (11.6 ± 9.4 vs. 18.9 ± 9.9 , $p=0.001$), Length Of Stay in Intensive Care Unit (LOS ICU) (15.3 ± 10.2 vs. 22.1 ± 10.8 , $p=0.003$) and Hospital Length Of Stay (HLOS) (36.9 ± 15.8 vs. 44.3 ± 17.4 , $p=0.001$).

Use of the rib osteosynthesis in patients with severe polytrauma, multiple rib and long bone of lower extremity fractures is more effective tactic comparing to non-surgical rib fracture treatment, it allows to reduce the incidence of ARDS and pneumonia, decreases the duration of MV, LOS ICU and HLOS.

Keywords: polytrauma, chest trauma, multiple rib fractures, multiple fractures of long bones, surgical stabilization.

РЕЗЮМЕ

ОПЕРАТИВНАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПЕРЕЛОМОВ РЕБЕР И ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ

^{1,3}Дубров С.О., ¹Бурьянов О.А., ^{1,3}Лянскорунский В.М., ^{1,3}Мясников Д.В., ^{2,3}Ткалич В.В.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; ²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев; ³Киевская городская клиническая больница №17, Украина

Цель исследования - определение влияния остеосинтеза ребер на частоту развития осложнений и летальности у пациентов с множественными переломами ребер и длинных костей нижних конечностей.

С июня 2015 г. по декабрь 2019 г. проведено проспективное контролируемое исследование, в которое были включены совершеннолетние пациенты с политравмой, Injury Severity Score (ISS) ≥ 18 баллов, множественными переломами длинных костей нижних конечностей, одна из которых бедренная, и множественными переломами ребер. Пациенты распределены на две группы: I группа – 17 пациентов с политравмой, которым выполнена оперативная стабилизация переломов ребер, II группа - 24 пациента с политравмой, которым остеосинтез ребер не выполнялся.

Среди пациентов обеих групп статистически значимых различий по демографическим показателям, показателям механизма повреждений, тяжести травмы и общего состояния не выявлено. У всех пациентов отмечались тяжелые травмы по ISS (37,8 \pm 7,9 vs. 36,9 \pm 8,6, p=0,863), New Injury Severity Score (NISS) (39,5 \pm 9,2 vs. 38,5 \pm 7,6, p=0,759), Glasgow Coma Scale (GCS) (8,2 \pm 3,5 vs. 8,7 \pm 3,8, p=0,896).

Срок между травмой и остеосинтезом ребер в I группе составил 3,4 \pm 1,7 суток. Срок от травмы до окончательного остеосинтеза длинных костей нижних конечностей в I группе составил 6,9 \pm 3,2 суток, во II - 9,4 \pm 3,8 суток (p=0,039).

У пациентов I группы в сравнении с пациентами II группы частота острого респираторного дистресс-синдрома (23,5% vs. 54,2%, p=0,049) и пневмонии (29,4% vs. 62,5%, p=0,038) была ниже, короче сроки механической вентиляции легких (11,6 \pm 9,4 vs. 18,9 \pm 9,9, p=0,001), пребывание в отделении интенсивной терапии (15,3 \pm 10,2 vs. 22,1 \pm 10,8, p=0,003) и меньше продолжительность лечения (36,9 \pm 15,8 vs. 44,3 \pm 17,4, p=0,001).

Остеосинтез ребер у пациентов с тяжелой политравмой, множественными переломами ребер и длинных костей нижних конечностей является более эффективной тактикой в сравнении с консервативным лечением переломов ребер и позволяет снизить частоту развития острого респираторного дистресс-синдрома, пневмонии, уменьшить длительность механической вентиляции легких, сроки лечения в отделении интенсивной терапии и общий срок лечения.

რეზიუმე

ნეკნების და ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების მრავლობითი მოტეხილობების ოპერატიული სტაბილიზაცია პაციენტებში პოლიტრავმით

^{1,3}ს.დუბროვი, ¹ო.ბურიაანოვი, ^{1,3} ვ.ლიანსკორუნსკი, ^{1,3}დ.მეიასნიკოვი, ^{2,3}ვ.ტკალიჩი

¹ა.ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი; ²ეკიმთა დიპლომის შემდგომი განათლების პ.ლ.შუპიკის სახ. ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი; ³კიევის №17 საქალაქო კლინიკური საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნეკნების ოსტეოსინთეზის გავლენის შეფასება გართულებათა და სიკვდილობის განვითარებაში პაციენტებში ნეკნების და ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების მრავლობითი მოტეხილობით.

2015 წლის ივნისიდან 2019 წლის დეკემბრის ჩათვლით ჩატარებულია პროსპექტული კონტროლირებადი კვლევა, რომელშიც ჩართული იყო სრულწლოვანი პაციენტები პოლიტრავმით, Injury Severity Score (ISS) ≥ 18 ქულა, ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების მრავლობითი მოტეხილობით (მათ შორის ერთი - ბარძაყის ძვალი) და ნეკნების მრავლობითი მოტეხილობით. პაციენტები განაწილდა ორ ჯგუფად: I – 17 პაციენტი, რომელთაც ჩატარდა ნეკნების ოპერატიული სტაბილიზაცია, II - 24 პაციენტი, ვისთანაც ნეკნების ოსტეოსინთეზი არ ჩატარებულა.

I და II ჯგუფების პაციენტებს შორის დემოგრაფიული მახვევების, ტრავმის სიმძიმის და პაციენტის საერთო მდგომარეობის მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა. ყველა პაციენტს ISS-ის მიხედვით ჰქონდა ტრავმის სიმძიმის მაღალი მაჩვენებლები (37,8 \pm 7,9 vs. 36,9 \pm 8,6, p=0,863), New Injury Severity Score (NISS) (39,5 \pm 9,2 vs. 38,5 \pm 7,6, p=0,759),

Glasgow Coma Scale (GCS) (8,2 \pm 3,5 vs. 8,7 \pm 3,8, p=0,896). ვადამ ტრავმასა და ნეკნების ოსტეოსინთეზს შორის I ჯგუფში შეადგინა 3,4 \pm 1,7 დღე. ვადამ ტრავმიდან ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების საბოლოო ოსტეოსინთეზამდე I ჯგუფში შეადგინა 6,9 \pm 3,2 დღე, II ჯგუფში - 9,4 \pm 3,8 დღე (p=0,039). I ჯგუფის პაციენტებში, II ჯგუფთან შედარებით, ნაკლები იყო მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის (23,5% vs. 54,2%, p=0,049) და პნევმონიის (29,4% vs. 62,5%, p=0,038) სიხშირე, ფილტვების მექანიკური ვენტილაციის (11,6 \pm 9,4 vs. 18,9 \pm 9,9, p=0,001), ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ყოფნის (15,3 \pm 10,2 vs. 22,1 \pm 10,8, p=0,003) ვადა და მკურნალობის საერთო ხანგრძლივობა (36,9 \pm 15,8 vs. 44,3 \pm 17,4, p=0,001).

ნეკნების ოსტეოსინთეზი პაციენტებში მიმე პოლიტრავმით, ქვედა კიდურების გრძელი ძვლების და ნეკნების მრავლობითი მოტეხილობით უფრო ეფექტური ტაქტიკაა, ვიდრე ნეკნების მოტეხილობის კონსერვატიული მკურნალობა, იძლევა მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის და პნევმონიის განვითარების სიხშირის, ფილტვების მექანიკური ვენტილაციის ვადის, ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ყოფნის ვადის და მკურნალობის საერთო ხანგრძლივობის შემცირების საშუალებას.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЕЙШЕЙ МИНИИНВАЗИВНОЙ СИСТЕМЫ ЗАДНЕЙ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ КРЕСТЦА

¹Лешко М.М., ²Слынько Е.И.

¹Александровская клиническая больница, Киев;

²Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, Киев, Украина

Резекция опухолей крестца приводит к нестабильности поясничного отдела позвоночника, тазового кольца и сочленения позвоночника с тазовым кольцом. Поэтому операция удаления опухолей крестца должна заканчиваться фиксацией поясничного отдела позвоночника с тазовым кольцом [3,10]. Традиционная фиксация поясничного отдела позвоночника с тазовым кольцом - длительная инвазивная процедура. Резекция крестца приводит к невозможности фиксации системы к позвонкам S1 или S2, требуя фиксации в гребни подвздошных костей. Традиционная система транспедикулярной фиксации, включающая установку нескольких винтов в поясничном отделе позвоночника и только по одному длинному шурупу в подвздошные кости, является недостаточно надежной в месте крепления к подвздошным костям. Поэтому зачастую требуется дополнительная фиксация подвздошных костей между собой [9].

Подводя итог, можно выделить 3 существенных недостатка традиционной транспедикулярной фиксации после операций удаления опухолей крестца: 1) длительный кровотокающий этап открытой фиксации на фоне существенной кровопотери при удалении опухоли крестца; 2) недостаточно надежная фиксация системы в подвздошные кости; 3) необходимость дополнительной фиксации подвздошных костей между собой пластинами [5,9].

Целью исследования явилось внедрение техники малоинвазивной оперативной фиксации хребта после операций удаления опухолей крестца, позволяющей устранить вышеописанные недостатки традиционной транспедикулярной фиксации.

Материал и методы. Изучены данные клинического и инструментального обследования, тактика хирургического удаления опухолей крестца и отдаленные результаты лечения 96 больных, прооперированных по поводу опухолей крестца в Институте нейрохирургии имени академика А.П. Ромоданова в период с 2005 по 2019 г. I группу составили 9 больных, у которых наряду с удалением опухолей крестца использована задняя миниинвазивная система транспедикулярной фиксации CD HORIZON® LONGITUDE® II [4] на 4-6 винтов в поясничном отделе, установленная пункционно, с 4 винтами в гребни подвздошных костей открытым способом. Больные I группы прооперированы в период с 2015 по 2019 гг.

II группу составили 87 больных, у которых опухоли крестца удалены через задний доступ с установкой традиционных транспедикулярных систем, фиксированных в 4-6 точках в поясничном отделе 2 винтами в гребни подвздошных костей, прооперированных в период с 2005 по 2015 гг.

Обследование включало КТ, МРТ, электронейромиографию и остеосцинтиграфию. Всесторонне изучалась клиничко-неврологическая симптоматика до операции. Анализировались операционные находки, радикальность оперативных вмешательств. Контрольные рентгенография, КТ или МРТ исследование выполнены всем больным в раннем послеоперационном периоде. Неврологическая симптоматика оценена перед выпиской и в отдаленном периоде на амбулаторных визитах больных.

Неврологическую оценку проводили по стандартизированным шкалам (таблицы 1-6).

Таблица 1. Шкала расстройств функции мочевого пузыря

Балл	Повреждения выше спинального парасимпатического центра S2-S4 (проводниковые нарушения)	Повреждения спинального парасимпатического центра S2-S4 или его корешков (нарушение крестцовой рефлекторной дуги)
0	Периодическое недержание мочи (Произвольное выделение мочи отсутствует, пузырь опорожняется сам при растяжении мочой)	Атония мочевого пузыря, пузырь переполнен. Переполнение пузыря проявляется непрерывным выделением мочи по каплям с остаточной мочой (парадоксальное недержание мочи) или истинное недержание мочи
1	- задержка мочи - императивные позывы	- задержка мочи - незначительное выделение мочи без позывов
2	Нормальная функция	Нормальная функция

Таблица 2. Шкала изменений глубоких рефлексов

Балл	Глубокие рефлексы
0	Глубокие рефлексы отсутствуют
1	Глубокие рефлексы снижены
2	Глубокие рефлексы нормальные
3	Глубокие рефлексы повышены
4	Резко повышенные рефлексы с расширением рефлексогенных зон / клонусы стоп, коленных чашечек

Таблица 3. Шкала радикулярного или сегментарного болевого синдрома

Балл	Проявления болевого синдрома
0	Интенсивная боль в покое, требующая постоянного приема анальгетиков
1	Боль в покое, не требующая постоянного приема анальгетиков
2	Боль при незначительной физической нагрузке, требующая применения анальгетиков
3	Боль при обычной нагрузке, не требующая приема анальгетиков
4	Незначительная боль при тяжелых физических нагрузках
5	Боли нет

Таблица 4. Шкала сегментарных двигательных нарушений

Балл	Мышечная сила
0	Паралич миотома
1	Резко выраженное снижение силы миотома, визуальное или пальпаторное наличие сокращения мышц
2	Выраженное снижение мышечной силы миотома, активные движения, которые не могут противостоять силе гравитации
3	Умеренное снижение силы мышц миотома, активные движения, которые могут противостоять силе гравитации
4	Легкое снижение мышечной силы, активные движения в полном объеме, которые могут противостоять умеренному сопротивлению
5	Функция миотома не нарушена

Таблица 5. Шкала оценки сегментарных и корешковых нарушений тактильной и болевой чувствительности

Балл	Расстройства поверхностной чувствительности
0	Анестезия
1	Грубое снижение чувствительности (ощущение уколов, как незначительных нелокализованных прикосновений)
2	Выраженное снижение чувствительности (ощущение уколов, как тупых локализованных прикосновений)
3	Незначительная гипестезия (ощущение уколов, сниженное по сравнению с участками кожи с сохраненной иннервацией)
4	Нормальная чувствительность

Таблица 6. Шкала степени опухолевой компрессии корешков крестцового канала

Балл	Степень компрессии
0	Компрессии нет, замещение крестцового канала отсутствует (0%)
1	Незначительная компрессия, замещение крестцового канала до 25%
2	Умеренная компрессия, замещение крестцового канала на 25-50%
3	Выраженная компрессия, замещение крестцового канала на 50-75%
4	Грубая компрессия, замещение крестцового канала на 75-100%

Статистическая обработка проведена с помощью программ Stata 9 и MS Excel. Количественные параметры приведены в формате среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего (минимум, максимум). Оценка статистической значимости отличий выполнена с помощью критерия Уилкоксона для внутригрупповых и критерия Манна-Уитни для межгрупповых сравнений

Результаты и обсуждение. Традиционная техника хирургического лечения опухолей крестца и фиксации широко описана в литературе [7] и в наших предыдущих работах [1]. В данной работе приводится разработанная нами инновацион-

ная техника миниинвазивной транспедикулярной фиксации с открытой фиксацией в гребни подвздошных костей.

Сперва пункционно выполняли установку транспедикулярных шурупов в поясничном отделе. Такой подход существенно уменьшал интраоперационную кровопотерю.

Транспедикулярную фиксацию выполняли путем проведения пункционных шурупов через расчетные точки ножки дуг в тела позвонков L1-L5 в зависимости от стабильности позвонков. Как правило, для фиксации использовались позвонки L3-L4. В случае необходимости к фиксации могли привлекаться позвонки L1, L2, L5.

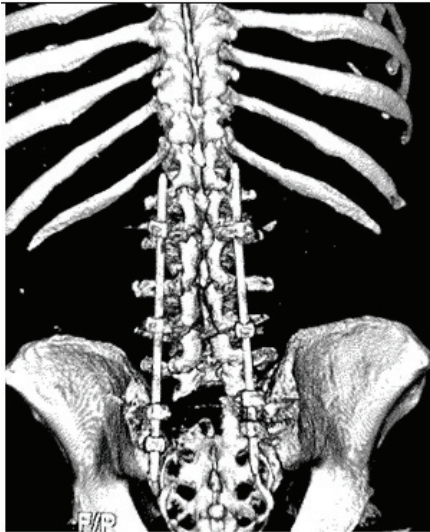
Расчетными точками служили места соединения верхнего суставного отростка с поперечным отростком. Пункционную иглу для вертебропластики проводили в переднюю часть тела позвонка латерально, после чего по игле устанавливали спицы. Далее иглу вынимали, по спице вводили ряд расширителей. После установки последнего расширителя в тело позвонка вкручивали мечик, нарезая резьбу для винта. Мечик выкручивали из тела позвонка, куда вкручивали шуруп, закрепленный в держателе. Шурупы проводили по конвергентной методике, пытаясь проводить их параллельно верхней замыкательной пластинке как можно ближе к ней, поскольку кортикальный слой тела позвонка наиболее прочный. Как правило, использовали 4 шурупа, установленные в тела L2-L3-L4.

Далее выполняли разрез на уровне L5-S4-5 (в зависимости от локализации опухоли крестца) и скелетировали соответствующие дуги позвонков. После ламинэктомии выделяли терминальные отделы дурального мешка и крестцовые корешки. Среди них локализовались опухоли крестцовой

кости, которые распространялись вентрально на крестцовые позвонки S1-S5. Постепенно кусками или блоком опухоль крестца удаляли. Опухоль, растущую среди корешков, преимущественно удаляли кусками для сохранения корешков крестцового канала, опухоль в телах S1-S5 можно было обойти со всех сторон и удалить одним блоком. После удаления опухоли выполняли тщательный гемостаз. Дефект крестца ничем не заполняли.

Не зашивая основную рану открытым способом скелетировали и выделяли задние гребни подвздошных костей. В них друг над другом вкручивали 2 шурупа. Расстояние между шурупами было как минимум 2 см. Использовали длинные шурупы - 65-75 мм. Вся методика выполнялась под постоянным рентгеновским контролем на флюороскопе.

Последним этапом устанавливались фиксирующие штанги между установленными транспедикулярными шурупами (рис.). На поясничном уровне L2-L5 (или других позвонков) штанги устанавливались пункционно, закрыто, на шурупы в гребнях подвздошных костей штанги устанавливались открыто.



а



б



с



д

Рис. КТ-реконструкция. Состояние после удаления опухоли S1-S2. Общий вид транспедикулярной системы фиксации L2-L4 на два шурупа в подвздошные кости. а – вид сзади;

б – вид сбоку, визуализируются два шурупа в подвздошную кость слева; с – вид сбоку, видны два шурупа в подвздошную кость справа; д – вид сзади, видна значительная деструкция позвонков S1-S2 крестца

Таблица 7. Динамика данных стандартизированного неврологического обследования ($M \pm m$)

Параметр	I группа, n=9		II группа, n=83-87	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тазовые расстройства	0,78±0,22	1,78±0,15*	0,83±0,068	1,79±0,054*
Глубокие рефлексы	1,44±0,41	1,67±0,40	1,37±0,13	1,58±0,11
Болевой синдром	2,11±0,54	3,89±0,42*	2,24±0,17	3,92±0,15*
Мышечная сила	2,56±0,53	3,44±0,50*	2,64±0,19	3,52±0,17*
Чувствительность	1,44±0,37	3,11±0,35*	1,42±0,12	3,02±0,10*
Компрессия корешков	3,11±0,31	0,56±0,24*	2,98±0,10	0,51±0,08*

примечание: * – уровень значимости $p < 0,05$ в сравнении со значением в той же группе до лечения (парный критерий Уилкоксона)

Осложнения хирургического лечения

В I группе больных осложнений, связанных с применением предложенного метода фиксации и повреждений нервных структур не выявлено. Осложнения, такие как кровотечение при удалении опухолей отмечались у 4 больных из 9. Кровотечение удалось остановить.

Во II группе, где 87 случаев опухолей крестца были удалены с последующим установлением традиционных транспедикулярных систем, средняя кровопотеря составила $2,8 \pm 0,12$ л и варьировала в пределах от 0,8 до 5,6 л. Вследствие кровопотери и нестабильной гемодинамики умерло 4 больных. Повреждений нервных структур в ходе фиксации позвоночника во II группе также не отмечалось.

Результаты хирургического лечения

Из 9 больных I группы миелома диагностирована в 1, метастазы рака прямой кишки - 1, метастазы рака матки - 1, лимфомы - 1, саркома - 2, хондросаркома - 1, хордома - в 1 случае.

Срок наблюдения больных в I группе варьировал в пределах от 13 месяцев до 3 лет. Средний срок катамнеза составил $1,9 \pm 0,17$ года, учитывая относительно недавнее внедрение такой методики. В отдаленном периоде удалось проследить 8 из 9 оперированных больных. Рецидивов опухолей за этот период не наблюдалось. Данных о летальных случаях в отдаленном периоде также не выявлено. Все больные получали облучение на линейном ускорителе и химиотерапию в соответствии с чувствительностью опухолей. Ни в одном из отслеженных случаев дислокации системы, дислокации или смещения зафиксированных позвонков не наблюдалось.

Из 87 больных II группы миеломы имели место в 22, метастазы рака прямой кишки - 4, метастазы рака матки - 3, лимфомы - 5, сакомы - 34, хондросаркомы - 11 и хордомы - в 8 случаях.

Срок наблюдения больных во II группе варьировал в пределах от 2,6 до 9 лет. Средний срок катамнеза составил $4,3 \pm 0,24$ года. В отдаленном периоде удалось проследить 47 больных. Рецидивы опухолей отмечены у 29 больных. Зафиксировано 17 летальных случаев в отдаленном периоде, обусловленных метастазированием и локальными рецидивами опухолей. Большинство больных (69 из 87) получали облучение на линейном ускорителе и химиотерапию в соответствии с чувствительностью опухолей. В 6 случаях мы наблюдали дислокации системы, а именно дислокации шурупов, установленных в гребни подвздошных костей.

Неврологические результаты лечения

Результаты стандартизированной оценки неврологической симптоматики и компрессии корешков крестцового канала по шкалам, описанным в Таблицах 1-6, до оперативного вмешательства и перед выпиской из стационара, приведены в таблице 7.

До и после оперативного вмешательства пациенты обеих групп имели схожую неврологическую симптоматику ($p > 0,05$ по всем шкалам), что свидетельствует о сопоставимости исходного состояния и объема основного оперативного вмешательства в I и II группах. В течение первого месяца после вмешательства практически полностью регрессировали болевой синдром и проявления радикулопатии. Тазовые нарушения у порядка 80% больных, как первой, так и второй группы регрессировали полностью, у 20% больных они регрессировали частично.

При рецидивах опухолей, отслеженных у части пациентов контрольной группы, вследствие компрессии корешков крестцового канала неврологическая симптоматика рецидивировала. Ввиду различной длительности наблюдения сопоставить частоту рецидивов в группах не представляется возможным.

Опухоли крестца составляют около 7% опухолей позвоночника [10]. В крестце встречаются плазмоцитомы, хордомы, хордосаркомы и метастазы рака. Лечебная тактика зависит от агрессивности опухоли, деструкции крестца, компрессии нервных структур, инвазии в окружающие ткани (пресаكرальное пространство, прямую кишку, полость малого таза). Показано, что при радикальном удалении опухолей количество рецидивов ниже, а срок жизни существенно больше [3].

Радикальное хирургическое удаление опухолей крестца требует проведения объемных вмешательств, при которых нарушается стабильность тазового кольца и связь таза с поясничным отделом позвоночника [9]. Вмешательство должно заканчиваться тем или иным видом фиксации позвоночника с тазовым кольцом [5]. За последние годы предложено много методик стабилизации поясничного отдела позвоночника с тазовым кольцом [2]. Основными их недостатками остаются продолжительность, травматичность и кровотечение во время фиксации [6,8]. Предложенная нами методика существенно уменьшает травматичность и кровотечение на этапе установки фиксирующих систем.

Заключение. Использование задней минимально инвазивной системы транспедикулярной фиксации позволяет значительно уменьшить интраоперационную кровопотерю. При этом по надежности такие системы фиксации сравнимы или даже превышают традиционные, что обусловлено дополнительными точками фиксации в гребни подвздошных костей. Радикальность хирургических вмешательств с использованием задних минимально инвазивных систем транспедикулярной фиксации и стандартных методов фиксации одинакова. Клинические результаты лечения в обеих группах больных также существенно не отличаются.

Таким образом, применение задней минимально инвазивной системы транспедикулярной фиксации имеет преимущества по сравнению с технологией открытой фиксации позвоночни-

ка и тазового кольца, состоящие в существенном уменьшении интраоперационного риска, связанного с кровопотерей, при сходной или большей надежности фиксации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лешко М.М., Слынько Е.И., Потапов А.А. Техника удаления опухолей крестца вызывающих компрессию нервных структур. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. (J. Clin. Exp. Med. Res.). 2015; том 3, №3:443-452.
2. Bosma SE, Cleven AHG, Dijkstra PDS. Can Navigation Improve the Ability to Achieve Tumor-free Margins in Pelvic and Sacral Primary Bone Sarcoma Resections? A Historically Controlled Study. Clin Orthop Relat Res. 2019; 477(7):1548-1559.
3. Bourghli A, Boissiere L, Obeid I. Dual iliac screws in spinopelvic fixation: a systematic review. Eur Spine J. 2019; 28(9):2053-2059.
4. CD HORIZON® LONGITUDE® II Multi-level Percutaneous Fixation System. Surgical Technique. Available at: [http://www.spinaldeformity.com/Educational/Surgical Technique Guides/Medtronic/CD HORIZON® LONGITUDE® II Surgical Technique.pdf](http://www.spinaldeformity.com/Educational/Surgical_Technique_Guides/Medtronic/CD_HORIZON®_LONGITUDE®_II_Surgical_Technique.pdf) [accessed 27 April 2020].
5. Chinder PS, Hindiskere S, Doddarangappa S, et al. Robotic Surgery Assisted Staged En-Bloc Sacrectomy for Sacral Chordoma: A Case Report. JBJS Case Connect. 2019; 9(2):e0240.
6. Kashlan ON, Monson DK, Refai D. The Use of Anterior Lumbosacral Interbody Fusion in Spinopelvic Stabilization After High Partial Sacrectomy. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2019; 17(4):E173-E176.
7. Kuklo TR, Bridwell KH, Lewis SJ, et al. Minimum 2-year analysis of sacropelvic fixation and L5-S1 fusion using S1 and iliac screws. Spine (Phila Pa 1976). 2001; 26(18):1976-1983.
8. Nandra R, Matharu G, Stevenson J, et al. Long-term outcomes after an initial experience of computer-navigated resection of primary pelvic and sacral bone tumours: soft-tissue margins must be adequate to reduce local recurrences. Bone Joint J. 2019; 101-B(4):484-490.
9. Wei R, Guo W, Yang R, et al. Reconstruction of the pelvic ring after total en bloc sacrectomy using a 3D-printed sacral endoprosthesis with re-establishment of spinopelvic stability: a retrospective comparative study. Bone Joint J. 2019; 101-B(7):880-888.
10. Zang J, Guo W, Yang Y, et al. Surgical treatment of giant benign sacral neurogenic tumors using the posterior-only approach. Clin Neurol Neurosurg. 2019; 185:105483.

SUMMARY

USING NEW MINIMALLY INVASIVE SYSTEM OF POSTERIOR TRANSPEDICULAR FIXATION DURING REMOVAL OF SACRAL TUMORS

¹Leshko M., ²Slyhko E.

¹Olexandrivskiy Clinical Hospital, Kyiv; ²Romodanov Institute of Neurosurgery, Kyiv, Ukraine

Surgical removal of tumors of the sacrum is accompanied by instability of the lumbar spine, pelvic ring and conjunction of thereof. The operation must be finished with fixation of the lumbar spine to the pelvic ring. Traditional fixation of the lumbar spine with a pelvic ring is a long procedure with major disadvantages: 1) long-term bloody stage of open transpedicular fixation on the background of significant blood loss during tumor removal; 2) only 2 fixation

points to the iliac bones, which is quite unreliable; 3) need for additional fixation of the iliac bones to each other.

This study is conducted to avoid drawbacks of traditional transpedicular fixation after tumors of the sacrum removal by introduction of new minimally invasive spine fixation technique.

In 9 patients (first group) operated at the Institute of Neurosurgery from 2015 to 2019 we implement Medtronic Horizon Longitude II minimally invasive system of posterior transpedicular fixation. This system consists of 4-6 screws in the lumbar spine inserted via puncture and 2 screws in each iliac crest set via open access.

Second group of 87 cases of sacral tumors removed via posterior access at the same institute in a period from 2005 to 2015 serves as a control. In this group traditional transpedicular systems are used with 4-6 screws in the lumbar spine and 1 screw in each iliac crest both set via open access.

Study analysis included spine fixation technique, intraoperative complications, standardized neurological symptoms scoring, CT and MRI data before surgery and at the end of hospital stay. Remote results are assessed in majority of cases.

As comparing to traditional spine fixation novel minimally invasive posterior transpedicular fixation significantly reduced intraoperative blood loss from 2.8±0.12 L to 1.3±0.18 L. As we have no complications related to fixation system itself, the reliability of novel fixation systems is comparable to that of traditional ones.

Standardized neurological assessment revealed significant improvement in pain, sensory, motor and bladder function scores in both groups at the end of hospital stay as comparing to state before operation. Both groups have comparable scores either before surgery or at the end of hospital stay. Long term results can't be compared due to relatively short period of surveillance of 1.9±0.17 years in the first group comparing to 4.3±0.24 years in the control group. Posterior minimally invasive system of transpedicular fixation has advantages over traditional technology of open spine and pelvic ring fixation consisting in significant reduction of blood loss and, accordingly, intraoperative risk, and reliability of fixation.

Keywords: sacrum; tumor; transpedicular fixation; minimally invasive surgery.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЕЙШЕЙ МИНИИНВАЗИВНОЙ СИСТЕМЫ ЗАДНЕЙ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ КРЕСТЦА

¹Лешко М.М., ²Слынько Е.И.

¹Александровская клиническая больница, Киев; ²Институт нейрохирургии имени академика А.П. Ромоданова АМН Украины, Киев, Украина

Хирургическое удаление опухолей крестца сопровождается нестабильностью поясничного отдела позвоночника, тазового кольца и сообщения позвоночника с тазовым кольцом. Поэтому операция обязательно должна заканчиваться фиксацией поясничного отдела позвоночника с тазовым кольцом. Традиционная фиксация поясничного отдела позвоночника с тазовым кольцом является длительной процедурой, имеющей существенные недостатки: 1) длительный кровотокающий этап открытой фиксации на фоне существенной кровопотери при удалении опухолей крестца; 2) недостаточно надежная фиксация системы в подвздошные кости; 3) необходимость до-

полнительной фиксации подвздошных костей между собой пластинами.

Целью исследования явилось внедрение техники малоинвазивной оперативной фиксации хребта после операций удаления опухолей хребта, позволяющей устранить вышеописанные недостатки традиционной транспедикулярной фиксации.

У 9 пациентов (I группа), оперированных в Институте нейрохирургии с 2015 по 2019 гг., использована минимально инвазивная система задней транспедикулярной фиксации Medtronic Horizon Longitude II. Эта система состоит из 4-6 винтов в поясничном отделе позвоночника, устанавливаемых пункционно, и 2 винтов в гребень каждой подвздошной кости, устанавливаемых через открытый доступ.

Контрольная группа включает 87 случаев опухолей крестца, удаленных через задний доступ в том же институте в период с 2005 по 2015 гг. В этой группе использованы традиционные транспедикулярные системы с 4-6 винтами в поясничном отделе позвоночника и 1 винтом в гребень каждой подвздошной кости, установленными через открытый доступ.

Проведен анализ методов фиксации позвоночника, интраоперационных осложнений, стандартизированной оценки неврологических симптомов, данных КТ и МРТ до операции и в конце пребывания в стационаре. Отдаленные результаты оценены в большинстве случаев.

В сравнении с традиционной фиксацией позвоночника применение малоинвазивной задней транспедикулярной фиксации позволило существенно снизить интраоперационную кровопотерю с $2,8 \pm 0,12$ л до $1,3 \pm 0,18$ л. Поскольку отсутствовали осложнения, связанные с самой системой фиксации, надежность новых систем фиксации сопоставима с таковой традиционных систем.

Стандартизированная неврологическая оценка показала значительное уменьшение боли, улучшение чувствительности, мышечной силы и функции мочевого пузыря в обеих группах в конце пребывания в стационаре в сравнении с состоянием до операции. Обе группы имеют сопоставимые баллы, как до операции, так и в конце пребывания в стационаре. Отдаленные результаты невозможно сравнивать количественно вследствие относительно короткого периода наблюдения. Применение задней минимально инвазивной системы транспедикулярной фиксации в сравнении с технологией открытой фиксации позвоночника и тазового кольца имеет преимущество: существенное уменьшение интраоперационного риска, связанного с кровопотерей, при сходной или большей надежности фиксации.

რეზიუმე

მინიმალური უკანა ტრანსპედიკულური ფიქსაციის უახლესი სისტემის გამოყენება გავის ძვლის სიმსივნეების ამოკვეთის შემდეგ

¹მ.ღეშკო, ²ე.სლინკო

¹აღექსანდროვის კლინიკური საავადმყოფო; ²აკად. რომოლანოვის სახელობის ნეიროქირურგიის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

გავის ძვლის სიმსივნეების ქირურგიული მოცილება თან ახლავს ხერხემლის წელის განყოფილების,

მენჯის რკალის და მათი კავშირის არასტაბილურობა. ამიტომ ოპერაცია აუცილებლად უნდა მოავრდებოდეს ხერხემლის წელის განყოფილების ფიქსაციით მენჯის რკალთან. ტრადიციულად, ეს არსებითი ხარვეზების მქონე საკმაოდ ხანგრძლივი პროცედურაა: 1) ღია ფიქსაციის ხანგრძლივი სისხლმდენი ეტაპი მნიშვნელოვანი სისხლის დანაკარგის ფონზე სიმსივნის ამოკვეთის დროს; 2) სისტემის არასაკმარისად საიმედო ფიქსაცია მენჯის ძვლებთან; 3) მენჯის ძვლების ერთმანეთთან ფირფიტებით დამატებითი ფიქსაციის აუცილებლობა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მცირეინვაზიური ოპერაციული ფიქსაციის ტექნიკის დანერგვა გავის ძვლის ქედის სიმსივნის მოცილების შემდეგ, რაც იძლევა ტრადსპედიკულური ფიქსაციის ზემოაღწერილი ნაკლოვანებების თავიდან აცილების საშუალებას.

ნეიროქირურგიის ინსტიტუტში 2015-2019 წწ. ნაოპერაციებ 9 პაციენტთან გამოყენებული იყო უკანა ტრანსპედიკულური ფიქსაციის მინიმალურად ინვაზიური სისტემა Medtronic Horizon Longitude II. ეს სისტემა შედგება 4-6 ჭანჭიკისაგან, რომელნიც პუნქციურად განთავსდება ხერხემლის წელის განყოფილებაში და 2 ჭანჭიკისაგან თითოეული მენჯის ძვლის ქედში, რომელიც განთავსდება ღია წესით.

საკონტროლო ჯგუფი მოიცავდა გავის ძვლის სიმსივნის 87 შემთხვევას, მოცილებულს უკანა მიდგომით ამავე ინსტიტუტში 2005-2015 წწ. ამ ჯგუფში გამოყენებული იყო ტრადიციული ტრანსპედიკულური სისტემები 4-6 ჭანჭიკით ხერხემლის წელის განყოფილებაში და 1 ჭანჭიკით თითოეული მენჯის ძვლის ქედში, რომელიც განთავსდება ღია წესით.

გაანალიზებულია ხერხემლის ფიქსაციის მეთოდების, ინტრაოპერაციული გართულებების, ნევროლოგიური სიმპტომების სტანდარტიზებული შეფასების, კომპიუტერული და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის ანალიზი ოპერაციამდე და სტაციონარში ყოფნის ბოლოს. შორეული შედეგები შეფასდა შემთხვევათა უმეტესობაში.

ხერხემლის ტრადიციულ ფიქსაციასთან შედარებით, უკანა ტრანსპედიკულური ფიქსაციის მინიმალურად ინვაზიური სისტემის გამოყენებამ შესაძლებელი გახადა ინტრაოპერაციული სისხლის დანაკარგის მნიშვნელოვანი შემცირება - $2,8 \pm 0,12$ ლ-დან $1,3 \pm 0,18$ ლ-მდე. რადგანაც საკუთრივ სისტემის ფიქსაციასთან დაკავშირებული გართულებანი არ არსებობდა, ფიქსაციის ახალი სისტემების საიმედოა შეესაბამება ტრადიციული სისტემების საიმედობას.

სტანდარტიზებული ნევროლოგიური შეფასებით ორივე ჯგუფში სტაციონარში ყოფნის პერიოდის ბოლოს, ოპერაციამდე პერიოდთან შედარებით, გამოვლინდა ტკივილის მნიშვნელოვანი შემცირება, მგრძობელობის, კუნთოვანი ძალის და შარდის ბუშტის ფუნქციის გაუმჯობესება. შორეული შედეგების რაოდენობრივი შედარება შეუძლებელია დაკვირვების შედარებით ხანმოკლე პერიოდის გამო.

უკანა ტრანსპედიკულური ფიქსაციის მინიმალურად ინვაზიური სისტემის გამოყენებას აქვს უპირატესობანი ხერხემლისა და მენჯის ძვლის ღია ფიქსაციის ტექნოლოგიასთან შედარებით, რაც მდგომარეობს სისხლის დანაკარგთან დაკავშირებული ინტრაოპერაციული რისკის მნიშვნელოვან შემცირებაში ფიქსაციის იგივენარი, ან უფრო მეტი საიმედობის ფონზე.

IMPROVEMENT OF HYPERTROPHIC SCARS WITH INTRALESION INJECTIONS OF HYALURONIDASE

¹Wollina U., ²Goldman A.

¹Dresden Municipal Hospital, Academic Teaching Hospital, Department of Dermatology and Allergology, Germany;

²Clinica Goldman and Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Hypertrophic scars are the result of an ongoing inflammatory reaction after a variety of cutaneous injuries, such as surgery, skin piercing, acne, and herpes zoster, as long as the injury reaches to the reticular dermal layer or deeper. It has been shown that proinflammatory factors such as interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)- α are upregulated in hypertrophic scars and keloids [1]. Scars can cause functional defects and physical impairment, but they can also negatively affect body image and self-confidence. Scarring may even result in stigmatization in a society a[2].

There are a number of topical and surgical treatments available to prevent or improve hypertrophic scars such as tension-free suturing, silicon foils and ointments, topical or intralesional corticosteroids, botulinum toxin-A, cryotherapy, radiotherapy or laser therapy, among others [3,4].

Hyaluronidase is an endoglycosidase, which produces low-molecular weight fragments during digestion of high-molecular weight hyaluronic acid (HA). It is used for several clinical indications [5].

The presented work aims to demonstrate the safety and efficacy of hyaluronidase in hypertrophic scar correction after surgery or injury.

Material and methods. Fifteen adult patients presented with hypertrophic scars after surgeries and accident-related injuries. All patients were female: 14 Caucasians, one Asian (Table). The age ranged from 26 to 89 years (mean age 61.9 y.o.). Most of the scars were within the head and neck region. Hypertrophic scars existed for two to 12 months, with 12 of them not older than 3 months.

We used bovine hyaluronidase (Hylase „Dessau“ 150 U; Riemser Pharma, Greifswald – Island, Riems, Germany) reconstituted in 0.9% sodium chloride solution. Intralesional injections were performed with aliquots of 0.1 ml every 0.5 to 1.0 cm, using the 27 G or 30 G sharp needles. The procedure could be repeated after two to three weeks. Anesthesia was not necessary.

Scars were evaluated by the Vancouver Scar Scale (VSS) [6]. The sites' vascularization, pigmentation, pliability, height, pain, and itchiness were scored. Patient's satisfaction was scored as follows: very satisfied (3), satisfied (2), moderately satisfied (1), unsatisfied (0). Follow-up was conducted between 3 months and 12 months.

Results and discussion. The treatment was well tolerated. There was a mild to moderate pain during the injection but no anesthesia was necessary. There were no other adverse events observed.

The number of treatments necessary varied between one and four. Most patients needed two treatments about two weeks apart.

The mean VAS before treatment was 7.01 \pm 1.45 and dropped to 2.46 \pm 1.01 after treatment.

The patients scored their satisfaction with the treatment 2.14 \pm 0.81. A single patient with lower eyelid ectropion did not achieve a notable improvement with two treatments. She was referred to the ophthalmologic surgeon for corrective surgery.

Patients reported early improvement of pruritus and tension sensations. Visible edema – e.g. in skin flaps – disappeared. Tissue became softer (Figs. 1 and 2). Healing of ulcerated scars was promoted. During follow-up, no relapse or worsening of scars or their subjective symptoms has been noted.

Table. Demographics of patients treated with hyaluronidase and the cause of scarring

Sex	Age (yrs)	Pathology
Female	61	multiple surgeries after nasal bone fracture
Female	89	lower eyelid ectropion after basal cell carcinoma surgery
Female	36	hypertrophic scar after sweat gland resection
Female	66	nasal bilobed flap after basal cell carcinoma surgery
Female	67	nasal hypertrophic scar after basal cell carcinoma surgery
Female	68	hypertrophic scar after dermatolipectomy (leg)
Female	46	hypertrophic scar after cutting injury (face)
Female	54	nasal hypertrophic scar after basal cell carcinoma surgery
Female	60	hypertrophic scar of the inner canthus after basal cell carcinoma surgery
Female	50	nasal hypertrophic scar after basal cell carcinoma surgery
Female	76	hypertrophic scar after basal cell carcinoma surgery on the upper lip
Female	26	hypertrophic scar after multiple surgeries (neck and pre-sternal)
Female	76	ectropion of lower eyelid after surgery for basal cell carcinoma
Female	78	hypertrophic scar (left ear) after basal cell carcinoma surgery
Male	60	hypertrophic scar (nose) after basal cell carcinoma surgery



Fig. 1. 61-year-old woman with hypertrophic scars and edema after multiple surgeries after nasal bone fracture. Before (left) and after (right) a single treatment. Edema was reduced and flexibility of the tissue increased



Fig. 2. 54-year-old woman with a hypertrophic scar after basal cell carcinoma surgery. Before (left) and after three sessions with hyaluronidase injections (right)

Scars are capable to exert a negative impact on self-esteem and quality of life [2]. Treatment of hypertrophic scars may prove challenging. Appearance, pruritus and a feeling of tension are associated symptoms [3].

Authors report on the injections of hyaluronidase to improve hypertrophic scars. The background for the use of hyaluronidase is the importance of HA during wound healing and tissue remodeling. HA is an important component of extracellular matrix. The molecule influences viscoelasticity and water binding capacity of tissues. Fibroblasts express a specific HA-receptor, i.e. CD44. Synthesis of HA in the tissue is catalyzed by tumor-necrosis-factor-stimulated gen 6 (TSG-6). TSG-6 and HA exert anti-inflammatory and anti-fibrotic activities [7-10].

HA supports wound healing processes by interacting with CD44, toll-like receptor 4 and hyaluronan-mediated motility receptor. The molecule stimulates migration, proliferation and maturation of cells. On the other hand, HA reduces production of oxygen radicals and suppresses the migration of neutrophils. High-molecular HA is produced in the initial phases of wound healing, while later on, the low-molecular HA fragments increase. This stimulates angiogenesis and activates mesenchymal stem cells [11-14].

Hyaluronidase is used to facilitate spreading of local anesthesia. HA produces low-molecular HA, modulates inflammatory and allergic response to antigens, supports the healing of wounds and is capable to reduce tissue edema [15]. In a sepsis model,

hyaluronidase treatment suppressed neutrophil infiltration and cytokine production [16]. The safety profile was very good. An absolute contraindication is hyaluronidase allergy [17].

Conclusions. Hypertrophic scars can cause functional impairment and lead to decrease in quality of life. Their treatment is sophisticated. We suggest injections of hyaluronidase as an alternative treatment modality for hypertrophic scars [18,19]. It has beneficial effects on edema, pruritus and skin flexibility. The safety profile has proven very good. Different products may differ in their efficacy and safety profile.

REFERENCES

1. Dong X, Mao S, Wen H. Upregulation of proinflammatory genes in skin lesions may be the cause of keloid formation (Review). *Biomed Rep* 2013; 1: 833-836.
2. Ngaage M, Agius M. The psychology of scars: a mini-review. *Psychiatria Danubia* 2018; 30 (Suppl 7): 633-638.
3. Meaume S, Le Pillouer-Prost A, Richert B, Roseeuw D, Vaddoud J. Management of scars: updated practical guidelines and use of silicones. *Eur J Dermatol* 2014; 24(4): 435-443.
4. Scala J, Vojvodic A, Vojvodic P, Vlaskovic-Jovicevic T, Peric-Hajzler Z, Matovic D, Dimitrijevic S, Vojvodic J, Sijan G, Stepic N, Wollina U, Tirant M, Thuong NV, Fioranelli M, Lotti T. Botulin toxin use in scars/keloids treatment. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7(18): 2979-2981.
5. Bühren BA, Schrumpf H, Hoff NP, Bölke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res* 2016; 21: 5.
6. Sullivan T, Smith J, Kermode J, McIver E, Courtemanche DJ. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehab* 1990; 11(3): 256-260.
7. Favorito LA, Gallo CB, Costa WS, Sampaio FJ. Ultrastructural analysis of the foreskin in patients with true phimosis treated or not treated with topical betamethasone and hyaluronidase ointment. *Urology* 2016; 98: 138-143.
8. Martín-Cartes J, Morales-Conde S, Suárez-Grau J, López-Bernal F, Bustos-Jiménez M, Cadet-Dussort H, Socas-Macias M, Alamo-Martínez J, Tutosaus-Gómez JD, Morales-Mendez S. Use of hyaluronidase to prevent peritoneal adhesions in laparoscopic ventral hernia repair by means of intraperitoneal mesh fixation using spiral tacks. *Surg Endoscopy* 2008; 22(3): 631-634.
9. Prockop DJ. Inflammation, fibrosis, and modulation of the process by mesenchymal stem/stromal cells. *Matrix Biol* 2016; 51: 7-13.
10. Tateya I, Tateya T, Watanuki M, Bless DM. Homeostasis of hyaluronic acid in normal and scarred vocal folds. *J Voice* 2015; 29(2): 133-139.
11. Vígetti D, Karousou E, Viola M, Deleonibus S, De Luca G, Passi A. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840(8): 2452-2459.
12. Wang Y, Han G, Guo B, Huang J. Hyaluronan oligosaccharides promote diabetic wound healing by increasing angiogenesis. *Pharmacol Rep* 2016; 68(6): 1126-1132.
13. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Res Ther* 2012; 3(3): 20.
14. Moreno A, Martínez A, Olmedillas S, Bello S, de Miguel F. Hyaluronic acid effect on adipose derived stem cells. Biological in vitro evaluation. *Rev Esp Cir Ortopéd Traumatol* 2015; 59(4): 215-221.
15. Khan N, Niazi ZR, Rehman FU, Akhtar A, Khan MM, Khan S, Baloch N, Khan S. Hyaluronidases: A therapeutic enzyme. *Protein Peptide Lett* 2018; 25(7): 663-676.

16. Pereira PAT, Bitencourt CS, Frantz FG, Sorgi CA, Souza COS, Silva CL, Gardinassi LG, Faccioli LH. Immunomodulatory activity of hyaluronidase is associated with metabolic adaptations during acute inflammation. *Inflamm Res* 2020; 69(1): 105-113.
17. Wu L, Liu X, Jian X, Wu X, Xu N, Dou X, Yu B. Delayed allergic hypersensitivity to hyaluronidase during the treatment

of granulomatous hyaluronic acid reactions. *J Cosmet Dermatol* 2018; 17(6): 991-995.
18. Wollina U. Nonsurgical facial scar revision by hyaluronidase – a case series. *Kosmet Med* 2015; 36(4): 164-166.
19. Wollina U. Narbenkorrektur mit Hyaluronidase-Injektionen. *J Ästhet Chir* 2017; 10(3): 111-113.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF HYPERTROPHIC SCARS WITH INTRALESION INJECTIONS OF HYALURONIDASE

¹Wollina U., ²Goldman A.

¹Dresden Municipal Hospital, Academic Teaching Hospital, Department of Dermatology and Allergology, Germany;
²Clinica Goldman and Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

In contrast to intra-urine wounds, extra-uterine wounds will heal with a scar. A number of conservative and surgical methods have been developed, aiming at improving unsightly and hypertrophic scars. The authors report on their experience with intralesional injection of the enzyme hyaluronidase to improve hypertrophic scars. Hyaluronidase produces low-molecular weight fragments during digestion of high-molecular weight hyaluronic

acid. These fragments are known to stimulate angiogenesis and to activate mesenchymal stem cells. The manuscript presents a clinical review of series of patients with hypertrophic scars, mainly resulted from tumor resection, who were treated by this technique.

Keywords: extra-uterine wounds, hypertrophic scars, hyaluronidase.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ЭСТЕТИЧЕСКОГО ВИДА ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ

¹Воллина У., ²Голдман А.

¹Городская больница Дрездена, отделение дерматологии и аллергологии, Германия;
²Клиника Голдман и Папский Католический Университет Рио Гранде До Сул, Порто Алегре, Бразилия

В отличие от утробных ран, заживление кожных повреждений, полученных во вне-утробном периоде, осуществляется рубцеванием. На сегодняшний день, в дерматологической практике разработан ряд консервативных и хирургических методов, направленных на улучшение эстетики искажающих гипертрофических рубцов. Авторами представлен собственный опыт местного, внутрирубцового введения фермента гиалуронидазы с целью улучшения ги-

пертрофических рубцов. Гиалуронидаза производит низкомолекулярные фрагменты при расщеплении высокомолекулярной гиалуроновои кислоты. Известно, что эти фрагменты стимулируют ангиогенез и активируют мезенхимальные стволовые клетки. В статье представлен клинический обзор серии пациентов с гипертрофическими рубцами, сформировавшимися, в основном, после резекции опухоли, которые проходили лечение согласно предложенной методики.

რეზიუმე

ადგილობრივი ინექციების გამოყენება ჰიპერტროფიული ნაწიბურების ესთეტიკურის სახის გაუმჯობესებისათვის

¹უ.ვოლინა, ²ა.გოლდმანი

¹დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის განყოფილება, დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, დრეზდენი, გერმანია;
²პაპის კათოლიკური უნივერსიტეტი რიო გრანდე დო სული, პორტო ალეგრე, ბრაზილია

დაბადებამდე განვითარებული კანის დაზიანებებისაგან განსხვავებით, დაბადების შემდგომ კანის დაზიანებების შესორცება ნაწიბურვანი ქსოვილის ჩამოყალიბებით მიმდინარეობს. დღეს დერმატოლოგიურ პრაქტიკაში შემუშავებულია რიგი კონსერვატიული და ქირურგიული მეთოდები, მიმართული ჰიპერტროფიული ნაწიბურების ესთეტიკის გაუმჯობესებისაკენ. ავტორების მიერ მოწოდებულია ჰიპერტროფიული ნაწიბურების გაუმჯობესების მიზნით ფერმენტ ჰიალურონიდაზას ნაწიბურშიდა

შეყვანის საკუთარი გამოცდილება. ჰიალურონიდაზა მაღალმოლეკულური ჰიალურონის მუავას დაშლისას წარმოქმნის დაბალმოლეკულურ ფრაგმენტებს. ცნობილია, რომ ეს ფრაგმენტები ასტიმულირებენ ანგიოგენეზს და ააქტივებენ მეზენქიმურ ღეროვან უჯრედებს. სტატიაში მოცემულია, ძირითადად, სიმსივნის რეზექციის შემდეგ ჩამოყალიბებული ჰიპერტროფიული ნაწიბურების შემოთავაზებული მეთოდით მკურნალობის შემთხვევების სერიის კლინიკური ანალიზი.

GIANT PEDUNCULATED TUMORS OF SKIN

¹Wollina U., ²Goldman A.

¹Dresden Municipal Hospital, Academic Teaching Hospital, Department of Dermatology and Allergology, Germany;

²Clinica Goldman and Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Pedunculated skin tumors have a peculiar appearance. Often, they do not reflect the usual or common clinical presentation, which may prove to become a challenge for obtaining an accurate clinical diagnosis. Pedunculated tumors can only develop when the pedicle has a strong vascular supply. In that case the pedunculated tumor can develop in a mushroom-like pattern, sometimes as a giant pedunculated mass. If vascular supply is limited, the tumor remains smaller like most achrochordons, or skin tags. In case of torsion of the vessels, pedunculated tumors develop necrosis. Mechanical irritation can lead to ulceration and possibly secondary bacterial infection with malodor and discharge.

We are focusing our presented work on the large to giant pedunculated skin tumors. Per definition, giant skin tumors are those with a size of 5 cm or more.

I. Benign Tumors

Achrochordon

Achrochordons are frequently found in the adult population. The most common localizations are neck and axilla. Histologically, a dermal tissue with loose collagen bundles, capillaries and a loss of cutaneous appendages can be seen. Secondarily, a mild mixed inflammatory infiltrate may be present. The epidermis often shows a cryptic folding with adaptive reactions to chronic friction [1]. Most of these lesions don't need any treatment except for esthetic reasons, since the vast majority of achrochordons measures less than 3 mm. Multiple achrochordons are associated with obesity and other components of the metabolic syndrome, such as hyperlipidemia and insulin resistance [2].

Giant achrochordons are a rarity and tend to occur outside of the usually affected body parts. They can be removed by surgery [3,4].

Fibrous Histiocytoma

A 74-year-old male patient presented with a large pedunculated tumor (size 5 cm) on the lateral side of his right leg, just above the knee (Fig. 1). The lesion developed over several years and was completely painless. A malignant tumor like dermatofibroma protuberans was suspected. The lesion was completely removed by surgery under local anesthesia. Histopathological spindle shaped nodular proliferations with a Grenz zone to the overlying epidermis were noted. The borders were well defined. Hemosiderin depots were observed. The tumor cells were positive for CD10 and CD68 with focal Ki67 reactivity. Intermingled histiocytic cells were S100 positive.

The diagnosis of a large pedunculated fibrous histiocytoma (dermatofibroma) was confirmed. Histiocytomas are common, slow-growing benign connective tissue tumors with a number of histologic variants. The most frequently diagnosed variant is fibrous histiocytoma or common dermatofibroma. The fibrous histiocytoma is characterized histopathologically by a localized nodular dermal proliferation of spindle-shaped fibrous cells admixed with histiocytoid cells. A helpful and distinguishing characteristic is the presence of trapped collagen bundles within and between the fascicles of spindled fibrous cells at the periphery of the lesion [5].



Fig. 1. Large pedunculated fibrous histiocytoma of the leg

Large fibrous histiocytomas are rare. They occur mostly on the legs and, sometimes, are pedunculated. Because of their large size, the correct diagnosis is not suspected clinically; a diagnosis of malignancy is often made [6]. The treatment of choice of these large tumors is surgery.

Teleangiectatic Granuloma (Pyogenic Granuloma)

Teleangiectatic granulomas develop after minor trauma, often on digits or lips. Teleangiectatic granulomas are rapidly growing nodules composed of proliferating capillaries that bleed easily. These benign tumors are yellow to purplish, pulpy vascular lesions often surrounded by a scaly collarette (Fig. 2,3). Larger lesions become lobulated and sometimes develop into mushroom-like, pedunculated tumors [7,8]. They can be mimics of melanoma and other malignant tumors [9]. The preferred treatment is surgical; smaller lesions may be treated by vascular lasers [10].



Fig. 2. Large pedunculated teleangiectatic granuloma of the lower lip



Fig. 3. Polypoid teleangiectatic granuloma of the thumb

Aneurysmal Fibrous Histiocytoma (Dermatofibroma)

Aneurysmal fibrous histiocytoma is rarely clinically diagnosed. The lesions mimic malignant angiosarcoma. In a large series of 30 tumors, the lesions were present on the head, neck, back, waist, hips and upper and lower extremities. Complete excision is the treatment of choice. No recurrences have been observed [11].

A giant pedunculated benign fibrous dermatofibroma had been diagnosed in a 42-year-old obese woman on the shoulder as a large pedunculated exophytic mass with vascularity. The overlying epidermis was acanthotic, with underlying hyaline collagen bundles. The deeper part demonstrated pseudo-angiomatoid spaces without endothelial lining and infiltration of spindled fibro-histiocytes with hemosiderotic pigmentation. Cells showed a focal pleomorphism but no significant atypia. They were positive for vimentin, but negative for desmin, CD31, and CD34. The diagnosis of aneurysmal fibrous histiocytoma could be confirmed [12].

Lipofibroma

Lipofibromas are not restricted to the skin. They are benign lesions of adipose tissue. Histologically, fibro-lipomatous tissue is found, without any cellular atypia, but with presence of hypertrophic adipocytes. These cells are grouped in adipose lobules of various sizes, which are separated by a connective tissue. The connective tissue is composed of collagen fibers with a disordered arrangement. Locally there may be adipocyte-fusion, creating pseudo-cystic cavities. In the connective tissue septa arterioles with a thickened wall can be observed. Sometimes there is also a diffuse mixed lymphocytic and plasmacellular infiltrate [13].

Pedunculated lipofibroma is a benign tumor and is considered as a relatively rare form of the solitary subtype of nevus lipomatous superficialis. It has a predilection for the buttock and upper thigh but may occur on palms, elbows and other body parts (Fig. 4). The nodules can be dome-shaped or cauliflower-like [14]. Mosaic-activating fibroblast-growth-factor-receptor 2 mutations have been observed in rare cases, leading to activation of RAS signaling [15].

Treatment of choice – if necessary – is surgical. Relapses have not been observed [16].

Cutaneous Mixed Tumor (Chondroid Syringoma)

Chondroid syringoma is a rare skin tumor with eccrine or apocrine differentiation. It is also known as mixed tumor of skin in analogy to pleomorphic adenoma (mixed tumor of salivary gland). Histologically the tumor is composed of nests of cuboi-

dal or polygonal cells, tubule-alveolar structures, ductal structures, and a matrix of variable composition. Not all of these features may be present in a single lesion [17]. The head and neck area are the predominant localizations. In rare cases, cutaneous satellites may develop which is not a sign of a malignant transformation [18].

Giant mixed tumors have rarely been observed. There is a case report on a lipomatous mixed tumor of the breast [19].

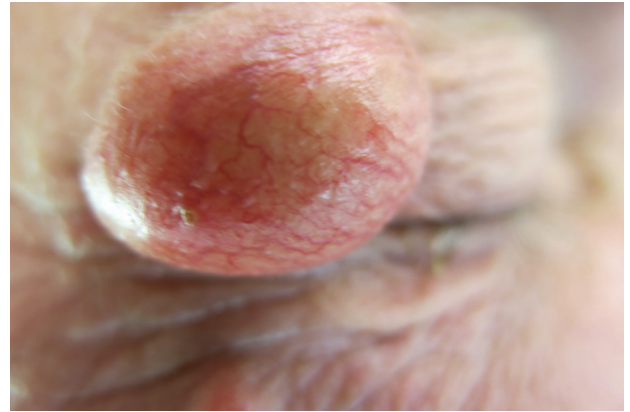


Fig. 4. Lipofibroma of the upper eyelid with telangiectasias
Poroma

Eccrine poroma is a slow-growing benign tumor of eccrine duct epithelium. The usual clinical presentation is nodular. Histologically, poromas are well-circumscribed intraepidermal or dermal tumors composed of poroid or cuboidal cells with an eosinophilic cytoplasm. The cytoplasm is periodic acid-Schiff-positive. They have a well-vascularized stroma [20].

Pedunculated variants have been reported on scalp and palm [21-23] (Fig. 5). If necessary, complete surgical excision is recommended.



Fig. 5. Pedunculated plantar eccrine poroma [23]

Cylindroma

Cylindroma is a rare benign slow growing apocrine adnexal tumor with predominance in females. The head and neck region are the predominant body area affected. Histologically, cylindroma consists of well-defined rounded islands of basaloid cells arranged in a “jigsaw puzzle” pattern. Palisading peripheral lining smaller cells and inner larger, more differentiated pale cells and small duct-like structures are responsible for a cellular dualism. Hyaline droplets may be present. On immunohistology, expression of lysozyme and alpha 1-antichymotrypsin, cytokeratin, epithelial membrane antigen, and epidermal growth factor-receptor has been demonstrated [24, 25].

We observed a giant mushroom-like pedunculated preauricular cylindroma in a 73-year-old woman (Fig. 6) who was treated surgically [26].



Fig. 6. Pedunculated giant cylindroma in a 73-year-old woman [26]

Acquired Fibrokeratoma

Acquired fibrokeratoma is typically seen on digits as small dome-shaped or bullet-shaped skin colored lesions with a collarette on its base. Histologically, epidermal hyperkeratosis and irregular acanthosis with branching rete ridges can be seen. There is an increase in dermal interwoven collagen bundles, with minimal lymphomononuclear infiltrate and blood vessels [27,28]. Pedunculated larger acquired fibrokeratomas have been reported very rarely [29].

Cutaneous Neurofibroma (cNF)

Neurofibromas develop within nerves, soft tissue, and skin. The primary distinction between cNF and other neurofibromas is that cNFs are limited to the skin. Multiple cNFs are seen in neurofibromatosis type 1, an autosomal dominantly inherited syndrome with a predisposition for multiple benign tumors. A major function of NF1 gene product neurofibromin is to down-regulate RAS. Mutations in the NF1 gene result in dysregulation of the RAS/MAPK pathway and are causative of NF1. There are various histological variants of cNF such as plexiform, atypical, diffuse, pigmented or lipomatous. Lipomatous neurofibroma has adipocytes among cells of cNF. This variant seems to be found preferably in larger tumors and female patients [30]. Pedunculated cNFs are uncommon (Fig. 7).



Fig. 7. Pedunculated solitary neurofibroma above the knee in a 69-year-old woman

Schwannoma

Schwannoma is a benign tumor of nerve sheaths. Cutaneous schwannoma presents as a solitary dermal or subcutaneous nodule. Histologically, they are encapsulated by perineurium, and present two different growth patterns, i.e. densely cellular areas (Antoni A) and loosely myxoid edematous areas (Antoni B). In Antoni A areas, uniform spindle cells are clustered in stacks. Their nuclei are ordered in parallel or in palisades, between which the cytoplasm is fused into eosinophilic materials known as Verocay bodies. In Antoni B areas, individual Schwann cells are embedded in a clear or myxoid matrix. Tumor cells express S100 protein and collagen type IV, while the capsule is positive for epithelial membrane antigen [31].

A case of a larger pedunculated tumor on the left flank of a 19-year-old woman has been reported recently, which was removed by shave-excision. No relapse occurred [32].

Cutaneous Myxoma & Cutaneous Angiomyxoma

Cutaneous myxoma and cutaneous angiomyxoma are benign myofibroblastic lesions occurring either spontaneously or as a feature of genetic syndromes such as Carney's complex, NAME, or LAMB syndrome.

Cutaneous myxomas are well-circumscribed dermal tumors composed of stellate and dendritic cells embedded in a mucinous stroma. These lesions show a decreased expression of CD44 in combination with accumulation of hyaluronate [33].

Cutaneous angiomyxomas are composed of fibroblast-like cells embedded in a well-defined, lobulate, mucinous, and vascularized stroma. Stroma cells express vimentin and partially smooth muscle A-actin but remain negative for desmin, CD34, and S-100 [34].

A large solitary pedunculated non-syndromic myxoma has been reported on the thigh of a 47-year-old man [35]. A giant vulvar cutaneous angiomyxoma measuring (12.5x11x10.5) cm was observed in a 26-year-old woman [36].

II. Malignant Tumors

Basal Cell Carcinoma (BCC)

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer in humans. Overactivity of the Hedgehog signaling pathway is important in pathogenesis. Exposure to ultraviolet light (UVL) is the major known exogenous factor contributing to BCC development. The tumor is composed of basaloid cells with palisaded borders and gab formations on the surrounding connective tissue matrix. The tumor cells are originating from interfollicular epidermis and hair follicle sheaths [37]. Several histologic and clinical variants exist, but pedunculated BCC is a rarity. There is a report on nevus lipomatosus cutaneous superficialis on the scalp with an associated BCC [38].

The other possibility is the variant of polypoid growth of fibroepithelioma of Pinkus, a BCC subtype [39].

Cutaneous Melanoma

Cutaneous melanoma is malignant tumor of melanocytes. The major variants are superficial spreading melanoma, nodular melanoma, acro-lentiginous melanoma and lentigo maligna melanoma. More than 95% of melanomas occur on skin [40]. Pedunculated melanomas are very uncommon and are mostly considered as nodular variants [41,42] (Fig. 8,9).

Polypoid melanomas can also develop a pedunculated growth pattern. We analyzed the 2001 through 2018 case histories of our patients with polypoid melanomas of the head and neck region and identified 3 female patients. All of them were older than 80-years of age. None had a metastatic spread at the time of diagnosis. Treatment was delayed Mohs surgery [43]. In the differential diagnosis nevocytoma should be considered, in particular in children and adolescents [44].



Fig. 8. Mushroom-like plantar amelanotic acral melanoma in an 87-year-old woman



Fig. 9: Giant pedunculated nevus-associated nodular melanoma on the back of a 78-year-old man

Merkel Cell Carcinoma

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare but highly aggressive neuroendocrine skin cancer. Known risk factors for MCC include older age, immunosuppression, sun exposure and infection by Merkel cell polyomavirus. Tumor cells express cytokeratin 20 and neuroendocrine markers. MCC usually presents as rapidly growing, firm, red to violaceous nodule localized on the sun-exposed skin [45]. Pedunculated tumors are rare [46]. We observed a pedunculated MCC on the nose in a 76-year-old-female [47] (Fig. 10).



Fig. 10. Pedunculated Merkel cell carcinoma of a 76-year-old woman [46]

Cutaneous Sarcomas

The most common sarcoma of skin is dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). It is a slow growing tumor with a very low metastatic potential but with significant subclinical extension and great capacity for local destruction and a high relapse rate. Tumor cells are characterized by specific translocation $t(17;22)(q22;q13)$ leading to the formation of COL1A1-PDGFB fusion transcripts. Histologically, DFSP has characteristic morphology, of storiform islands of spindle cells that are positive for CD34 [48].

Pedunculation in these tumors are very rare [49].

Undifferentiated pleomorphic sarcoma (syn. malignant fibrous histiocytoma) is a soft tissue sarcoma. The spindle-shaped tumor cells are pleomorphic with an increased mitotic activity and also atypical mitoses. They express vimentin, S100 and CD31, while being negative for desmin, myogenin, and HMB45/ Melan-A. This tumor affects people in their second half of life. It grows as a painless mass, often in the thigh region [50].

A giant pedunculated undifferentiated pleomorphic sarcoma had been diagnosed in an 83-year-old Caucasian on his left scapular region [51].

Pilomatrix Carcinoma

Pilomatrix carcinoma is a rare, locally aggressive neoplasia with a high relapse rate. Distant metastases have been reported, with pulmonary lesions being the most frequent manifestation. Pilomatrix carcinoma typically presents as a nontender, very firm dermal tumor and is found typically in the head and neck region. Histologically, variously sized aggregations of basaloid cells with high mitotic activity surrounded by desmoplastic stroma are characteristic. Foci of cornified material containing shadow cells are observed along with necrosis [52].

We found two case reports of a giant pilomatrix carcinoma on the arm in elderly patients [53,54].

Conclusions. Pedunculated skin tumors are often different from the common appearance of their non-pedunculated counterpart. This can lead to wrong clinical diagnosis, inappropriate diagnostics, and delayed or incorrect treatment.

The knowledge of pedunculated tumor variants provides better diagnostics and differential diagnosis in case of unusual tumor presentation, which hopefully translates into a better management of such patients and more desirable outcome of treatment.

REFERENCES

1. Wollina U, Henkel U, Hipler U-C, Klinger R, Wetzker R. The effect of chronic friction in vivo on histochemical reactions of human epidermis. *Med Principles Practice* 1990;1(1):54-56.
2. Akpınar F, Dervis E. Association between acrochordons and the components of metabolic syndrome. *Eur J Dermatol*. 2012;22(1):106-110.
3. Canalizo-Almeida S, Mercadillo-Pérez P, Tirado-Sánchez A. Giant skin tags: report of two cases. *Dermatol Online J*. 2007;13(3):30.
4. Cuellar-Barboza A, Cardenas-de la Garza JA, Martinez-Moreno A, Cardenas-Gonzalez R, Barboza-Quintana O, Ocampo-Candiani J. Giant lumbar polypoid tumor with bullae on its surface. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2019;27(2):127-128.
5. Hornick JL. Cutaneous soft tissue tumors: how do we make sense of fibrous and “fibrohistiocytic” tumors with confusing names and similar appearances? *Mod Pathol*. 2020;33(Suppl 1):56-65.
6. Lang KJ, Lidder S, Hofer M, Graham C, Taylor A. Rap-

- idly evolving giant dermatofibroma. *Case Rep Med*. 2010;2010:620910.
7. Wollina U, Langner D, França K, Gianfaldoni S, Lotti T, Tchernev G. Pyogenic granuloma – a common benign vascular tumor with variable clinical presentation: New findings and treatment options. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(4):423-426.
8. Adya KA, Inamadar AC, Palit A. Giant pedunculated tumour on the finger. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(2):113-114.
9. Schönlebe J, Wollina U. A sheep in wolf's clothing: Lobular pyogenic granuloma masquerading nodular amelanotic melanoma. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(18):3015-3017.
10. Wollina U. Three hundred patients treated with ultrapulsed 980 nm diode laser for skin disorders. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):540-544.
11. Nabatanzi A, Male M, Qu XY, Li YQ, Meng X, Di WS, Huang CZ. Aneurysmal fibrous histiocytoma: Clinicopathology analysis of 30 cases of a rare variant of cutaneous fibrohistiocytoma. *Curr Med Sci*. 2019;39(1):134-137.
12. Liu S, Lozeau D. Giant aneurysmal benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma). *J Cutan Pathol*. 2018;45(10):774-776.
13. Mehregan AH, Tavafoghi V, Ghandchi A. Nevus lipomatosus cutaneus superficialis (Hoffmann-Zurhelle). *J Cutan Pathol*. 1975;2(6):307-313.
14. Nogita T, Wong TY, Hidano A, Mihm MC Jr, Kawashima M. Pedunculated lipofibroma. A clinicopathologic study of thirty-two cases supporting a simplified nomenclature. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(2 Pt 1):235-240.
15. Kuentz P, Fraitag S, Gonzales M, Dhombres F, St-Onge J, Duffourd Y, Joyé N, Jouannic JM, Picard A, Marle N, Thevenon J, Thauvin-Robinet C, Faivre L, Rivière JB, Vabres P. Mosaic-activating FGFR2 mutation in two fetuses with papillomatous pedunculated sebaceous naevus. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):204-208.
16. Hong SM, Kim SH, Jung SE, Park KW, Kim HY. Heart-shaped pedunculated lipofibroma of the coccygeal area in a neonate. *J Korean Surg Soc*. 2013;84(1):70-72.
17. Hirsch P, Helwig EB. Chondroid syringoma. Mixed tumor of skin, salivary gland type. *Arch Dermatol*. 1961;84:835-847.
18. Wollina U, Sturm U, Schönlebe J. Benign chondroid syringoma (mixed tumor of skin) on the flank with satellites: case report and literature review. *Wien Med Wochenschr*. 2014;164(17-18):377-380.
19. Magro G, Floridia F, Geraci G, Marino B. Lipomatous apocrine mixed tumor of the skin: an unusual giant lesion occurring in the breast. *J Cutan Pathol*. 2009;36(6):692-696.
20. Pinkus H, Rogin J, Goldman P. Eccrine poroma. *Arch Derm*. 1956;74(5):511-521.
21. Jin KM, Nogita T, Toyoda H, Kawashima M, Hidano A. Pedunculated pigmented eccrine poroma of the scalp with increased urinary excretion of 5-S-cysteinyldopa. *J Dermatol*. 1990;17(9):555-558.
22. Morais P, Guimarães M, Canelhas A, Azevedo F. Unknown: Pedunculated nodule on the foot. Eccrine poroma. *Dermatol Online J*. 2012;18(4):5.
23. Wollina U, Hansel G, Schönlebe J, Temelkova I, Tchernev G, Vojvodic A, Lotti T, Tirant M. A painful step - pendulating plantar eccrine poroma. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(18):2988-2990.
24. Jordão C, de Magalhães TC, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Cylindroma: an update. *Int J Dermatol*. 2015;54(3):275-278.
25. Wollina U, Rülke D, Schaarschmidt H. Dermal cylindroma. Expression of intermediate filaments, epithelial and neuroectodermal antigens. *Histol Histopathol*. 1992;7(4):575-582.
26. Wollina U, Schönlebe J. Giant mushroom-like cutaneous cylindroma of the head. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(10):1868-1870.
27. Bart RS, Andrade R, Kopf AW, Leider M. Acquired digital fibrokeratomas. *Arch Dermatol*. 1968;97(2):120-129.
28. Wollina U, Schaarschmidt H. Das erworbene akrale Fibrokeratom [Acquired acral fibrokeratoma]. *Hautarzt*. 1990;41(3):158-160.
29. Xavier MH, Sathler Pires A, Passos Simões J, Bertolucci Ferreira S, Barros Queiroz C, Cristina Gomes I, Buzelin Nunes M. A pedunculated lesion on the foot: acquired fibrokeratoma. *Dermatol Online J*. 2017;23(9):13030/qt1q19p8vix.
30. Rozza-de-Menezes RE, Brum CAI, Gaglionone NC, de Sousa Almeida LM, Andrade-Losso RM, Paiva BVB, Faveret PLS, da Silva AV, Siqueira OHK, Riccardi VM, Cunha KS. Prevalence and clinicopathological characteristics of lipomatous neurofibromas in neurofibromatosis 1: An investigation of 229 cutaneous neurofibromas and a systematic review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2018;45(10):743-753.
31. Kurtkaya-Yapicier O, Scheithauer B, Woodruff JM. The pathobiologic spectrum of Schwannomas. *Histol Histopathol*. 2003;18(3):925-934.
32. Noh S, Do JE, Park JM, Jee H, Oh SH. Cutaneous schwannoma presented as a pedunculated protruding mass. *Ann Dermatol*. 2011;23(Suppl 2):S264-S266.
33. Calikoglu E, Augsburg E, Masouyé I, Chavaz P, Saurat JH, Kaya G. Hyaluronate accumulation and decreased CD44 expression in perifollicular solitary cutaneous myxoma. *Dermatology*. 2002;205(2):122-126.
34. Wilk M, Schmoeckel C, Kaiser HW, Hepple R, Kreysel HW. Cutaneous angiomyxoma: a benign neoplasm distinct from cutaneous focal mucinosis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(2 Pt 2):352-355.
35. Alaiti S, Nelson FP, Ryoo JW. Solitary cutaneous myxoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(2 Pt 2):377-379.
36. Kim HS, Kim GY, Lim SJ, Ki KD, Kim HC. Giant superficial angiomyxoma of the vulva: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2010;37(6):672-677.
37. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):167-179.
38. Maeda A, Aragane Y, Ueno K, Yamazaki F, Kawada A, Tezuka T. A case of naevus lipomatosus cutaneus superficialis of the scalp associated with pedunculated basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2003;148(5):1084-1086.
39. Misago N, Suzuki Y, Miura Y, Narisawa Y. Giant polypoid basal cell carcinoma with features of fibroepithelioma of Pinkus and extensive cornification. *Eur J Dermatol*. 2004;14(4):272-275.
40. Tronnier M, Semkova K, Wollina U, Tchernev G. Malignant melanoma: epidemiologic aspects, diagnostic and therapeutic approach. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(15-16):354-358.
41. Cutler K, Chu P, Levin M, Wallack M, Don PC, Weinberg JM. Pedunculated malignant melanoma. *Dermatol Surg*. 2000;26(2):127-9.
42. Erstine EM, Tetzlaff MT, Ko JS, Prieto VG, Cheah AL, Billings SD. Living on the edge: Diagnosing sarcomatoid melanoma using histopathologic cues at the edge of a dedifferentiated tumor: a report of 2 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(8):593-598.
43. Wollina U, Hansel G, Schönlebe J. Cutaneous polypoid melanoma of head and neck. *Georgian Med News*. 2018;(278):68-71.
44. Huh JW, Yoo J, Kim MS, Choi KH, Jue MS, Park HJ. Late-onset bulky naevocytoma of the perineum masquerading as a

- malignant melanoma. Clin Exp Dermatol. 2017;42(2):178-181.
45. Cardoso JC, Teixeira V, Tchernev G, Wollina U. Merkel cell carcinoma: a review and update on aetiopathogenesis, diagnosis and treatment approaches. Wien Med Wochenschr. 2013;163(15-16):359-367.
46. Errichetti E, Piccirillo A, Ricciuti F, Ricciuti F. Pedunculated and telangiectatic Merkel cell carcinoma: an unusual clinical presentation. Indian J Dermatol. 2013;58(3):243.
47. Wollina U, Langer D, Tchernev G. Mushroom-like skin tumours: Report of three cases. Open Access Maced J Med Sci. 2017;5(4):515-517.
48. Acosta AE, Vélez CS. Dermatofibrosarcoma protuberans. Curr Treat Options Oncol. 2017;18(9):56.
49. Resnik KS, DiLeonardo M, Hunter CJ. Pedunculated presentation of dermatofibrosarcoma protuberans. J Am Acad Dermatol. 2003;49(6):1139-1141.
50. Soleymani T, Tyler Hollmig S. Conception and management of a poorly understood spectrum of dermatologic neoplasms: Atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, and undifferentiated pleomorphic sarcoma. Curr Treat Options Oncol. 2017;18(8):50.
51. Cerejeira A, Gomes N, Costa-Silva M, Moreira E, Azevedo F. Undifferentiated pleomorphic sarcoma presenting as an exophytic pedunculated tumor on the left scapula. Dermatol Online J. 2019;25(7): pii: 13030/qt738094fs.
52. Jones C, Tsoon M, Ho W, Portelli M, Robertson BF, Anderson W. Pilomatrix carcinoma: 12-year experience and review of the literature. J Cutan Pathol. 2018;45(1):33-38.
53. Sato S, Nakamura Y, Shimizu M, Yamada K, Teramoto Y, Yamazaki N, Yamamoto A. Giant pedunculated pilomatrix carcinoma on the upper limb: A rare clinical appearance. Eur J Dermatol. 2015;25(1):91-2.
54. Agaiby S, Iyer K, Honda K, Mostow EN. Giant pilomatrix carcinoma in an immunosuppressed patient. J Am Acad Dermatol. 2011;65(2):e50-e51

SUMMARY

GIANT PEDUNCULATED TUMORS OF SKIN

¹Wollina U., ²Goldman A.

¹Dresden Municipal Hospital, Academic Teaching Hospital, Department of Dermatology and Allergology, Germany; ²Clinica Goldman and Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

The clinical appearance of a skin tumor is of major importance for clinical diagnosis of both benign and malignant neoplasias. Pedunculated growth pattern is unusual to exceptionally rare, depending on a tumor type. A necessary prerequisite for pedunculated growth is a well vascularized stem. We provide a review on large and giant pedunculated tumors of skin to serve as an additional guidance for the clinicians to avoid diagnostic errors and mistreatment. The knowledge of unusual growth pattern of cutaneous neoplasia is an essential not only in outpatient care, but also in care of hospital-admitted patients.

Keywords: Skin tumors, Pedunculated tumors, Skin Cancer, Differential diagnosis, Treatment.

РЕЗЮМЕ

ГИГАНТСКИЕ ПЕДУНКУЛИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ КОЖИ

¹Воллина У., ²Голдман А.

¹Городская больница Дрездена, отделение дерматологии и аллергологии, Германия; ²Клиника Голдман и Папский Католический Университет Рио Гранде До Сул, Порто Алегре, Бразилия

Клинические проявления опухолей кожи имеют большое значение для правильной диагностики как доброкачественных, так и злокачественных новообразований. Педункулированный характер роста необычен или, по крайней мере, исключительно редок, в зависимости от типа опухоли. Необходимым условием роста опухоли на ножке является обильное кровоснабжение ствола (ножки). Авторами представлен обзор крупных и гигантских ножных опухолей кожи, как вспомогательное руководство для клиницистов, чтобы избежать диагностических ошибок и неправильное лечение. Знание необычного характера роста кожных новообразований является существенным как амбулаторных, так и госпитализированных пациентов.

რეზიუმე

კანის გიგანტური პედუნკულური სიმსივნეები

¹უ.ვოლინა, ²ა.გოლდმანი

¹დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის განყოფილება, დრეზდენი, გერმანია; ²გოლდმანის კლინიკა და პაპის კათოლიკური უნივერსიტეტი რიო გრანდე დო სული, პორტო ალეგრე, ბრაზილია

კანის სიმსივნეების კლინიკური გამოვლინებებს დიდ მნიშვნელობა აქვს კეთილ- და ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების სწორი დიაგნოსტიკისათვის. ზრდის პედუნკულური ხასიათი, სიმსივნის ტიპზე დამოკიდებულებით, უჩვეულო ან, ყოველ შემთხვევაში – გამორჩეულად იშვიათია. სიმსივნის ფეხზე ზრდის აუცილებელ პირობას ღეროს (ფეხის) ჭარბი სისხლმომარაგება წარმოადგენს. ავტორების მიერ, კლინიციკებისათვის დამხმარე საშუალებების სახით, წარმოდგენილია კანის დიდი და გიგანტური სიმსივნეების მიმოხილვა, რაც დაეხმარება კლინიციკებს დიაგნოსტიკური შეცდომების და არასწორი მკურნალობის თავიდან აცილებაში. კანის ახალწარმონაქმნების ზრდის უჩვეულო ხასიათის ცოდნა მნიშვნელოვანია როგორც ამბულატორიული, ასევე, ჰოსპიტალიზებული პაციენტებისათვის.

SIMULTANEOUS SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AND LIVER METASTASIS

Grytsenko S.

*I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Surgery №1 with Urology,
Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after L.Ya. Kovalchuk, Ukraine*

Approximately 25% of patients with colorectal cancer (CRC) at the time of primary diagnosis already have synchronous liver metastasis (LM), which is the most common organ (60%) for distant metastasis of CRC [6]. Despite all surgical and oncological achievements, only 25% of patients with CRCLM can undergo for resection [4]. Entirely radical surgical treatment with chemotherapy (CT) allows to achieve more than 50% 5-year survival compared to palliative treatments -5%[10]. Nowadays, controversial discussions and the search of the optimal treatment strategy for these patients are ongoing in the literature [5]. Surgery is cornerstone in radical treatment of such patients, however, it depends not only on it [1]. There are different approaches and strategies for resectable tumors and metastasis:

- primary tumor resection with delayed liver resection. The main arguments of supporters of such approach include: local control after primary tumor resection and origin of metastasis, reduction of severe complications, which may occurred after simultaneous resection and time test, as in some patients after resection of primary tumor may appeared metastasis of other localization in interval of delayed liver resection [6].

- two-stage strategy. Some supporters of this approach have noted that it allows to make a good selection of patients who require liver resection [2,3].

- simultaneous resections. Supporters of this approach appeal to the following facts: postoperative immunodeficiency contributes the appearance of new metastasis, reducing the number of surgical interventions, cost-effective treatment, possibility of reduction of time (courses) of CT [13].

Despite the lack of randomized studies, successful result depends on not only surgical treatment but also on location and the biology of the tumor [8,14].

Material and methods. The aim of this study is to analyze initial single center experience in simultaneous surgical ap-

proach of patients with CRCLM, their Overall Survival (OS) and Disease-Free Survival (DFS).

Overall 14 patients (9 male and 5 female) with CRCLM were included in this study who underwent radical simultaneous colorectal and liver resection in Ternopil University Hospital from 2013 to 2018. All 14 patients were subjected to resection of primary tumor first. Mean age was $62 \pm 3,80$ (range 33-80). Primary tumors were localized in right colon (n=3 patients) versus left colon (n=11 patients). All colorectal resections were performed with D3 lymphadenectomy and CME or TME respectively, median quantity of removal lymph nodes were $18,42 \pm 1,54$ (range 12-31). According to TNM classification stage T2 was in 1 (7,1%) patient, T3 in 9 (64,3%) patients and T4 in 4 (28,6%) patients. Majority of the patients were presented with grade G1 (n=11) versus G2 (n=3). Positive lymph nodes were revealed in 7 (50%) patients (N1 – 3 patients and N2 – 4 patients).

Majority of liver metastasis were localized in left lobe (n=9 patients) versus right lobe (n=5 patients). Regarding the number of metastasis (size from 20 to 150 mm in diameter): 11 (78,6%) patients had single lesion, 2 (14,3%) patients had 2 lesions and 1 (7,1%) patient had 3 lesions. Parenchymal-sparing hepatectomy (PSH) was performed in 13 (92,9%) patients versus anatomical resection (left hemihepatectomy) only in 1 (7,1%) patient (Fig.1,2).

Neoadjuvant chemotherapy was administered only in 3 (21,4%) patients. Adjuvant chemotherapy received all patients (FOLFOX / XELOX).

Statistical analysis. Patient's data were prospectively collected into a database which was retrospectively reviewed. Comparison of survival curves was performed in pairs using Mantel-Cox log-rank test in the SPSS statistical package. In this program we implemented the procedure of constructing survival curves using the Kaplan – Meier method.



Fig.1. Left hemihepatectomy and low anterior resection of the rectum

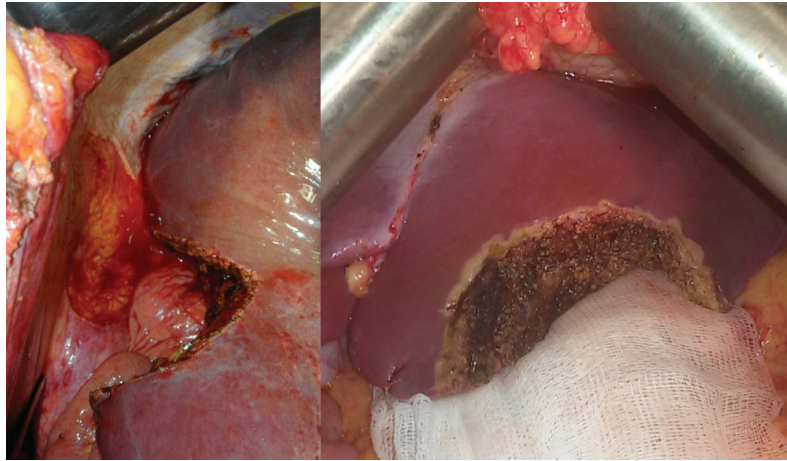


Fig.2. PSH of Segment VI and III of the liver

Survival Functions

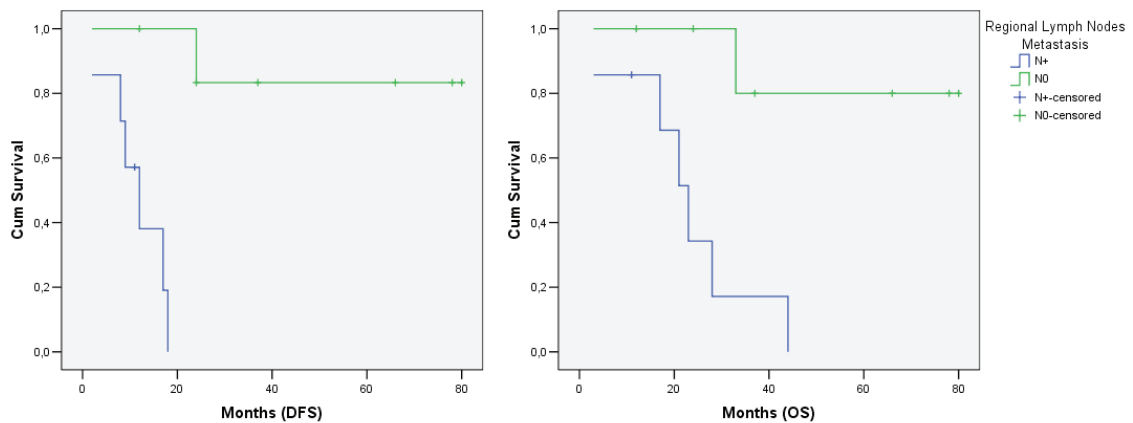


Fig. 3. Kaplan-Meier curve of disease-free survival (DFS) ($p=0,0004$) and overall survival (OS) ($p=0,003$) stratified by status of regional lymph nodes

Survival Functions

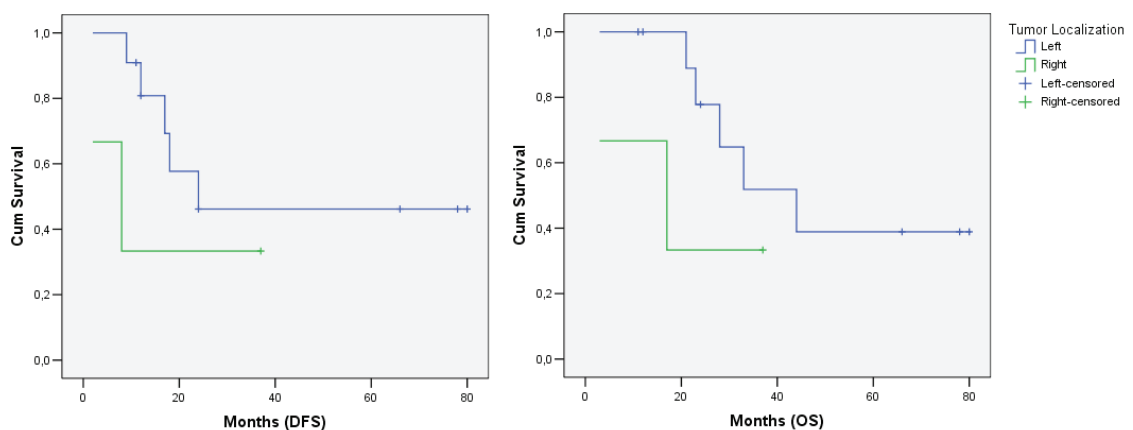


Fig. 4. Kaplan-Meier curve of disease-free survival (DFS) ($p=0,26$) and overall survival (OS) ($p=0,003$) stratified by tumor localization

Results and discussion. There were no significant postoperative complications and 30-day mortality. 1 patient suffered from iliofemoral thrombosis in early postoperative period. Median staying in hospital after operation was 8,7 days. All liver resections were performed with R0 margin status and were done by using the clamp crushing method (Kelly-clasia). Peritoneal

resection wasn't perform in this study. At surgery, the median intraoperative blood loss was 251mL (range 30-1100 mL). The median surgery duration was 206 minutes (range 160-330 min). ASA score: 1 – 3 (21,4%) patients, 2 – 8 (57,1%) patients, 3- 2 (14,3%) patients, 4 - 1 (7,1%) patients.

During retrospective analysis of OS and DFS we divided pa-

tients in two subgroups: site of primary tumor and lymph node status. Median OS and DFS of patients with N+ status was 24,3±4,8 (p=0,003) and 13 months (p=0,0004) respectively (all patients have already died, range 4 – 44 months) (Fig. 3). All patients with N0 status are still alive with no sign of disease recurrence. The longest period of DFS is approximately 80 months which is still observing in 3 patients (range of observation 11 – 80 months). Median OS and DFS of patients with right side colon cancer was 17,3 (p=0,003) and 9,2 months (p=0,26) respectively (Fig.4).

In a recent published English population-based study there is a tendency of increasing number of simultaneous operations [13]. Such options as left-sided colon cancer, PSH, superficial and unilobar metastasis and good general status without severe comorbidities are the best target group of patients to perform resection of CRC and LM in one step [6,13]. More over, such combinations does not compromise oncological outcomes [9].

Simultaneous colorectal resection with PSH did not demonstrate increasing of severe complication and 30-day mortality [9], which is also proved by our results. Moreover such approach improves salvageability and survival in this group of patients [7]. On contrary, simultaneous colorectal surgery and large anatomic hemihepatectomy is still controversial approach, it can increase the hepatic and colorectal morbidity and need a currently selection of such patients [11].

We have found several prognostic factors for DFS and OS in patients with CRC LM in this study. According to tumor location, the fact of worse prognosis in patients with right-sided CRC in literature were well discussed and proved [8,14]. Although, we have seen the same picture in our small group of the patient (Fig. 4). The several reasons of it was well investigated: right-sided colon cancer has late presentation, more older patients and more aggressive tumor biology compared to left sided cancer [4].

Obvious negative prognosis observed in the group with N+ status [1], also proved in our analysis (Fig. 3), median OS and DFS of patients with N+ status was 24,3±4,8 and 13 months respectively.

Resection margin is very important factor which independently associated with OS [12], otherwise we achieved R0 in all patients.

Conclusions. Simultaneous colon resection and PSH is aggressive, excusable and cost effective surgical approach in radical treatment of CRCLM which does not compromise oncological outcomes. There was no evidence of increasing of complication rate. The group of patients with right sided colon cancer and those with N+ status had significant worse prognosis with poor OS and DFS.

REFERENCES

1. Bartolini I., Ringressi M.N., Melli F. et al. Analysis of prognostic factors for resected synchronous and metachronous liver metastases from colorectal cancer. // *Gastroenterology Research and Practise*. 2018; 11: 7.
2. Creasy J. M., Sadot E., Koerkamp B. G. et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? // *Surgery*. 2018; 163:6, 1238–1244.
3. Donadon M., Cescon M., Cucchetti A. et al. Parenchymal-sparing surgery for the surgical treatment of multiple colorectal liver metastases is a safer approach than major hepatectomy not impairing patients' prognosis: a bi-institutional propensity score-matched analysis. // *Digestive Surgery*. 2017; 35:4, 342-349.
4. Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C. et al. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. // *BMC Cancer*. 2018; 18:1,78.
5. Esposito F., Lim C., Sa Cunha A. et al. Primary Tumor Versus Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Liver

Metastases: An Association Française de Chirurgie (AFC) Multicenter-Based Study with Propensity Score Analysis. // *World Journal of Surgery*. 2018; 42:12, 4046-4053.

6. Gavriilidis P., Sutcliffe R. P., Hodson J. et al. Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. // *HPB*. 2018; 20:1, 11–19.
7. Mise Y., Aloia T. A., Brudvik K. W. et al. Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves salvageability and survival. // *Annals of Surgery*. 2016; 263:1, 146–152.
8. Missiaglia E., Jacobs B., D'Ario G. et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. // *Annals of Oncology*. 2014; 25:10, 1995–2001.
9. Moris D., Ronnekleiv-Kelly S., Rahnama-Azar A. A. et al. Parenchymal-sparing versus anatomic liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017; 21:6, 1076–1085.
10. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. // *The Lancet Oncology*. 2013; 14:12, pp. 1208–1215.
11. Ono Y., Arita J. et al. Short-Term Outcomes after Simultaneous Colorectal and Major Hepatic Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastases. // *Digestive Surgery*. 2017; 34:6, 447-454.
12. Sadot E., Koerkamp B. G., Leal J. N. et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? // *Annals of Surgery*. 2015; 262:3, 476–485.
13. Vallance A. E., J. van der Meulen, Kuryba A. et al. The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases: a population-based study of current practice and survival. // *Colorectal Disease*. 2018; 20:6, 486–495.
14. Yahagi M., Okabayashi K., Hasegawa H., Tsuruta M. et al. The worse prognosis of right-sided compared with left-sided colon cancers: a systematic review and metaanalysis. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016; 20:3, 648–655.

SUMMARY

SIMULTANEOUS SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AND LIVER METASTASIS

Grytsenko S.

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Surgery №1 with Urology, Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after L.Ya. Kovalchuk, Ukraine

Aim of study - to analyze initial single center experience in simultaneous surgical approach of patients with CRCLM, their Overall Survival (OS) and Disease-Free Survival (DFS).

Overall 14 patients (9 male and 5 female) with CRC and LM were included in this study who underwent radical simultaneous colorectal and liver resection. Parenchymal-sparing hepatectomy (PSH) was performed in 13 (92,9%) patients versus anatomical resection (left hemihepatectomy) only in 1 (7,1%) patient. During retrospective analysis of OS and DFS we divided patients in two subgroups: site of primary tumor and lymph node status.

There were no significant postoperative complications and 30-day mortality. Median OS and DFS of patients with right side colon cancer was 17,3 (p=0,003) and 9,2 months (p=0,26) respectively. Median OS and DFS of patients with N+ status was

24,3±4,8 (p=0,003) and 13 months (p=0,0004) respectively (all patients have already died, range 4 – 44 months). All patients with N0 status are still alive with no sign of disease recurrence. The longest period of DFS is approximately 80 months which is still observing in 3 patients (range of observation 11 – 80 months).

Simultaneous colon resection and PSH is aggressive, excusable and cost effective surgical approach in radical treatment of CRCLM which does not compromise oncological outcomes. There was no evidence of increasing of complication rate. The group of patients with right sided colon cancer and those with N+ status had significant worse prognosis with poor OS and DFS.

Keywords: colorectal liver metastasis, simultaneous resection, overall survival.

РЕЗЮМЕ

СИМУЛЬТАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Гриценко С.И.

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины, кафедра хирургии №1 с урологией, малоинвазивной хирургией и нейрохирургией им. Л.Я. Ковальчука, Украина

Цель исследования - анализ результатов симультанного хирургического лечения пациентов с колоректальным раком с синхронным поражением печени и оценка их общей и безрецидивной выживаемости.

В исследование включены 14 пациентов (9 мужчин и 5 женщин) с колоректальным раком и синхронными поражениями печени, которым выполнена радикальная симультанная резекция толстой кишки и печени. Паренхимно-щадящая техника резекции печени выполнена у 13 (92,9%) пациентов, анатомическая резекция (левосторонняя гемигепатэктомия) - у 1 (7,1%) пациента. С целью ретроспективного анализа общей и безрецидивной выживаемости пациенты были разделены на две группы: локализация первичной опухоли и состояние лимфатических узлов.

Существенных послеоперационных осложнений и 30-дневной смертности не выявлено. Медиана общей и безрецидивной выживаемости пациентов с правосторонним раком толстой кишки составила 17,3 (p=0,003) и 9,2 месяца (p=0,26), соответственно. Медиана общей и безрецидивной выживаемости пациентов с N+ статусом составила 24,3±4,8 (p=0,003) и 13 месяцев (p=0,0004), соответственно (все пациенты уже умерли, диапазон 4-44 месяца). Все пациенты со статусом N0 все еще живы без признаков прогрессирования заболевания. Самый длинный период безрецидивной выживаемости составил, приблизительно, 80 месяцев, который все еще наблюдается у 3 пациентов (диапазон наблюдения 11-80 месяцев).

Симультанная резекция толстой кишки и паренхимно-щадящая техника резекции печени - это агрессивный, онкологически оправданный и экономически эффективный хирургический подход в радикальном лечении пациентов с колоректальным раком с синхронными поражениями печени, который не ухудшает онкологические результаты. Не было никаких свидетельств увеличения частоты осложнений. Группа пациентов с правосторонним раком толстой кишки и пациен-

ты с N+ статусом имели значительно худший прогноз со низкой общей и безрецидивной выживаемостью.

რეზიუმე

კოლორექტალური კიბოთი ღვიძელში მეტასტაზებით პაციენტების სიმულტანური ქირურგიული მკურნალობა

ს.გრიცენკო

უკრაინის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს ტერნოპილის ი.ი. გორბაჩოვსკის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიის ლ.ი. კოვალჩუკის სახელობის №1 კათედრა, უროლოგიით, მცირე ინვაზიური ქირურგიით და ნეიროქირურგიით, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კოლორექტალური კიბოს დროს ღვიძლის სინქრონული დაზიანებით პაციენტებში სიმულტანური ქირურგიული მკურნალობის შედეგების ანალიზი, მათი ზოგადი და ურეციდივო გადარჩენის მაჩვენებლების შეფასება.

კვლევაში მონაწილეობდა 14 კოლორექტალური კიბოს დროს ღვიძლის სინქრონული დაზიანებით პაციენტი (9 მამაკაცი და 5 ქალი), რომლებსაც ჩაუტარდა მსხვილი ნაწლავის და ღვიძლის რადიკალური სიმულტანური რეზექცია. პარენქიმის დაზოგვითი ტექნიკით რეზექცია ჩაუტარდა 13 (92,9%) პაციენტს, ანატომიური რეზექცია (მარცხენამხვრივი ჰემიპეპატექტომია) - 1 (7,1%) პაციენტს. ზოგადი და ურეციდივო გადარჩენის მაჩვენებლის რეტროსპექტული ანალიზისათვის ავადმყოფები გაყოფილი იყო ორ ჯგუფად: პირველადი სიმსივნის ლოკალიზაციის და ლიმფური კვანძის მდგომარეობის მიხედვით.

პოსტოპერაციული გართულებები და 30-დღიანი სიკვდილიანობა არ გამოვლინდა. მსხვილი ნაწლავის მარჯვენამხვრივი კიბოს მქონე პაციენტთა ზოგადი და ურეციდივო გადარჩენის მაჩვენებლის მედიანამ შეადგინა, შესაბამისად, 17,3 (p=0,003) და 9,2 თვე (p=0,26); N+ სტატუსით ზოგადი და ურეციდივო გადარჩენის მაჩვენებლის მედიანამ - 24,3±4,8 (p=0,003) და 13 თვე, შესაბამისად (p=0,0004), (ყველა პაციენტი უკვე გარდაიცვალა, დიაპაზონი 4-44 თვე). N0 სტატუსით ყველა პაციენტი ცოცხალია დაავადების პროგრესირების ნიშნების გარეშე. ურეციდივო გადარჩენის მაჩვენებლის ყველაზე ხანგრძლივი პერიოდი შეადგენს, დაახლოებით, 80 თვეს, რაც ამჟამადც აღინიშნება 3 პაციენტში (დაკვირვების ხანგრძლივობა 11-80 თვე).

სიმულტანური მსხვილი ნაწლავის რადიკალური რეზექცია და ღვიძლის რეზექციის პარენქიმის დაზოგვითი ტექნიკა წარმოადგენს აგრესიულ, ონკოლოგიურად გამართლებულ და ეკონომიურად ეფექტურ ქირურგიულ მიდგომას კოლორექტალური კიბოს დროს ღვიძლის სინქრონული დაზიანებით პაციენტების რადიკალურ მკურნალობაში, რომელიც არ ახდენს უარყოფით ზეგავლენას ონკოლოგიურ შედეგებზე. გართულებების შემთხვევების მატეხა არ იყო დაფიქსირებული. მსხვილი ნაწლავის მარჯვენამხვრივი კიბოს მქონე პაციენტთა ჯგუფს და N+ სტატუსის მქონე პაციენტებს ჰქონდათ მნიშვნელოვნად უარესი პროგნოზი, ცუდი ზოგადი და ურეციდივო გადარჩენის მაჩვენებლები.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

¹Бекишева А.Т., ¹Макишев А.К., ¹Даулетьярова М.А., ²Семенова Ю.М.

¹НАО «Медицинский Университет Астана»; ²НАО «Медицинский университет г. Семей» Республика Казахстан

Изучение эпидемиологических закономерностей заболеваемости и смертности от онкопатологий не теряет своей актуальности вопреки появившемуся в последнее время большому количеству исследований по этой проблеме. Эти данные необходимы для качественного планирования программ по контролю онкозаболеваемости и снижению онкосмертности, что дает не только долгосрочные преимущества, но и оказывает незамедлительный эффект в плане повышения удовлетворенности населения качеством оказываемых медицинских услуг [1,2]. По оценкам ВОЗ, онкологические заболевания продолжают оставаться одной из основных причин смертности от неинфекционных заболеваний во всем мире, каждый год унося жизни свыше 8 миллионов человек [3]. Вопреки проведению высокотехнологичных медицинских исследований, направленных на разработку новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, проблема снижения онкологической смертности по-прежнему далека от своего окончательного решения [4].

В мире ежегодно отмечается около 1,5 миллиона новых случаев колоректального рака, что приводит к смерти 700.000 человек. Необходимо отметить, что под обобщающим понятием «колоректальный рак» принято подразумевать рак ободочной и прямой кишки, которые зачастую имеют разную этиологию и требуют различных подходов к диагностике и лечению [5]. По данным Глобальной обсерватории здравоохранения, у мужчин заболеваемость колоректальным раком стоит на третьем месте среди всех случаев онкопатологии, а у женщин – на втором [6]. В целом, распространенность данной локализации рака значительно варьирует в разных странах и регионах мира, достигая десятикратного различия [7] и чаще встречается в странах с высоким и очень высоким уровнем доходов на душу населения: Северная Америка, Европейский Союз, Австралия и Новая Зеландия; более редко встречается в странах Африки, что не в последнюю очередь связано с низким уровнем развития и образом жизни и питания, далекими от западных стандартов [8]. Смертность среди мужчин несколько выше, чем среди женщин [9].

Несмотря на появившиеся в последние годы публикации по эпидемиологии злокачественных новообразований в Республике Казахстан [10-12], проблема изучения распространенности рака ободочной кишки не нашла должного отражения. В то же время, начиная с 2011 года, в стране были последовательно реализованы национальные программы реформирования здравоохранения, для которых повышение качества онкологической помощи являлось одним из основных индикаторов. В связи с этим, целью данного исследования явился анализ динамики заболеваемости и смертности от рака ободочной кишки в Республике Казахстан за период 14 лет (7 лет предшествовавших внедрению национальных программ - 2004-2010 гг. и 7 лет после начала их реализации - 2011-2017 гг.

Материал и методы. Проанализированы данные, содержащиеся в официальных базах данных Министерства

Здравоохранения Республики Казахстан о количестве новых случаев заболевания и смерти от рака ободочной кишки (годовые отчеты онкологических диспансеров по впервые выявленным случаям рака ободочной кишки) за период 14 лет (2004-2017 гг.). С целью расчета показателей на душу населения изучены данные Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан об общей численности населения по возрастам; для расчета годичной заболеваемости и смертности использовались следующие формулы:

- Число новых случаев рака ободочной кишки, выявленных в течение одного года среди всех возрастных групп/среднегодовая численность общей популяции×100,000.

- Число смертей от рака ободочной кишки в течение одного года среди всех возрастных групп/среднегодовая численность общей популяции×100,000.

По своему дизайну данное исследование является поперечным, ретроспективным. Прямой метод стандартизации использовался для расчета стандартизованного показателя заболеваемости и смертности по возрастам.

Поскольку анализировались только сведения, представленные в отчетах, не требовалось получения информированного согласия со стороны пациентов.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows. До начала данного этапа исследования получено официальное одобрение.

Результаты и обсуждение. В течение изучаемого периода (2004-2017 гг.) для Республики Казахстан было характерным отсутствие стабильных трендов в динамике заболеваемости раком пищеварительной системы основных локализаций. Если до 2014 г. в структуре заболеваемости лидировал рак желудка, начиная с 2014 г. первое место занимает рак ободочной кишки. При этом отмечается снижение заболеваемости раком таких локализаций, как рак пищевода и желудка и рост заболеваемости раками ободочной и прямой кишки (рис. 1).

В отличие от динамики заболеваемости, смертность от рака пищеварительной системы демонстрировала большую стабильность, проявляя незначительную тенденцию к снижению. В течение всего периода наблюдения (2004-2017 гг.) рак желудка оставался ведущей причиной смертности, а рак ободочной и прямой кишки имели схожие показатели.

В таблицах 1 и 2 представлено распределение стандартизованного показателя заболеваемости раком ободочной кишки по возрастам среди мужского (таблица 1) и женского (таблица 2) населения страны. Как следует из таблиц, рост заболеваемости раком ободочной кишки отмечается в возрастной группе от 60 до 69 лет и достигает своего пика в группе 70 лет и старше. Подобная тенденция роста заболеваемости среди лиц старшего возраста характерна и для рака других локализаций [13]. Значимых различий в динамике заболеваемости раком ободочной кишки в зависимости от пола не выявлено.

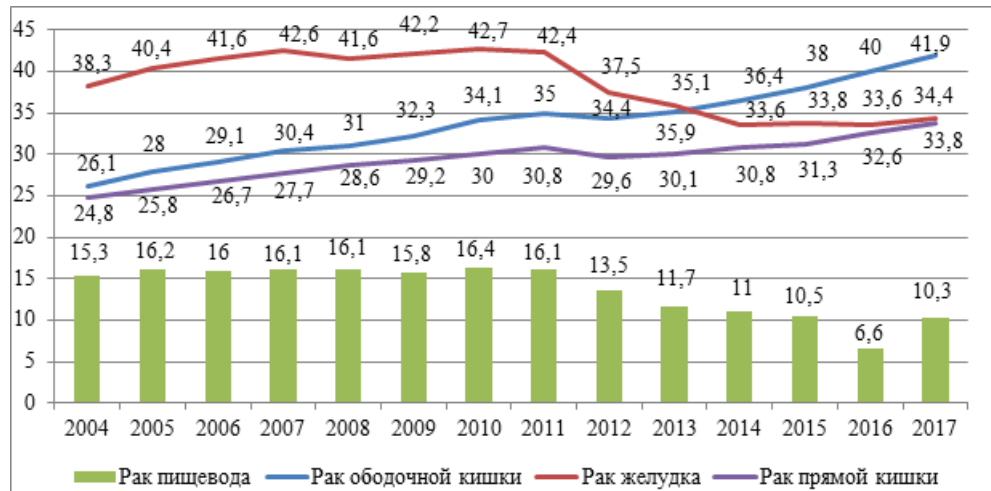


Рис. 1. Заболеваемость раком пищеварительной системы основных локализаций в Республике Казахстан на 100 000 населения (2004-2017 гг.)

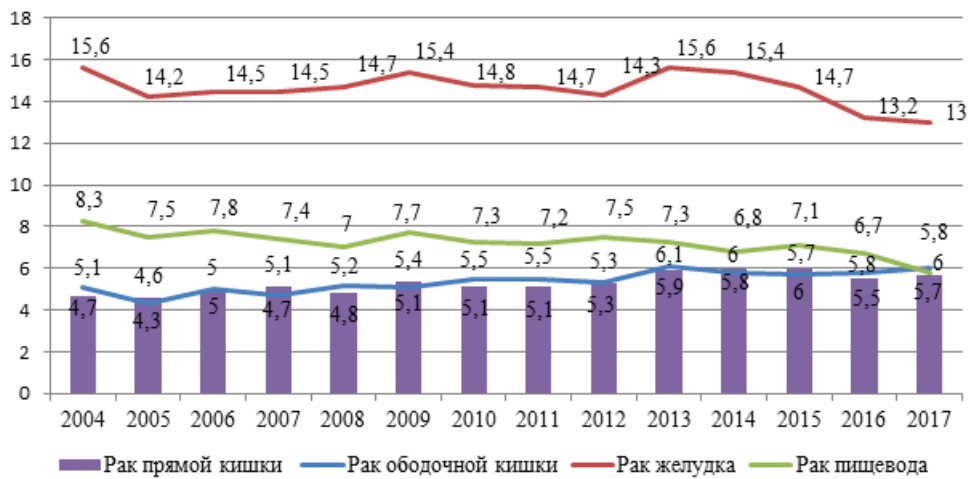


Рис. 2. Смертность от рака пищеварительной системы основных локализаций в Республике Казахстан на 100 000 населения

Таблица 1. Распределение стандартизованного показателя заболеваемости раком ободочной кишки (Inc) среди мужского населения Республики Казахстан по возрастным группам (2008-2017 гг.)

Возраст	Годы									
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)
До 29 лет	0,05	0,21	0,09	0,16	0,18	0,07	0,22	0,15	0,15	0,13
30-39 лет	1,27	1,65	1,71	1,52	2,42	1,64	1,45	1,34	1,00	1,42
40-49 лет	5,88	5,10	3,85	4,63	5,22	6,00	6,39	4,92	4,89	5,68
50-59 лет	14,80	16,20	16,94	17,47	17,93	18,16	20,45	22,10	16,98	17,30
60-69 лет	41,14	45,15	48,96	39,67	48,79	55,35	64,50	65,52	60,77	59,42
70+	75,70	80,14	79,05	81,76	90,63	93,81	88,05	103,44	99,34	89,83
Итого	6,65	7,08	7,16	7,13	8,17	8,58	9,22	9,77	8,87	8,84

Таблица 2. Распределение стандартизованного показателя заболеваемости раком ободочной кишки среди женского населения Республики Казахстан с учетом возраста (2008-2017 гг.)

Возраст	Годы									
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)	N (Inc)
До 29 лет	0,08	0,15	0,14	0,16	0,21	0,07	0,02	0,14	0,09	0,04
30-39 лет	1,39	1,08	0,82	2,19	0,88	1,03	1,33	1,38	1,57	1,90
40-49 лет	5,68	5,03	6,19	4,97	6,24	4,46	4,46	4,80	4,68	5,34
50-59 лет	14,78	18,46	21,18	15,63	16,25	18,38	18,23	19,50	18,19	16,33
60-69 лет	37,21	36,47	47,15	42,42	44,34	45,56	51,49	49,39	47,70	47,10
70+	53,25	55,17	64,37	59,38	61,18	63,21	60,84	60,31	70,03	62,87
Итого	8,12	8,19	9,88	8,89	9,26	9,52	9,83	10,02	10,38	9,95

Таблица 3. Среднегодовалые значения показателей заболеваемости и смертности от рака ободочной кишки, а также их соотношение (С/З) по регионам Республики Казахстан за периоды 2004-2010 гг. и 2011-17 гг. (на 100 000 населения)

Географическая зона	Область/город республиканского значения	2004-2010 гг.			2011-2017 гг.		
		Заболеваемость	Смертность	С/З	Заболеваемость	Смертность	С/З
Восточная	Восточно-Казахстанская	44,9	6,4	0,14	59,0	7,3	0,12
	Павлодарская	53,4	7,6	0,14	69,6	8,0	0,11
Центральная	Акмолинская	31,7	4,5	0,14	45,0	5,4	0,12
	Карагандинская	34,8	5,5	0,16	42,9	6,4	0,15
Северная	Костанайская	33,9	4,0	0,12	54,3	4,4	0,08
	Северно-Казахстанская	46,0	5,6	0,12	57,4	5,3	0,09
Западная	Актюбинская	23,8	4,3	0,18	28,5	4,3	0,15
	Атырауская	16,3	3,6	0,22	20,8	4,3	0,21
	Мангистауская	15,3	2,5	0,16	18,4	5,2	0,28
	Западно-Казахстанская	43,2	6,5	0,15	62,4	5,9	0,09
Южная	Алматинская	15,5	2,5	0,16	15,3	3,5	0,23
	Жамбылская	14,6	3,7	0,25	17,1	5,2	0,3
	Кызылординская	15,1	2,8	0,18	14,0	3,3	0,24
	Южно-Казахстанская	9,02	2,0	0,22	11,6	3,0	0,26
Города республиканского значения	Алматы	42,2	7,2	0,17	53	9,6	0,18
	Астана	30,1	8,1	0,27	37,9	10,7	0,28
Республика Казахстан		30,1	5,0	0,17	37,2	4,8	0,13

В таблице 3 представлены среднегодовые значения показателей заболеваемости, смертности и их соотношения для регионов Казахстана за период 7 лет, предшествовавших программам реформирования здравоохранения (2004-2010 гг.) и 7 лет после их начала (2011-2017 гг.). Разбивка по областям Казахстана представлена в соответствии с основными географическими зонами (восточная, западная, южная, северная и центральная), а также 2 города республиканского значения (Астана и Алматы), которые согласно административному делению страны

следует рассматривать отдельно [14].

Как следует из таблицы 3, практически во всех регионах Казахстана, за исключением областей, входящих в южную географическую зону и Мангистауской области, отмечается снижение показателя соотношения смертности и заболеваемости раком ободочной кишки в период 2011-2017 гг. в сравнении с 2004-2010 гг.

На рис. 3 представлено распределение пациентов с впервые выявленным раком ободочной кишки по стадиям заболевания на момент постановки диагноза.

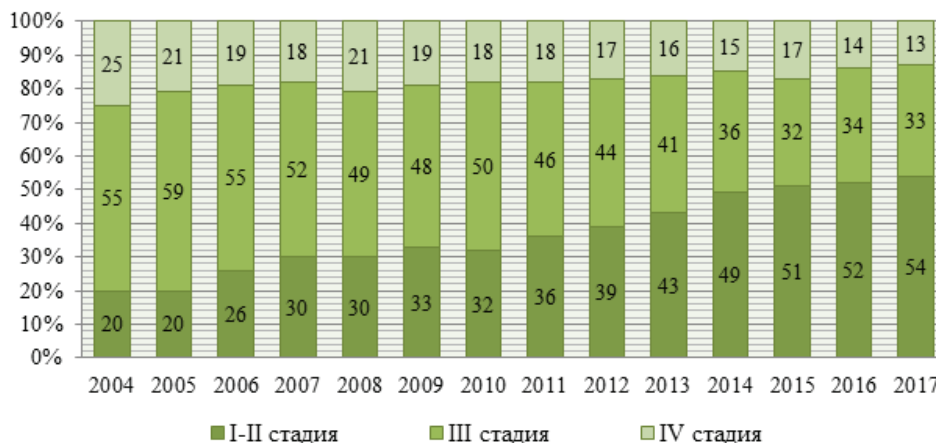


Рис. 3. Распределение выявленных случаев рака ободочной кишки по стадиям заболевания на момент постановки диагноза за период 2004-2017 гг. (%)

Из рис. 3 явствует, что за весь период наблюдения отмечаются неуклонный рост частоты выявления рака ободочной кишки на ранних стадиях (I-II стадии) заболевания, которая увеличилась в 2,7 раз (с 20% в 2004 году до 54% в 2017 г.) и снижение удельных долей III и IV стадий заболевания, которые за тот же временной промежуток снизились в 1,7 и 1,9 раз, соответственно.

Результаты исследования показали, что среднемноголетняя заболеваемость раком ободочной кишки составила 30,1/100000 населения за период с 2004 по 2010 год и 37,2/100000 населения за период с 2011 по 2017 г., а среднемноголетняя смертность за те же временные промежутки составила 5,0/100000 населения и 4,8/100000 населения, соответственно. Эти результаты можно сравнить с данными аналогичного исследования по изучению заболеваемости и смертности от колоректального рака у населения Восточно-Казахстанской области, которые за период 2004-2013 гг. составили 24/100 000 и 15,9/100 000 населения, соответственно [15].

Целый ряд регионов Казахстана демонстрирует высокие уровни заболеваемости раком ободочной кишки. К их числу относится и Восточно-Казахстанская и Павлодарская области. Сложная экологическая обстановка, возникшая на фоне развитого промышленного и добывающего секторов экономики, способствующих загрязнению окружающей среды, по всей вероятности, является объяснением этого факта [16]. Немаловажный вклад в ухудшение эпидемиологических показателей по онкологическим заболеваниям этих регионов внесла и многолетняя деятельность Семипалатинского ядерного полигона, который расположен на территории этих областей Казахстана [17-19].

Рост показателей заболеваемости раком ободочной кишки в Казахстане, по всей вероятности, связан с внедрением популяционного скрининга, который стартовал в 2011 году, с началом программ реформирования здравоохранения. Данный скрининг проводится в 2 этапа и включает в себя иммунохимическое исследование кала на скрытую кровь – гемокульт-тест и тотальную колоноскопию, а при выявлении патологических изменений проводится и третий этап – гистологическое исследование полученного материала биопсии кишечника. Популяционный скрининг проводится 1 раз в 2 года и охватывает целевые группы населения в возрасте от 50 до 70 лет [20]. Наблюдаемое в ходе исследования снижение смертности от рака ободочной кишки вероятно также связано с эффективностью реализации национальных программ, одной из приоритетных задач которых является

повышение охвата населения современными методами лечения онкологических заболеваний [21].

Результаты проведенного исследования не дает ответов на все вопросы. Так, известно, что национальность является немаловажным фактором риска развития рака ободочной кишки. Поэтому, будущие исследования должны быть сосредоточены на установление закономерностей по частоте развития этой формы рака у двух основных этносов Казахстана – казахов и русских. Представляет интерес сравнение данных Казахстана с данными других стран Азии, например, Японией и Китаем, где в последние годы отмечался заметный рост случаев рака ободочной кишки [22]. Немаловажное значение имеет и выявление других факторов риска, таких как ожирение, которое напрямую связано с дисфункцией жировой ткани и изменением уровня адипокинов в сыворотке крови, в частности считается, что воспаление, вызванное ожирением, в какой-то степени, является риск-фактором развития рака ободочной кишки [23].

В заключение следует отметить, что полученные данные обеспечивают первоначальное представление о вкладе национальных программ реформирования здравоохранения в динамику заболеваемости и смертности от рака ободочной кишки в Республике Казахстан – стране Центральной Азии, характеризующейся большим географическим и этническим разнообразием. Будущие исследования должны сфокусироваться на эффективности проводимых скрининговых программ с большим вниманием к группам высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dauletyarova, M, Semenova Y, Kaylubayeva G, Manabaeva G, Khismetova Z, Akilzhanova Z, Tussupkaliyev A, Orazgaliyeva Z (2016). Are Women of East Kazakhstan Satisfied with the Quality of Maternity Care? Implementing the WHO Tool to Assess the Quality of Hospital Services. *Iran J Public Health*, 45(6):729-38.
2. Dauletyarova MA, Semenova YM, Kaylubayeva G, Manabaeva GK, Toktabayeva B, Zhelapakova MS, Yurkovskaya OA, Tlemissov AS, Antonova G, Grjibovski AM (2018). Are Kazakhstani Women Satisfied with Antenatal Care? Implementing the WHO Tool to Assess the Quality of Antenatal Services. *Int J Environ Res Public Health*, 15: 325.
3. WHO. Global status report on noncommunicable diseases. WHO Geneva 2014. 298 p.
4. Оспанов ЕА, Адылханов ТА, Семенова ЮМ, Мур МА, Кабыкенов АА, Сабеков ЕО, Раисов ДТ. Эпидемиология рака предстательной железы в Семейском регионе Восточно-Казах-

станской области. Наука и здравоохранение 2018; 3: 32-44.

5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. Lyon: IARC, pp. 134-146.

6. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001). GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC.

7. Parkin DM, Ferlay J, Curado MP et al. (2010). Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *Int J Cancer*, 127:2918-2927

8. World cancer report. WHO Geneva 2014. 632 pages.

9. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*, 132:1133-1145.

10. Ospanov E, Adylkhanov T, Tokanova Sh, Semenova Y, Dauletyarova M, Bolsynbekova S, Zhumykbayeva N (2017). Mortality and morbidity from prostate cancer in the Republic of Kazakhstan from 2007 to 2016. *Georgian Med News*, Nov;(272):17-22.

11. Shalgumbayeva GM, Rakhypbekov TK, Sagidullina GG, Sandybaev MN, Kyrykbaeva SS, Musakhanova AK, Semenova Yu M, Adiyeva MK, Zhumyrbaeva NA, Sadybekova Zh T, Slyamhanova NB, Baibussinova A Zh, Grjibovski AM (2014). Incidence of and mortality from cervical cancer in the territory adjacent to the former Semipalatinsk Nuclear Test Site in 2008-2012. *Ekologiya Cheloveka*, 5:41-47

12. Бокаева МИ, Жабагин КТ, Семенова ЮМ, Даулетьярова МА, Юрковская ОА, Кумаров ГК, Омарбаева АС, Мур МА. Заболеваемость и смертность от рака эндометрия в Республике Казахстан за 5 летний период (с 2012 по 2016 гг). – Наука и здравоохранение. – 2018. – 2. С. 67-77.

13. Henderson BE, Lee NH, Seewaldt V, Shen H (2012). The influence of race and ethnicity on the biology of cancer. *Nat Rev Cancer*, 12:648-653.

14. Smailova D, Ospanov E, Gazaliyeva M, Kaidarova D, Shatkovskaya O, Zamanbekova Zh, Amrenova K, Belikhina T, Adylkhanov T, Omarbekov A, Dauletyarova M, Pivina L, Semenova Yu (2019). Epidemiology of Prostate Cancer in the Republic of Kazakhstan. *Iran J Public Health*, 48(12):2216-2233.

15. Zhabagin K, Igissinov N, Manambayeva Z, Adylkhanov T, Sandybayev M, Nurgazin M, Massadykov A, Tanatarov S, Aldyngurov D, Urazalina N, Abiltayeva A, Baissalbayeva A, Zhabagina A, Sabitova D, Zhumykbayeva N, Kenbayeva D, Rakhimbekov A. Temporal Epidemiological Assessment of Colorectal Cancer Incidence and Mortality in East Kazakhstan, 2004-2013 (2015). *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(15):6413-6.

16. Semenova Y, Zhunussov Y, Pivina L, Abisheva A, Tinkov A, Belikhina T, Skalny A, Zhanaspayev M, Bulegenov T, Glushkova N: Trace element biomonitoring in hair and blood of occupationally unexposed population residing in polluted areas of East Kazakhstan and Pavlodar regions (2019). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 56:31-37.

17. Markabayeva A, Bauer S, Pivina L, Bjorklund G, Chirumbolo S, Kerimkulova A, Semenova Y, Belikhina T (2018). Increased prevalence of essential hypertension in areas previously exposed to fallout due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan. *Environmental research*, 167:129-135.

18. Dyussenova L, Pivina L, Semenova Y, Bjorklund G, Glushkova N, Chirumbolo S, Belikhina T (2018). Associations between depression, anxiety and medication adherence among patients with arterial hypertension: Comparison between persons exposed and non-exposed to radiation from the Semipalatinsk Nuclear Test Site. *Journal of environmental radioactivity*, 195:33-39.

19. Semenova Y, Pivina L, Manatova A, Bjorklund G, Glush-

kova N, Belikhina T, Dauletyarova M, Zhunussova T (2019). Mental distress in the rural Kazakhstani population exposed and non-exposed to radiation from the Semipalatinsk Nuclear Test Site. *Journal of environmental radioactivity*, 203:39-47.

20. Клинический протокол диагностики и лечения злокачественных новообразований ободочной кишки. - №14. – Рекомендован Экспертным Советом РЦРЗ от 30 октября 2015 г.

21. Жабагин КТ, Семенова ЮМ, Даулетьярова МА, Уагызханкызы Ж, Селиверстова АА, Ковылина РА, Досбаева АМ. Возрастно-половые, этнические и морфологические особенности колоректального рака в Семейском регионе. - Медицина. – 2016. – 10(172). - С. 20-22.

22. Long N, Moore MA, Chen W, Gao CM, Lai MS, Mizoue T, Oyunchimeg D, Park S, Shin HR, Tajima K, Yoo KY, Sobue T (2010). Cancer epidemiology and control in north-East Asia - past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev*; 11 Suppl 2:107-48.

23. McNabney SM, Henagan TM (2017). Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*, 12;9(12). pii: E1348.

SUMMARY

MORTALITY AND MORBIDITY FROM COLON CANCER IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

¹Bekisheva A., ¹Makishev A., ¹Dauletyarova M., ²Semenova U.

¹NpJsc «Astana Medical University» Nur-Sultan; ²NpJsc «Semey Medical University» Semey, Kazakhstan

Worldwide, colon cancer is the third most common male malignancy and the second most common female malignancy, following lung cancer. Since 2011, the Republic of Kazakhstan has consistently implemented national health reform programs, for which improving the quality of cancer care is one of the main priorities. This study aimed at evaluation of colon's cancer morbidity and mortality within the period of 14 years (from 2004 to 2017).

We observed an increase in the morbidity of colon cancer among the population of Kazakhstan, which may be due to the screening program, which started in 2011 as a part of the healthcare reform program. Meanwhile, we observed a decrease in colon cancer mortality. The peak incidence of colon cancer falls at the age of 70 years and older. A number of Kazakhstan's regions, including Pavlodar and East Kazakhstan have higher rates of colon cancer morbidity.

Keywords: colon cancer, morbidity, mortality, healthcare reforms, Republic of Kazakhstan.

РЕЗЮМЕ

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

¹Бекишева А.Т., ¹Макишев А.К., ¹Даулетьярова М.А., ²Семенова Ю.М.

¹НАО «Медицинский Университет Астана»; ²НАО «Медицинский университет г. Семей» Республика Казахстан

Рак ободочной кишки находится на третьем месте среди всех форм злокачественных новообразований у мужчин,

а у женщин – на втором месте после рака легких. Начиная с 2011 г. в Республике Казахстан последовательно реализуются национальные программы реформирования здравоохранения, для которых повышение качества онкологической помощи является одним из основных приоритетов.

Целью исследования явился анализ динамики заболеваемости и смертности от рака ободочной кишки в Республике Казахстан за период 14 лет (с 2004 по 2017 годы). Полученные в результате исследования данные позволя-

ют сделать вывод о росте заболеваемости раком ободочной кишки среди населения Казахстана, что, по всей вероятности, обусловлено началом скрининговой программы в 2011 г. (Программа реформирования здравоохранения). Установлены снижение смертности, пик заболеваемости - 70 лет и старше. Ряд регионов Казахстана, включая Восточно-Казахстанскую и Павлодарскую области, демонстрируют более высокие уровни заболеваемости раком ободочной кишки.

რეზიუმე

კოლინჯის კიბოთი გამოწვეული ავადობა და სიკვდილობა ყაზახეთის რესპუბლიკაში

¹ა.ბეკიშვილი, ¹ა.მაკიშვილი, ¹მ.დაულეტიაროვი, ²ი.სემიონოვა

¹სამედიცინო უნივერსიტეტი ასტანა; ²ქსემის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

კოლინჯის სიმსივნე ავთვისებიან ახალწარმონაქმნთა შორის მამაკაცებში მეხამე, ქალებში კი – მეორე ადგილზეა, ფილტვების კიბოს შემდეგ. 2011 წლის შემდგომ ყაზახეთის რესპუბლიკაში თანმიმდევრულად გამოიყენება ჯანდაცვის რეფორმირების ეროვნული სისტემები, რომელთათვისაც ონკოლოგიური დახმარების ხარისხის ზრდა ერთ-ერთი ძირითადი პრიორიტეტია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კოლინჯის კიბოთი ავადობისა და სიკვდილობის დინამიკის ანალიზი 14-წლიან პერიოდში (2004-დან 2017 წლამდე).

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები იძლევა საფუძველს დასკვნისათვის კოლინჯის კიბოთი ავადობის ზრდის შესახებ ყაზახეთის მოსახლეობაში, რაც, როგორც ჩანს, განპირობებულია სკრინინგ-პროგრამის დაწყებით 2011 წელს (ჯანდაცვის რეფორმირების პროგრამა). დადგენილია სიკვდილობის შემცირება, ავადობის პიკი – 70 წელი და მეტი ასაკი. ყაზახეთის რიგ რეგიონებში, აღმოსავლეთ ყაზახეთისა და პავლოდარის ოლქების ჩათვლით, ვლინდება კოლინჯის კიბოთი ავადობის უფრო მაღალი დონე.

COMPARISON OF POSTERIOR CAPSULE OPACIFICATION AFTER IMPLANTATION OF SAME DESIGN SINGLE-PIECE HYDROPHILIC AND HYDROPHOBIC ACRYLIC INTRAOCULAR LENSES

Dvali M., Tsertsvadze O., Mekvabishvili G.

Tbilisi State Medical University, Department of Eye Disease; Eye clinic “Akhali Mzera”, Tbilisi, Georgia

Cataract surgery is the oldest documented technique. Yet it has greatly evolved only in the latter half of the past century. The development of the intraocular lens and phacoemulsification as a technique for cataract removal could be considered as the two most significant achievements, in the surgical field [4,17]. Nowadays, cataract surgery is the most commonly performed surgical procedure in Georgia (Caucasus). This is due to the increasing incidence of cataracts and the quality of the operation. The development of cataract surgery, particularly phacoemulsification with intraocular lens (IOL) implantation significantly improved short and long-term visual outcomes in patients. However, posterior capsule opacification (PCO) remains the late sequel of phacoemulsification and is the leading cause of decreased visual performance after uncomplicated cataract surgery [7]. Despite the fact, that Nd: YAG laser posterior capsulotomy is highly safe and effective procedure in treating PCO, it might be associated with serious ocular morbidity and complications, such as rhegmatogenous retinal detachment, cystoid macular edema, anterior uveitis, significant intraocular

pressure elevation ect. [12]. Various studies have tried to explain the occurrence of PCO. Some have implicated the surgical technique [3,15,20], while vast majority of studies targeted the IOL material [9,12,13] and its design [6,11,16].

The performance of any particular intraocular lens is determined by various factors, such as intraocular lens biomaterial, design and host reaction. The biocompatibility of intraocular lens material is based on 2 major criteria: uveal biocompatibility and capsular biocompatibility. Uveal biocompatibility is determined by inflammatory hostresponse of the eye against the implant [14]. Different clinical studies compared the inflammatory reaction after implantation of different biomaterials [2,5,18,19]. Currently used foldable IOLs as hydrophobic and hydrophilic according to material properties showed that hydrophilic IOLs have better uveal biocompatibility compared to hydrophobic ones [10,18]. The pathogenesis of capsular biocompatibility includes proliferation and migration of lens epithelial cells. There are two types of lens epithelial cells: Anterior epithelial cells (“A” cells) and equatorial cells (“E” cells). These two cell types

differ in terms of function, growth patterns and pathologic processes. “A” cells are not capable to migrate and remain in place. They are prone to a transformation into fibrous-like tissue. In contrast, “E” cells tend to migrate posteriorly along the posterior capsule. These cells exhibit mitotic activity, growing in volume and differentiating in fibrillary structure. They form large, balloon-like bladder cells (cells of Wedl), producing Elschnig pearls. Mostly “E” cells are responsible in development of PCO. Therefore, indicators considered in the clinical evaluation of IOL capsular biocompatibility are posterior capsule opacification resulting from the proliferation and migration of lens epithelial cells, particularly “E” cells, anterior capsular opacification (“A” cells), or ongrowth of lens epithelial cells onto the anterior surface of IOL [1,8].

Posterior capsule opacification is well-known and common long term sequel of uneventful cataract surgery. The impact of intraocular lens design and material on posterior capsular opacification is still under active investigation.

The goal of this study was to compare posterior capsule opacification following same design, single-piece acrylic hydrophilic and hydrophobic intraocular lens implantation.

Material and methods. The study evaluated 164 eyes. Eyes were divided in 3 groups: Group 1 included 73 eyes, where acrylic hydrophilic IOL was implanted, Group 2 included 57 eyes, where acrylic hydrophobic IOL was implanted, Group 3 of 17 patient’s 34 eyes, where in one eye acrylic hydrophilic (hydrophilic arm) and in fellow eye acrylic hydrophobic (hydrophobic arm) IOL was implanted, respectively. Patients were evaluated during first postoperative day, 1 week, 1, 3, 6, 12 and 18 months following surgery. Subjective refraction, uncorrected distance visual acuity (UCDVA) and best corrected distance visual acuity (BCDVA), contrast sensitivity, grade of posterior capsular opacification and the rate of neodymium-doped:YAG (Nd:YAG) laser treatment was documented during follow-up visits.

Results and discussion. 164 eyes were included in the study (Fig. 1). There was no clinically and statistically significant difference at 1, 3, 6, and 12 months between Group 1, Group 2 and the eyes included in Group 3. However, at 18 months, there was statistically and clinically significant difference between the groups. In Group 1, decreased visual acuity due to PCO was evident in 8 (10.8%) eyes. In Group 2, 3 (5.2%) eyes with acrylic hydrophobic IOL had clinically significant PCO. 1 (5.8%) eye.

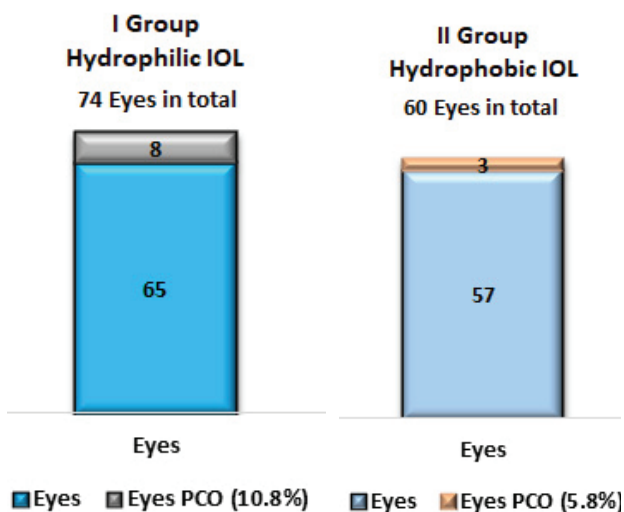


Fig. 1. Totally 164 eyes were included in the study

In the hydrophobic, and 3 (17.6%) eyes in hydrophilic arms of the Group 3 had clinically significant PCO (Fig. 2). All eyes affected by clinically significant PCO (total 15 eyes) underwent Nd:YAG laser posterior capsulotomy.

Double-blind, prospective randomized clinical study evaluated 164 eyes divided in 3 groups: Group 1 included 73 eyes, where acrylic hydrophilic IOL was implanted; Group 2 included 57 eyes, where acrylic hydrophobic IOL was implanted and Group 3, which included 17 patient’s 34 eyes, where in one eye acrylic hydrophilic and in fellow eye acrylic hydrophobic IOL was implanted. Patients were evaluated during first postoperative day, 1 week, 1, 3, 6, 12 and 18 months following surgery. Patient’s subjective refraction, Snellen’s uncorrected distance visual acuity (UCVA), dilated slit-lamp examination to examine IOL centration the overlap of anterior capsule on IOL optic, posterior capsular changes as well as the rate of neodymium-doped:YAG (Nd:YAG) laser treatment was documented during follow-up visits. Inclusion criteria was nucleus grade up to +4 by LOCS III classification and patient’s age from 60 to 70 year. Patients, who had any underlying ocular or systemic comorbidities, such as diabetic retinopathy, autoimmune/connective tissue disease, pseudoexfoliation syndrome, any type of glaucoma, past ocular history of inflammation or surgery, were excluded from the study. Patients, who had any intra, or postoperative complications, such as posterior capsular rent, vitreous loss, anterior vitrectomy, severe postoperative anterior chamber inflammatory response, toxic anterior segment syndrome (TASS), as well as patients with abnormal ocular anatomy axial length (AL) ≥ 25.00 mm and ≤ 21.00 mm were excluded from the study. Patients, who didn’t proceed to follow-up visits, were also excluded from the study.

Single-piece, same design acrylic hydrophilic (SPIRANT CLA-VVB80CLA) and hydrophobic (SIGNET AVB10SCA) IOLs by same manufacturer (Lifeline Medical devices Ind.) with optic diameter 6.0 mm and an overall diameter 12.00 mm were utilized in the study. Either IOL has C-loop haptic configuration. Optic has 360° square edge design.

Written consent was obtained from all patients in order to participate in the study. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Surgical technique. Patients were operated by same surgeon under peribulbar anesthesia after pupil was dilated with tropi-

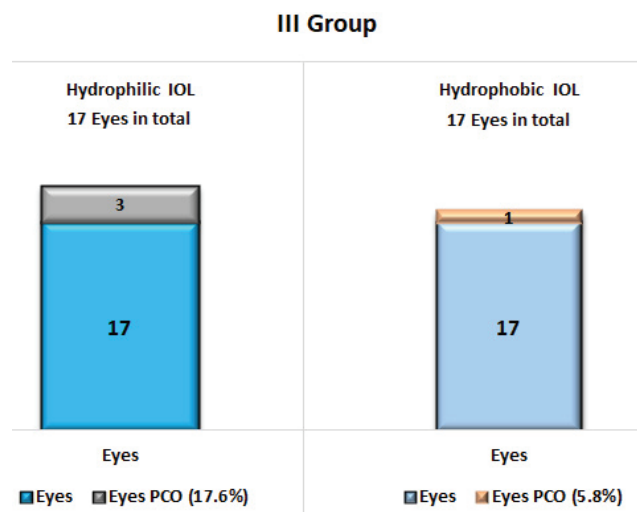


Fig. 2. Among the eyes of the hydrophobic arm of Group 3, 1 eye (5.8%) had clinically significant PCO and 3 eyes (17.6%) in hydrophilic arm of Group 3 had clinically significant PCO

camide 1% and phenylephrine 5% administration. A single planar clear corneal incision was created using 2.2 mm metal tip knife at 12 o'clock. Two side port paracentesis were made using a 1.0 mm clear-cut side port knife. 5.5 mm continuous curvilinear capsulorhexis (CCC) was initiated using Utrata forceps. Phacoemulsification was done using Infinity Vision System (Alcon Laboratories, inc.), operating in burst mode. The nucleus was cracked with direct chop technique. Effective phaco time was (EPT) 6.4± 2.8 seconds and ultrasound time (UST) 49.3±16.7 seconds, respectively. After complete removal of lens material, anterior chamber was filled with an ophthalmic viscosurgical device (OVD). Foldable hydrophilic or hydrophobic IOL was implanted in the capsular bag. OVD was completely removed from anterior chamber using bimanual irrigation and aspiration hand-piece. The anterior chamber was formed and clear corneal incision was sealed.

REFERENCES

1. Малюгин Б.Э., Паштаев Н.П., Куликов И.В., et al. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов традиционной и фемтолазерассистированной факэмульсификации // Вестник офтальмологии, 2019.-N 5(1).-С.54-60 doi: 10.17116/oftalma201913505154.
2. Abdalla Elsayed MEA, Ahmad K, Al-Abdullah AA, Malik R, Khandekar R, et al. Incidence of Intraocular Lens Exchange after Cataract Surgery // Sci Rep. 2019 Sep 9;9(1):12877. doi: 10.1038/s41598-019-49030-2.
3. Apple DJ, Peng Q, Visessook N, Werner L, Pandey SK, Escobar-Gomez M, Ram J, Whiteside SB, Schoderbeck R, Ready EL, Guindi A. Surgical prevention of posterior capsule opacification. Part 1: progress in eliminating this complication of cataract surgery. // J Cataract Refract Surg 2000; 26:180–187.
4. Aruta A, Marengo M, Marinozzi S. (2009). History of cataract surgery // Med Secoli, 21(1):403-428.
5. Bargoud AR, Parikh H, Kalbag N, et al. Outcomes of Complex Cataract Surgery in Patients with Primary Open-angle Glaucoma // J Curr Glaucoma Pract. 2019 May-Aug;13(2):62-67. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1250.
6. Buehl W, Findl O. Effect of intraocular lens design on posterior capsule opacification. // J Cataract Refract Surg. 2008 Nov; 34(11):1976-85.
7. Cheng JW, Wei RL, Cai JP, Xi GL, Zhu H, Li Y, Ma XY. Efficacy of different intraocular lens materials and optic edge designs in preventing posterior capsular opacification: a meta-analysis. // Am J Ophthalmol. 2007 Mar; 143(3):428-36.
8. de Medeiros AL, Jones Saraiva F, Iguma CL, et al. Comparison of visual outcomes after bilateral implantation of two intraocular lenses with distinct diffractive optics. // Clin Ophthalmol. 2019 Aug 29;13:1657-1663.
9. Johansson B. Clinical consequences of acrylic intraocular lens material and design: Nd:YAG-laser capsulotomy rates in 3 x 300 eyes 5 years after phacoemulsification. // Br J Ophthalmol 2010; 94:450–455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2976308/pdf/bjo166181.pdf>. Accessed 02.21, 2011.
10. Khalaf Allah MT, Basony A, Salama A. Difluprednate versus Prednisolone Acetate after Cataract Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. // BMJ Open. 2019 Nov 2;9(11):e026752. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026752.
11. Kohnen T, Fabian E, Gerl R, Hunold W, Hutz W, Strobel J, € Hoyer H, Mester U. Optic edge design as long-term factor for posterior capsular opacification rates. // Ophthalmology 2008; 115:1308–1314.
12. Kugelberg M, Wejde G, Jayaram H, Zetterström C. Posterior capsule opacification after implantation of a hydrophilic or a hydrophobic acrylic intraocular lens: one-year follow-up. // J Cataract Refract Surg. 2006 Oct; 32(10):1627-31.
13. Lombardo M, Carbone G, Lombardo G, De Santo MP, Barberi R. Analysis of intraocular lens surface adhesiveness by atomic force microscopy. // J Cataract Refract Surg 2009; 35:1266–1272.
14. Obstbaum SA. The Binkhorst Medal Lecture. Biologic relationship between poly(methyl methacrylate) intraocular lenses and uveal tissue. // J Cataract Refract Surg 1992; 219–231.
15. Vasavada AR, Raj SM, Johar K, Nanavaty MA. Effect of hydrodissection alone and hydrodissection combined with rotation on lens epithelial cells; surgical approach for the prevention of posterior capsule opacification. // J Cataract Refract Surg 2006; 32: 145–150.
16. Peng Q, Visessook N, Apple DJ, Pandey SK, Werner L, Escobar-Gomez M, Schoderbek R, Solomon KD, Guindi A. Surgical prevention of posterior capsule opacification. Part 3: intraocular lens optic barrier effect as a second line of defense. // J Cataract Refract Surg 2000; 26:198–213.
17. Pouw CA, Zegers RH. De ontwikkeling van cataractchirurgie na 1745 [The development of cataract surgery after 1745]. // Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157(14):A5980.
18. Qureshi MH, Steel DHW. Retinal detachment following cataract phacoemulsification—a review of the literature // Eye (Lond). 2019 Oct 1. doi: 10.1038/s41433-019-0575-z.
19. Sen P, Kshetrapal M, Shah C, et al. Posterior capsule opacification rate after phacoemulsification in pediatric cataract: Hydrophilic versus hydrophobic intraocular lenses. // J Cataract Refract Surg. 2019 Oct;45(10):1380-1385. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.05.018.
20. Peng Q, Apple DJ, Visessook N, Werner L, Pandey SK, Escobar-Gomez M, Schoderbek R, Guindi A. Surgical prevention of posterior capsule opacification. Part 2: enhancement of cortical cleanup by focusing on hydrodissection. // J Cataract Refract Surg 2000; 26:188–197.

SUMMARY

COMPARISON OF POSTERIOR CAPSULE OPACIFICATION AFTER IMPLANTATION OF SAME DESIGN SINGLE-PIECE HYDROPHILIC AND HYDROPHOBIC ACRYLIC INTRAOCULAR LENSES

Dvali M., Tsertsvadze O., Mekvabishvili G.

Tbilisi State Medical University, Department of Eye Disease; Eye clinic “Akhali Mzera”, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to determine the correlation between implanted IOL material type and posterior capsule opacification. At 12 month, there was no statistically and visually significant changes in all controlled groups. At 18 month, 3 eyes (5.2%) from Group 2 and 1 eye (5.8%) from hydrophobic arm of Group 3 had visually significant PCO and underwent Nd:YAG laser posterior capsulotomy. 8 eyes (10.8%) in group 1 and 3 eyes (17.6%) in hydrophilic arm of Group 3 required Nd:YAG laser posterior capsulotomy. At 3, 6, and 12 month compared to baseline (1 month postoperatively), there was no statistically and clinically significant difference in visual acuity and subjective refraction between the groups. At 12 month, 3 patients (4%) from group 1 and 1 patient (6%) from hydrophilic arm of group

3 complained of glare sensitivity, especially in mesopic conditions. At that point, interestingly, no patient from Group 2 and hydrophobic arm of Group 3 complained about glare sensitivity. In terms of UCDVA, 68 eyes of group 1 (91%) achieved 20/20 or better distance vision, 71 eyes (96%) achieved 20/25 distance vision. In Group 2, 50 eyes (87%) achieved 20/20 or better distance vision, 52 eyes (92%) achieved 20/25 distance vision. In Group 3, 14 eyes (82%) of hydrophilic arm achieved 20/20 or better distance vision and 15 eyes (88%) achieved 20/25 distance vision. In hydrophobic arm of group 3, 16 eyes (94%) achieved 20/20 or better distance vision. UCDVA was examined with ClearChart 2 Digital Acuity System (Reichert Technologies), using Landolt C optotypes. Biometry data was acquired by IOLMaster-500 (Carl Zeiss, Meditec). Contrast sensitivity was evaluated with ClearChart 2 Digital Acuity System (Reichert Technologies), using Pelli-Robson Contrast Sensitivity Chart. At 1, 3, 6, month there was no statistically significant difference between controlled groups in terms of contrast sensitivity. At 12 month, 5 patients (6%) from Group 1 and 3 patients (17%) from Group 3 hydrophilic arm had slightly decreased contrast sensitivity. There was no changes in contrast sensitivity in eyes of Group 2 at 12 month period. The study is still ongoing. The patients will be evaluated at 24 month and 36 month postoperatively.

Keywords: Intraocular lens (IOL). Posterior capsule opacification (PCO).

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОЙ КАТАРАКТЫ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ГИДРОФИЛЬНЫХ И ГИДРОФОБНЫХ ИОЛ ОДНОГО ДИЗАЙНА

Двали М.Л., Церцвадзе О.Р., Меквабишвили Г.Е.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент глазных болезней; Глазная Клиника "Ахали Мзера", Тбилиси, Грузия

Цель исследования - определить корреляцию между типом материала имплантированных интраокулярных линз и помутнением задней капсулы. Спустя 12 месяцев статистически и визуально значимых изменений ни в одной из групп не выявлено. Спустя 18 месяцев 3 (5,2%) глаза из II группы и 1 (5,8%) глаз из гидрофобного отряда III группы имели визуально значимое помутнение задней капсулы и перенесли Nd:YAG лазерную заднюю капсулотомию. 8 (10,8%) глазам из I группы и 3 (17,6%) глазам из гидрофильного рукава III группы потребовалась Nd:YAG-лазерная задняя капсулотомия. Спустя 3, 6 и 12 месяцев в сравнении с исходным уровнем (1 месяц после операции) статистически и клинически значимой разницы в остроте зрения и субъективной рефракции между группами не наблюдалось. Спустя 12 месяцев 3 (4%) пациента I группы и 1 (6%) из гидрофильного отряда III группы жаловались на чувствительность к яркому свету, особенно в мезопических условиях. Однако, ни один пациент из II группы и гидрофобного отряда III группы не жаловался на чувствительность к бликам. С точки зрения UCDVA, 68 (91%) глаз I группы достигли 20/20 или лучшей дальновзоркости, 71 (96%) глаз - 20/25 дальновзоркости. Во II группе 50 (87%) глаз достигли 20/20 или большей дальновзоркости, 52 (92%) глаза - 20/25 дальновзоркости. 14 (82%) глаз гидрофильного отряда III

группы достигли 20/20 или большей дальновзоркости, а 15 (88%) глаз - 20/25 дальновзоркости. В гидрофобном отряде III группы 16 (94%) глаз достигли 20/20 или большей дальновзоркости. UCDVA исследован с помощью системы ClearChart 2 DigitalAcuity (ReichertTechnologies) с использованием коптитипов Landolt. Данные биометрии получены с помощью IOL Master-500 (Carl Zeiss, Meditec). Чувствительность к контрасту оценивали с помощью системы Clear Chart 2 Digital Acuity (Reichert Technologies), используя диаграмму контрастности Pelli-Robson. Спустя 1, 3, 6 месяцев статистически значимой разницы между контролируемыми группами с точки зрения контрастной чувствительности не выявлено. Спустя 12 месяцев 5 (6%) пациентов I группы и 3 (17%) III группы гидрофильного отряда имели слегка сниженную контрастную чувствительность. Изменений контрастной чувствительности в глазах II группы на протяжении 12-месячного периода не наблюдалось. Исследование все еще продолжается. Пациенты будут обследованы после операции спустя 24 и 36 месяцев для установления отдаленных результатов.

რეზიუმე

მეორადი კატარაქტის განვითარების რისკის შეფასება ერთი და იმავე დიზაინის ჰიდროფილური და ჰიდროფობური თვალში და ხელოვნური ბროლების იმპლანტაციის შემდეგ

მ. დვალი, ო. ცერცვაძე, გ. მექვაბიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; თვალის სნეულებათა დეპარტამენტი; თვალის კლინიკა „ახალი მზერა“, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმპლანტირებული ინტრაოკულარული ლინზების მასალის ტიპსა და უკანა კაფსულის შემდგომად შორის კორექციის განსაზღვრა წარმოადგენდა. 12 თვის შემდეგ არცერთ კონტროლირებად ჯგუფში სტატისტიკურად და ვიზუალურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ დაფიქსირებულა. 18 თვის შემდეგ 3 თვალზე (5,2%) II ჯგუფიდან და 1 თვალზე (5,8%) III ჯგუფის ჰიდროფობული რიგიდან ვიზუალურად მნიშვნელოვანი ბროლის უკანა კაფსულის შემდგომად შეიმჩნეოდა. მათ ჩაუტარდათ Nd:YAG ლაზერული უკანა კაფსულოტომია. 8 თვალს (10,8%) I ჯგუფიდან და 3 თვალს (17,6%) III ჯგუფის ჰიდროფილური რიგიდან დასჭირდა Nd:YAG ლაზერული უკანა კაფსულოტომია. 3, 6 და 12 თვის შემდეგ, საწყის დონესთან შედარებით, (ოპერაციის ჩატარებიდან 1 თვის შემდეგ) არ ყოფილა სტატისტიკურად და ვიზუალურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები მხედველობის სიმახვილესა და ჯგუფებს შორის სუბიექტურ რეფრაქციას შორის. 12 თვის შემდეგ 3 პაციენტი (4%) I ჯგუფიდან და 1 პაციენტი (6%) III ჯგუფის ჰიდროფილური რიგიდან უჩიოდა მგრძობელობას კაშკაშა სინათლის მიმართ, განსაკუთრებით, მეზოპტიკურ პირობებში. საინტერესოა, რომ იმავდროულად, II ჯგუფისა და III ჯგუფის ჰიდროფობული რიგის არცერთი პაციენტი არ ჰქონდა ჩვილები ათინათებზე მგრძობელობას. UCDVA (შორსმხედველობის არაკორექტირებადი სიმახვილე) თვალსაზრისით 68 თვალმა (91%) I ჯგუფიდან მიაღწია 20/20 და უკეთეს შორსმხედველობას, 71 თვალმა

(96%) - 20/25 შორსმხედველობას. II ჯგუფში 50 (87%) თვალმა მიაღწია 20/20 და უკეთეს შორსმხედველობას, 52 (92%) თვალმა - 20/25 შორსმხედველობას. III ჯგუფის ჰიდროფილური რიგის 14 (82%) თვალმა მიაღწია 20/20 და უკეთეს შორსმხედველობას, ხოლო 15 (88%) თვალმა - 20/25 შორსმხედველობას. III ჯგუფის ჰიდროფობური რიგის 16 (94%) თვალმა მიაღწია 20/20 და უკეთეს შორსმხედველობას. შორსმხედველობის არაკორექტირებადი სიმახვილე გამოკვლეულ იყო Clear Chart 2 Digital Acuity (Reichert Technologies) სისტემის დახმარებით და Landolt კოპტოტიპების გამოყენებით. ბიომეტრული მონაცემები მიღებულია IOLMaster-500 (Carl Zeiss, Meditec) დახმარებით. კონტრასტისადმი მგრძობელობა შეფასებულია სისტემის Clear Chart

2 Digital Acuity (Reichert Technologies) დახმარებით და იყენებდნენ კონტრასტულობის Pelli-Robson diagrams. 1, 3 და 6 თვის შემდეგ კონტროლირებად ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელობანი განსხვავება კონტრასტული მგრძობელობის თვალსაზრისით არ დაფიქსირდა. 12 თვის შემდეგ I ჯგუფის 5 (6%) პაციენტს და III ჯგუფის ჰიდროფილური რიგის 3 (17%) პაციენტს კონტრასტული მგრძობელობა ოდნავ ჰქონდათ დაქვეითებული. 12-თვიანი პერიოდის განმავლობაში II ჯგუფის თვალებში კონტრასტული მგრძობელობის ცვლილება არ გამოვლენდა. კვლევები კვლავ გრძელდება. პაციენტების გამოკვლევა ოპერაციის ჩატარებიდან 24 და 36 თვის შემდეგაც ჩატარდება.

ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ (ОБЗОР)

Семерюк Т.А., Бахтияров К.Р., Богачева Н.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Бесплодие является одним из ведущих симптомов, выявляемых в 30-50% случаев у женщин с эндометриозом. Существует множество факторов, потенциально влияющих на их фертильность: анатомические изменения органов малого таза, нарушение транспортной функции маточных труб вследствие образования спаек, нарушение стероид- и фолликулогенеза, ановуляция и перитонеальные изменения, способствующие возникновению вредного прооксидантного микроокружения, которое может влиять на качество и количество ооцитов и вызывать нарушение рецептивности эндометрия [1,7,18]. Исследования подтвердили, что эндометриоз часто связан с изменениями миометрия, в частности высокоспециализированной и функционально обособленной маточной структуры, известной как «переходная зона» [9,22]. Женщины с глубоким инфильтративным эндометриозом часто прибегают к применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что является значимой проблемой, так как это связано с высоким риском развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности [19]. Несмотря на то, что с распространением эндометриоза индекс фертильности снижается, все большему числу женщин удается достигнуть беременности с помощью ВРТ [9], а некоторым и спонтанной беременности. Если пациентке с эндометриозом удастся забеременеть, возникает проблема сохранения этой беременности.

Данные свидетельствуют, что беременность положительно влияет на течение эндометриоза, исключая болевой синдром [9] и оказывая благоприятное влияние на темпы роста и частоту рецидивов эндометриоза, что в некоторых случаях может вызывать регрессию образовавшихся очагов [32]. Еще в 1949 году Veetcham и соавт. отметили, что беременность является эффективным профилактическим и лечебным «средством» против эндометриоза [3]. В 1965 г. McArthur и соавт. в своем исследовании показали, что беременность часто сопровождается уменьшением размеров

неовариальных эндометриозидных поражений [28], что подтверждено высокими показателями распространенности эндометриоза у женщин с небольшим количеством детей [29]. Положительное влияние беременности на течение эндометриоза следует объяснить подавлением овуляции и аменореей, предотвращающей кровотечения из эндометриозидной ткани, децидуальными изменениями и некрозом, индуцированным внутри поражений, а также различными метаболическими, гормональными, иммунными и ангиогенными изменениями, связанными с беременностью [12,25]. Появление симптомов, связанных с эндометриозом только после менархе, и их регресс после менопаузы, использованы в качестве дополнительных аргументов в пользу благоприятного влияния беременности на эндометриоз [13].

Необходимо отметить, что данные о влиянии беременности на эндометриоз противоречивы, и беременность у женщин с эндометриозом не всегда приводит к исчезновению симптомов и уменьшению размеров эндометриозидных поражений. Более того, появляется все больше доказательств, что эндометриоз может повлиять на исход беременности [23].

Влияние беременности на эндометриоз

Беременность является уникальной моделью *in vivo* для исследования динамики роста эндометриозидных поражений в специфической гормональной, иммунологической и метаболической среде [24].

Во время беременности клетки стромы эндометрия гипертрофируются и формируют сосудистую децидуальную оболочку беременной матки. Этот процесс известен как децидуализация и считается реакцией на физиологическое повышение уровня прогестерона [15,40]. Эктопические стромальные эндометриальные клетки могут реагировать аналогичным образом и определяться в виде солидных сосудистых узелков в эндометриозидных имплантатах [8].

Benaglia L и соавт. высказывают предположение, что эндометриоз, покрытый эндометрием, который склонен к

децидуализации, могут сокращаться в размерах и даже подвергаться полному «исчезновению» [4]. Децидуальная реакция яичников является реакцией местных клеток стромы на изменения гормонального фона во время беременности. Децидуальные клетки обычно встречаются отдельно в виде небольших узелков или сливающихся слоев в поверхностном корковом слое стромы яичника и на овариальной поверхности, а чаще в перивариальных спайках или рубцовых сращениях. Измененные капилляры и многочисленные лимфоциты, как правило, находятся в пределах очагов [14].

Большинство децидуализированных эндометриом при сонографическом исследовании описываются как округлые васкуляризованные сосочковые разрастания с гладким контуром внутри кисты с одним или несколькими кистозными долями и видом «матового стекла» или с низким уровнем эхогенности кистозной жидкости. Эти эхографические признаки характерны для удаленных в дальнейшем децидуализированных эндометриом беременных женщин [27]. МРТ-признаками децидуализированной эндометриомы являются появление на ранних сроках беременности в эндометриоме солидных гладких дольчатых узелков с выраженной внутренней васкуляризацией, что, по интенсивности сигнала и структуре, демонстрирует сходство с децидуализированным эндометрием в матке [31].

Имеется небольшое количество работ [2,35,37], описывающих выжидательную тактику у женщин с диагностированной децидуализированной эндометриомой во время беременности. У большинства пациенток при сонографическом или МРТ-исследованиях по окончании беременности отмечается уменьшение эндометриоидных кист яичников.

В ретроспективном исследовании Yutaka Ueda и соавт. [38] проанализированы данные 24 беременных с эндометриоидными кистами яичников. У 12% пациенток в эндометриомах выявлены признаки децидуализации. Исследование показало, что размеры кист уменьшились только у 52%, у 28% изменений не обнаружено, а у 20% выявлено увеличение кист. По мнению авторов, специфические локальные или системные предродовые гормональные изменения, в том числе неуклонно растущие уровни прогестерона, вызывают замедление или прекращение роста эндометриоидных гетеротопий, подтверждена также распространенная акушерская тактика, согласно которой хирургическое удаление эндометриоза яичников во время беременности не является обязательным.

Benaglia L. и соавт. [4] оценили количество и размер эндометриом до и после беременности у женщин после ЭКО: у 24 пациенток было выявлено 25 эндометриом - в одном случае с двусторонним поражением, уменьшение размеров наблюдалось у 13 (52%) пациенток, поражения не изменились у 7 (28%), увеличение зарегистрировано у 5 (20%) беременных. Ученые предполагают, что триггером роста, по всей вероятности, выступает обширный некроз эндометрия, выстилающий внутреннюю поверхность кисты. Результатом этих процессов является «освобождение» кисты от жизнеспособного эндометрия, что приводит к ее постепенной резорбции.

Bilotas M. и соавт. [6] исследовали влияние беременности на эндометриоз у мышей с хирургически индуцированным эндометриозом. Несмотря на то, что у беременных мышей эндометриоидные поражения увеличились в объеме, в очагах были выявлены гистологические маркеры инволюции, что подтверждалось наличием некроза, лейкоцитарной ин-

фильтрацией, децидуализацией стромы, уплощением или даже отсутствием железистого эпителия. При этом в эндометриоидных очагах у небеременных мышей отсутствовали изменения желез и стромы. Авторы предполагают, что беременность оказывала благоприятное влияние на течение эндометриоза т.к. в строме происходило усиление апоптоза, а в эпителии - снижение пролиферации клеток в сравнении с небеременными мышами. Несмотря на низкий уровень апоптоза в железистом эпителии, результаты показали, что он находится в стадии инволюции.

В литературе недостаточно данных о влиянии беременности на пролиферацию эндометриоидных поражений. Однако в исследовании Cohen J. и соавт. [16], в котором аналогично исследованию Bilotas M. и соавт. [6] индуцировался эндометриоз у мышей, показано, что беременность оказывает влияние на морфологию эндометриоидных поражений и приводит к изменению их пролиферации, а также к активации ангиогенеза и лимфангиогенеза. Об изменении пролиферации клеток свидетельствует усиление экспрессии Ki-67 как в железистом, так и в стромальном компонентах эндометриоза. Ki-67 является ядерным белком, наблюдаемым в пролиферирующих клетках. Поскольку этот белок хорошо выявляет морфологические особенности пролиферации клеток, он часто используется в качестве митотического индекса и для классификации опухолей [17]. Изменения ангиогенеза и лимфангиогенеза были опосредованы увеличением VEGFA, VEGFR2 и -3 (vascular endothelial growth factor) - сосудистыми эндотелиальными факторами роста, о чем свидетельствует также увеличение плотности микрососудов. Изменения во время беременности приводили к уменьшению объема поражений и доли кистозного компонента, а также к преобразованию архитектоники перитонеальных эндометриоидных очагов. Авторы предполагают, что существует «гестационный переключатель», стимулирующий уменьшение размера эндометриоидной кисты и увеличивающий ее пролиферацию [16]. Scotti S. и соавт. [36] ставят под сомнение значение пролиферации клеток при эндометриозе, отметив, что эпителиальные клетки не были гиперпролиферативными, а скорее проявляли инвазивные свойства в отличие от эутопического эндометрия.

Cossia M. и соавт. [15] исследовали влияние гормональной среды во время беременности на глубокий инфильтративный эндометриоз. Различия в изменениях размеров эндометриоидных очагов авторы объясняют рядом факторов, в частности разным расположением очагов поражения, следовательно, разным воздействием на очаги измененных в ходе беременности шейки матки и самой матки, механизмами абсорбции отека, фиброзной ретракцией и децидуализацией. Результаты УЗИ показали одинаковую модификацию у всех пациентов: бляшки и узелки при глубоком инфильтративном эндометриозе были менее фиброзированными и более однородными, с плохо очерченными контурами.

В ретроспективном исследовании Mascilini F. и соавт. [27] проанализированы 18 беременных женщин с децидуализированными эндометриомами. В 13 случаях эндометриомы были удалены хирургически во время беременности вследствие невозможности полного исключения злокачественности, из них пять децидуализированных эндометриом удалены во время кесарева сечения, запланированного по акушерским показаниям. Данная тактика связана с тем, что папиллярные разрастания, визуализируемые при УЗИ, могут являться признаком злокачественности, они в основном распространены при пограничных новообразованиях яич-

ников, а также могут быть признаком малигнизации эндометриодной кисты [20].

В исследовании Poder L. и соавт. [31] децидуализированная эндометриома имитировала МРТ-картину, характерную для рака яичников, однако тщательный анализ и выжидательная тактика позволили установить правильный диагноз. Под выжидательной тактикой подразумевалось уменьшение эндометриомы во время беременности и тем самым облегчение операции.

Katie Pateman и соавт. [30] также изучали влияние беременности на морфологические характеристики эндометриом у 24 женщин. При ультразвуковом сканировании эндометриом с наступлением беременности большинство кист уменьшились в размерах, причем скорость регрессии была особенно высока в децидуализированных эндометриомах. Частота децидуализации эндометриом, диагностированных во время беременности в исследуемой группе, составила 12%, что коррелировало с результатами Yutaka Ueda и соавт. [38]. Данные авторов показывают, что выжидательная тактика в случае децидуализации эндометриом, по всей вероятности, является безопасным и быстрым способом регрессии кист. Таким образом, децидуализацию можно использовать чтобы предотвратить ненужные вмешательства из-за трудностей в дифференциальной диагностике между децидуализированной эндометриомой и раком яичника при первичных их обнаружении в период беременности, так как пограничные опухоли обычно увеличиваются в размерах, в то время как децидуализированная эндометриома демонстрирует противоположную тенденцию. Показано, что беременность оказывает существенное влияние на размер и морфологические признаки эндометриом яичников.

Актуальна проблема определения способов отличить децидуальные изменения от аналогичных изменений злокачественной трансформации при увеличенных эндометриомах, чтобы избежать неоправданную операцию во время беременности, предсказать и предотвратить другие нежелательные явления, такие как разрыв кисты и образование абсцесса [38].

Осложнения беременности при эндометриозе

За последние несколько лет появилась новая проблема - потенциальное влияние эндометриоза на исходы беременности. Несмотря на то, что беременность в определенных случаях оказывает благоприятное влияние на очаги эндометриоза с сторону регрессии их размеров и симптомов, эндометриодные поражения во время беременности вызывают ряд акушерских проблем.

В исследовании Fabrizio Zullo и соавт. показано, что женщины с эндометриозом имеют статистически более высокие риски преждевременных родов, выкидышей, предлежания плаценты, рождения маловесных детей и необходимость проведения кесарева сечения [41].

Осложнения беременности при глубоком инфильтративном эндометриозе включают акушерские кровотечения, спонтанный гемоперитонеум, перфорацию кишечника и разрыв матки [25]. Несмотря на то, что исходы этих беременностей представляют собой опасные для жизни состояния, они редки и непредсказуемы. В современной литературе недостаточно сведений о профилактических мероприятиях, предпринимаемых перед беременностью с целью предупреждения осложнений.

В исследовании Brosens и соавт. показано, что у женщин с эндометриозом имеются функциональные и структурные

нарушения как в эутопическом эндометрии, так и в мио-метрии, что, по всей вероятности, приводит к нарушению плацентации и развитию дефектов ремоделирования спиральных артерий [11]. Вмешиваясь в децидуальный процесс, эндометриоз может увеличить риск формирования патологической адаптации спиральных артерий во время беременности [9].

Эндометриоз и снижение фертильности также могут быть взаимозависимыми факторами риска неблагоприятного исхода беременности [21]. У женщин, пораженных эндометриозом, в предимплантационном периоде, а также в период беременности может возникнуть резистентность эндометрия к избирательному действию прогестерона, сформироваться воспалительные процессы, локализованные как в эндометрии, так и на системном уровне, недостаточная сократимость матки и чрезмерная активация эндометрия свободнорадикальным метаболизмом [33].

В некоторых исследованиях сообщается о более высокой частоте возникновения предлежания плаценты у женщин, пораженных эндометриозом, однако эти данные касаются групп пациенток, забеременевших в результате применения ВРТ, что связано с более высоким риском аномалий плаценты [5]. В ретроспективном исследовании Lin et al., где были исключены беременности вследствие использования ВРТ, проведено сравнение 249 пациенток с эндометриозом и 249 пациенток группы контроля, исследование подтвердило связь между эндометриозом и более высоким риском предлежания плаценты [26].

В крупном исследовании шотландских ученых L. Saraswat и соавт. сравниваются исходы беременностей 5375 женщин с морфологически подтвержденным эндометриозом. Результаты исследования показали, что эндометриоз предрасполагает к более высокому риску выкидышей, внематочных беременностей, предлежания плаценты, до- и послеродовых кровотечений, преждевременных родов и оперативному родоразрешению, а также к ранней потере плода и поздних осложнений беременности [34].

Подавляющее большинство клинических данных свидетельствуют о том, что эндометриоз может негативно влиять на физиологическое развитие беременности. Результаты эпидемиологических исследований противоречивы, не хватает хорошо спланированных проспективных исследований для формирования полных представлений о потенциальной связи между эндометриозом и неблагоприятными исходами беременности [24]. Патофизиология эндометриоза до конца не известна, и его влияние на беременность изучено недостаточно. Акушерские осложнения могут быть результатом двойного «патогенетического» механизма: наличия заболевания и недостатка знаний о возможности возникновения акушерских осложнений у женщин с эндометриозом [19].

Выводы. Эндометриоз по сей день остается не до конца изученным заболеванием, несмотря на большое количество исследований. Особенно мало работ по изучению эндометриоза у беременных женщин, хотя это и актуально в свете бесконечных дискуссий о влиянии беременности на эндометриоз или наоборот.

Рост и структурные изменения эндометриодных очагов во время беременности могут происходить с децидуализацией, и тогда влияние беременности на эндометриоз оценивается как благоприятное. Существует необходимость определения методов дифференциальной диагностики с целью выявления децидуальных изменений увеличенных в объемах эндометриом и глубокого инфильтративного эндо-

метриоза от аналогичных изменений при злокачественной трансформации. Однако, диагностическая способность неинвазивных методов диагностики, таких как УЗИ и МРТ, в визуализации децидуальной трансформации очагов очень ограничена. Точным способом определения децидуализации по-прежнему остается морфологическое исследование, выполнение которого в условиях беременности невозможно без негативного влияния на плод.

Согласно данным литературы, на фоне беременности возможен регресс эндометриоидных гетеротопий. Однако спрогнозировать изменения в эндометриоидных очагах по сей день не представляется возможным вследствие недостаточного количества знаний о патогенезе этого заболевания. Например, увеличение объема эндометриоидных гетеротопий во время беременности может происходить за счет некроза, лейкоцитарной инфильтрации, что в последующем приведет к регрессии очагов. Высокие уровни прогестерона, временное прекращение менструальных циклов и индукция апоптоза, вероятно, являются основными факторами, вызывающими обратное развитие эндометриоза при беременности.

С другой стороны, наличие у беременной женщины такой серьезной патологии как эндометриоз, особенно таких его форм, как глубокий инфильтративный эндометриоз с поражением кишечника, мочевого пузыря, эндометриоидные кисты яичников, может привести к формированию различных осложнений: прерыванию беременности, кровотечениям, спонтанному гемоперитонеуму, разрыву матки. Все это делает изучение данной проблемы крайне актуальным и ставит вопрос о тактике ведения беременности у пациенток с эндометриозом. Более глубокое понимание патогенеза этого заболевания должно помочь предупредить поспешные акушерские решения, которые могут привести к ятрогенным заболеваниям новорожденных, а пациенты должны быть информированы о возможных осложнениях во время беременности при планировании деторождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar B, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012;10(1):49.
2. Barbieri M, Somigliana E, Oneda S, Ossola M, Acaia B, Fedele L. Decidualized ovarian endometriosis in pregnancy: a challenging diagnostic entity. *Human Reproduction*. 2009;24(8):1818-1824
3. Beecham C. Surgical treatment of endometriosis. *J Am Med Assoc*. 1949;139(15):971.
4. Benaglia L, Somigliana E, Calzolari L et al. The vanishing endometrioma: the intriguing impact of pregnancy on small endometriotic ovarian cysts. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(9):863-866
5. Berlac J, Hartwell D, Skovlund C, Langhoff-Roos J, Lidgaard O. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):751-760
6. Bilotas M, Olivares C, Ricci A et al. Interplay between Endometriosis and Pregnancy in a Mouse Model. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0124900
7. Broi M, Ferriani R, Navarro P. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019.
8. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1997;16(7):447-452.
9. Brosens I, Brosens J, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(1):30-35.
10. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders?. *Human Reproduction*. 2010;25(3):569-574.
11. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta*. 2013;34(2):100-105
12. Bullett C, Ziegler D, Rossi S et al. Abnormal Uterine Contractility in Nonpregnant Women. *Ann NY Acad Sci*. 1997;828(1 Uterus, The):223-229
13. Bulun S. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):268-279
14. Clement PB. Non neoplastic lesions of the ovary. In Blaustein's *Pathology of the Female Genital Tract* (6th edn), Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds). Springer-Verlag: New York, NY, USA, 2011; 610-624
15. Coccia M, Rizzello F, Palagiano A, Scarselli G. The effect of the hormonal milieu of pregnancy on deep infiltrating endometriosis: serial ultrasound assessment of changes in size and pattern of deep endometriotic lesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;160(1):35-39.
16. Cohen J, Naoura I, Castela M et al. Pregnancy affects morphology of induced endometriotic lesions in a mouse model through alteration of proliferation and angiogenesis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;183:70-77
17. Eris Yalcin S, Ocal I, Yalcin Y et al. Evaluation of the Ki-67 Proliferation Index and Urocortin Expression in Women with Ovarian Endometriomas. *Eurasian J Med*. 2017;49(2):107-112
18. Evans M, Decherney A. Fertility and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):497-502.
19. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, De Felice G, Zupi E. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1129-1135.e1.
20. Fruscella E, Testa A, Ferrandina G et al. Sonographic features of decidualized ovarian endometriosis suspicious for malignancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;24(5):578-580
21. Jaques A, Amor D, Baker H et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2674-2679
22. Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(6):681-685.
23. Leeners B, Damaso F, Ochsenein-Kölbl N, Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis—facts or fiction?. *Hum Reprod Update*. 2018;24(3):290-299.
24. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2015;22(1):70-103.
25. Leone Roberti Maggiore U, Inversetti A, Schimberni M, Viganò P, Giorgione V, Candiani M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):895-912
26. Lin H, Leng J, Liu J, Lang J. Obstetric Outcomes in Chinese

- Women with Endometriosis. *Chin Med J.* 2015;128(4):455-458
27. Mascilini F, Moruzzi C, Giansiracusa C et al. Imaging in gynecological disease (10): clinical and ultrasound characteristics of decidualized endometriomas surgically removed during pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2014;44(3):354-360
28. Mcarther J, Ulfelder H. The Effect Of Pregnancy Upon Endometriosis. *Obstet Gynecol Surv.* 1965;20(5):709-733.
29. Meigs J. Endometrial Hematomas of the Ovary. *The Boston Medical and Surgical Journal.* 1922;187(1):1-13.
30. Pateman K, Moro F, Mavrelis D, Foo X, Hoo W, Jurkovic D. Natural history of ovarian endometrioma in pregnancy. *BMC Womens Health.* 2014;14(1)
31. Poder L, Coakley F, Rabban J, Goldstein R, Aziz S, Chen L. Decidualized Endometrioma During Pregnancy. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32(4):555-558
32. Porpora M, Pallante D, Ferro A, Crisafi B, Bellati F, Benedetti Panici P. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril.* 2010;93(3):716-721.
33. Sanchez A, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update.* 2013;20(2):217-230
34. Saraswat L, Ayansina D, Cooper K et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2016;124(3):444-452
35. Sayasneh A, Naji O, Abdallah Y, Stalder C, Bourne T. Changes seen in the ultrasound features of a presumed decidualised ovarian endometrioma mimicking malignancy. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2012;32(8):807-811
36. Scotti S. Reduced proliferation and cell adhesion in endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2000;6(7):610-617
37. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Magnetic Resonance Manifestations of Decidualized Endometriomas During Pregnancy. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32(3):353-355
38. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T et al. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertil Steril.* 2010;94(1):78-84
39. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2004;18(2):177-200.
40. Zaytsev P, Taxy J. Pregnancy-Associated Ectopic Decidua. *Am J Surg Pathol.* 1987;11(7):526-530
41. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;108(4):667-672

SUMMARY

ENDOMETRIOSIS AND PREGNANCY (REVIEW)

Semeryuk T., Bakhtiyarov K., Bogacheva N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

The purpose of this review was to systematize the data on the effect of endometriosis on the fertility index, the course of pregnancy, and the modern diagnosis of changes the endometri-

otic implants during pregnancy. There are many factors that can potentially affect fertility in patients with endometriosis: anatomical changes in the pelvic floor, impaired transport function of the fallopian tubes due to the formation of adhesions, impaired steroid and folliculogenesis, anovulation and peritoneal changes that contribute to the formation of a harmful prooxidant microenvironment, which can affect the quality and quantity of oocytes and cause a violation of the susceptibility of the endometrium. If the patient with endometriosis still managed to get pregnant, then the problem of maintaining this pregnancy arises even more.

The data indicate that pregnancy has a positive effect on the symptoms of endometriosis, and also has a beneficial effect on the growth rate and relapse rate of endometriosis, and may also cause a regression of the formed endometriotic implants. However, data on the effect of pregnancy on endometriosis are contradictory, and pregnancy in women with endometriosis does not always lead to the disappearance of symptoms and a decrease in the size of endometrioid lesions. Moreover, there is growing evidence that endometriosis can affect pregnancy outcomes. Currently, it is impossible to predict changes in the endometriotic implants due to insufficient knowledge about the pathogenesis of this disease. A deeper understanding of the pathogenesis should help prevent hasty obstetric decisions that can lead to iatrogenic diseases in newborns, and patients should be informed about possible complications during pregnancy when planning a birth.

Keywords: endometriosis, pregnancy, endometriotic implants, decidual transformation.

РЕЗЮМЕ

ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ (ОБЗОР)

Семерюк Т.А., Бахтияров К.Р., Богачева Н.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Целью данного обзора явилась систематизация данных о влиянии эндометриоза на индекс фертильности, течение беременности, а также о современной диагностике изменений в эндометриодных очагах во время беременности. Существует множество факторов, которые могут потенциально влиять на фертильность у пациенток с эндометриозом: анатомические изменения органов малого таза, нарушение транспортной функции маточных труб вследствие образования спаек, нарушение стероидо- и фолликулогенеза, ановуляция и перитонеальные изменения, способствующие возникновению вредного прооксидантного микроокружения, которое может влиять на качество и количество ооцитов и вызывать нарушение рецептивности эндометрия. Если пациентке с эндометриозом удалось забеременеть, то далее возникает проблема сохранения этой беременности.

Данные свидетельствуют, что беременность положительно влияет на симптомы эндометриоза, оказывает благоприятное влияние на темпы роста и частоту его рецидивов, а также может вызывать регрессию образовавшихся очагов. Однако данные о влиянии беременности на эндометриоз противоречивы и беременность у женщин с эндометриозом не всегда приводит к исчезновению симптомов и уменьше-

нию размеров эндометриоидных поражений. Более того, появляется все больше доказательств, что эндометриоз может повлиять на исход беременности. Спрогнозировать изменения в эндометриоидных очагах по сей день не представляется возможным вследствие недостаточных знаний о патогенезе этого заболевания. Более глубокое понимание патогенеза заболевания позволит избежать поспешные акушерские решения, которые часто приводят к развитию ятрогенных заболеваний новорожденных. При планировании деторождения пациенты должны быть информированы о возможных осложнениях во время беременности.

რეზიუმე

ენდომეტრიოზი და ორსულობა (მიმოხილვა)

ტ.სემერეიუკი, კ.ბახტიაროვი, ნ.ბოგანოვა

მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენს ფერტილობის ინდექსზე ენდომეტრიოზის გავლენის შესახებ მონაცემების სისტემატიზაცია, ასევე, ორსულობის დროს ენდომეტრიუმის კერებში მიმდინარე ცვლილებების შეფასება.

მრავალი ფაქტორი გავლენას ახდენს ფერტილობაზე ენდომეტრიოზით პაციენტებში: მენჯის დრუს ორგანოების ანატომიური ცვლილებები, ფალოპის

მილების ნელი მოძრაობა, სტეროიდული და ფოლიკულოგენეზის დაქვეითება, ანოვულაცია, რაც ხელს უწყობს მანე პროოქსიდანტური გარემოს განვითარებას, რამაც შეიძლება მოახდინოს გავლენა ოციტების ხარისხზე და რაოდენობაზე და გამოიწვიოს ენდომეტრიუმის რეცეპტორების უკმარისობა. ენდომეტრიოზით დაავადებულ პაციენტებში დღის წესრიგში დგება ორსულობის შენარჩუნების პრობლემა.

მონაცემები მიუთითებს, რომ ორსულობას აქვს დადებითი გავლენა ენდომეტრიოზის სიმპტომებზე, ასევე დადებით გავლენას ახდენს ენდომეტრიოზის ზრდის ტემპსა და განმეორების სიხშირეზე, შეიძლება გამოიწვიოს ფორმირების ფოკუსის რეგრესია. ამავე დროს, მონაცემები ენდომეტრიოზის ორსულობაზე გავლენის შესახებ წინააღმდეგობრივია, ენდომეტრიოზით ორსულობა ყოველთვის არ იწვევს სიმპტომების გაუჩინარებას და ენდომეტრიოიდული დაზიანებების ზომის შემცირებას. უფრო მეტიც, არსებობს მტკიცებულება, რომ ენდომეტრიოზმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს ორსულობის გამოსავალზე.

ორსულობის გამოსავალზე ენდომეტრიოზის გავლენის შესახებ მიმდინარე და რეტროსპექტიული სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვის შედეგად ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ენდომეტრიოზის ფოკუსის ცვლილებების პროგნოზირება შეუძლებელია ამ დაავადების პათოგენეზის არასაკმარისი ცოდნის პირობებში, ვინაიდან შეიძლება გამოიწვიოს ნაადრევი სამეანო გადაწყვეტილებების მიღება და ბავშვებში იატროგენული დაავადებების განვითარება.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ И ГИГИЕНЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ВЫСОКОДОЗНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

¹Картон Е.А., ²Вакушина Е.А., ²Селескериди В.В., ²Тригоренко М.П.

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедра ортодонтии, Москва;

²ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава РФ, кафедра ортопедической стоматологии, Ставрополь, Россия

Число онкологических пациентов, в том числе с сочетанной стоматологической патологией - ортодонтической и/или ортопедической, в России достаточно высокое. Проведение химиотерапевтического лечения практически всегда сопровождается развитием многочисленных побочных реакций со стороны различных органов и систем организма пациента, что связано с отсутствием специфичности цитостатиков, которые, обладая способностью подавления митотической активности, одинаково реализуют её в отношении как опухолевых, так и нормальных клеток [1,2].

В лечении онкологических пациентов используют различные по длительности курсы химиотерапии, последствием

чего является развитие язвенных поражений слизистой оболочки полости рта. Наличие метотрексата в слюне является основной причиной цитотоксического стоматита у пациентов, принимающих высокодозную химиотерапию метотрексатом. Уменьшение метотрексата в слюне при применении адаптированных средств является значимым моментом в профилактике и купировании цитотоксических стоматитов у данной группы пациентов. Проблема профилактики и лечения токсических реакций стоит в ряду социально-значимых проблем, а своевременная коррекция постцитостатического стоматита является одной из приоритетных задач клинической стоматологии и онкологии. На основании

вышесказанного представляется актуальным исследование, направленное на создание средства, применение которого улучшит качество жизни онкологических пациентов [3-11].

Цель исследования - совершенствование методов профилактики и гигиены слизистой оболочки полости рта пациентов, пользующихся ортодонтическими и/или ортопедическими конструкциями и получающими токсическую химиотерапию в высоких дозах.

Материал и методы. Проведено многоуровневое исследование 55 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет онкологического профиля в сочетании со стоматологической патологией. С учетом данных анамнеза, клинического обследования, рентгенологических данных для дальнейшего клинико-лабораторного исследования и лечения отобрано 47 пациентов, которые распределены на 2 группы. В I группе (n=27) использовалась стандартная тактика лечения, применяемая по протоколу в клиниках онкогематологического профиля. В случаях возникновения стоматита проводилось лечение препаратами, содержащими хлоргексидин и противовоспалительные средства.

Во II группе (n=27) применялась стандартная тактика с дополнением авторского адаптированного средства «ЦИТО-STOP», обладающего противовоспалительными, противогрибковыми и эпителизирующими свойствами, имеет декларацию соответствия Евразийского экономического союза и разрешен для клинического применения и реализации на территории РФ (Патент на изобретение №2607931 от 11.01.2017 г.).

Пациентам обеих групп до и после проведения исследования проводили забор ротовой жидкости для микробиологического анализа и измерения количества метотрексата, используемого при лечении высокодозной химиотерапией, обладающего цитостатическим эффектом из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, оказывающего выраженное иммуносупрессивное действие даже при использовании низких доз, не обладающих заметной гематологической токсичностью. Контроль концентрации метотрексата в ротовой жидкости определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии непосредственно до введения метотрексата, далее после начала инфузии в следующие временные интервалы: спустя 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 16 часов, 24 и 48 часов. В качестве растворов и реагентов применяли ацетонитрил и метанол для градиентной хроматографии, деионизованную воду, муравьиную кислоту и водный раствор аммиака.

Водные растворы промежуточных стандартов метотрексата готовили разбавлением до концентраций 2, 20, 50, 200 и 2000 нг/мл. Стоковый раствор внутреннего стандарта аминокперина готовили в концентрации на уровне 88 нг/мл в метаноле и хранили при -20°C. Рабочие растворы внутреннего стандарта изготавливали в день проведения анализа разбавлением водой необходимой аликвоты стокового раствора до концентрации примерно 660 нг/мл. Образцы контроля качества готовили в концентрациях 10, 100 и 500 нг/мл. Для кратковременного хранения растворы с добавками метотрексата хранили при температуре 4°C, для длительного хранения (>3 дней) при температуре -20°C.

Образцы слюны собирали в специальные контейнеры. Для определения влияния матричного эффекта стандарты метотрексата и образцы контроля качества готовили добавлением 1100 мкл к аликвоте стандартного раствора метотрексата с концентрацией 1100 нг/мл и воды до общего объема 1500 мкл, таким образом, чтобы конечная концентрация

метотрексата в слюне составляла 2, 20, 50, 200 и 2000 нг/мл с концентрациями внутреннего стандарта 10, 100 и 500 нг/мл. Бланковый раствор представлял из себя раствор слюны без добавки метотрексата. В процессе исследования ротовая жидкость была собрана у 100% пациентов обеих групп. Образцы слюны отбирали спустя 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 24 и 30 часов после внутривенного введения метотрексата с использованием специального медицинского оборудования и хранили при температуре -30°C.

В пробирках с завинчивающимися крышками объемом 2 мл к 1,4 мл слюны добавляли 0,1 мл рабочего раствора (660 нг/мл) внутреннего стандарта и доводили раствором аммиака до pH 9. После чего пробирки закрывали и помещали в вортексную мешалку для перемешивания. Каждый образец помещали на 1 из 6 позиций установки для проведения твердофазной экстракции. Предварительную очистку проводили пропусканием раствора слюны картриджи Strata Screen-C cartridges (200 мг, 3 мл) для твердофазной экстракции, каждый из которых предварительно кондиционировали 5 мл ацетонитрила и воды. Картриджи последовательно элюировали 1 мл супернатанта со скоростью 1 мл/мин. Каждый экстракт переносили в вials для ЖХ-автосемплера с последующим вводом анализируемой пробы в хроматомасс-спектрометр.

Хроматомасс-спектрометрический анализ проводили на ВЭЖХ-МС/МС системе, состоящей из тандемного масс-спектрометра AB Sciex Qtrap 3200 и оснащенной источником электрораспылительной ионизации и системой ВЭЖХ (Dionex Ultimate 3000 liquid chromatograph) в режиме регистрации положительно заряженных ионов. В качестве неподвижной фазы использовали колонку с обращенно-фазовым сорбентом C18 Acclaim (150 мм×2 мм, 2,2 мкм Acclaim 120, Dionex). Разделение пробы проводили в градиентном режиме подачи элюента, скорость потока составляла 0,4 мл/мин, объем вводимой пробы - 20 мкл. Температура источника ионизации составляла 300°C, напряжение на капилляре 5500В, давление газа-завесы (N₂) 15 psi, давление газа-распылителя (N₂) 30 psi, давление газа-осушителя (N₂) 40 psi. Значение потенциала декластеризации - 45 В, значение входного потенциала на нулевом квадруполе - 10 В. Диапазон сканирования масс: 100 - 480 m/z. Наиболее интенсивными MRM переходами для количественного анализа оказались m/z 455.6→m/z 308.4 для метотрексата и m/z 441.2→m/z 294.0 для аминокперина (внутренний стандарт) (таблица).

В выбранных условиях хроматомасс-спектрометрического определения метотрексата, провели анализ исследуемых образцов. В качестве критерия установления присутствия метотрексата в пробах использовали время удерживания и совпадение двух пар выбранных ионных переходов, соответствующих определяемому компоненту.

Вторым методом было исследование *Candida albicans* на чувствительность к авторскому профилактическому-гигиеническому средству «ЦИТО-STOP», адаптированному для пациентов, проходящих высокодозную химиотерапию.

Культуру клинического изолята *Candida albicans* в питательной среде засеивали в чашки Петри, в которых были помещены кремниевые подложки и инкубировали в течение 48 час. После инкубации питательная среда удалялась, кремниевую подложку со сформированными на ней колониями гриба, обрабатывали адаптированным гигиеническим средством путем нанесения капли препарата на поверхность подложки и оставляли на 5 мин. После этого каплю препа-

Таблица. Наиболее интенсивные MRM переходы для количественного анализа

	Выбранный MRM переход №1 и энергия столкновения	Выбранный MRM переход №2 и энергия столкновения
Метотрексат	m/z 455.6→ m/z 308.4, 23 В	m/z 455.6→ m/z 175.3, 40 В
Аминоптерин	m/z 441.2→ m/z 294.0, 20 В	m/z 441.2→ m/z 175.1, 36 В

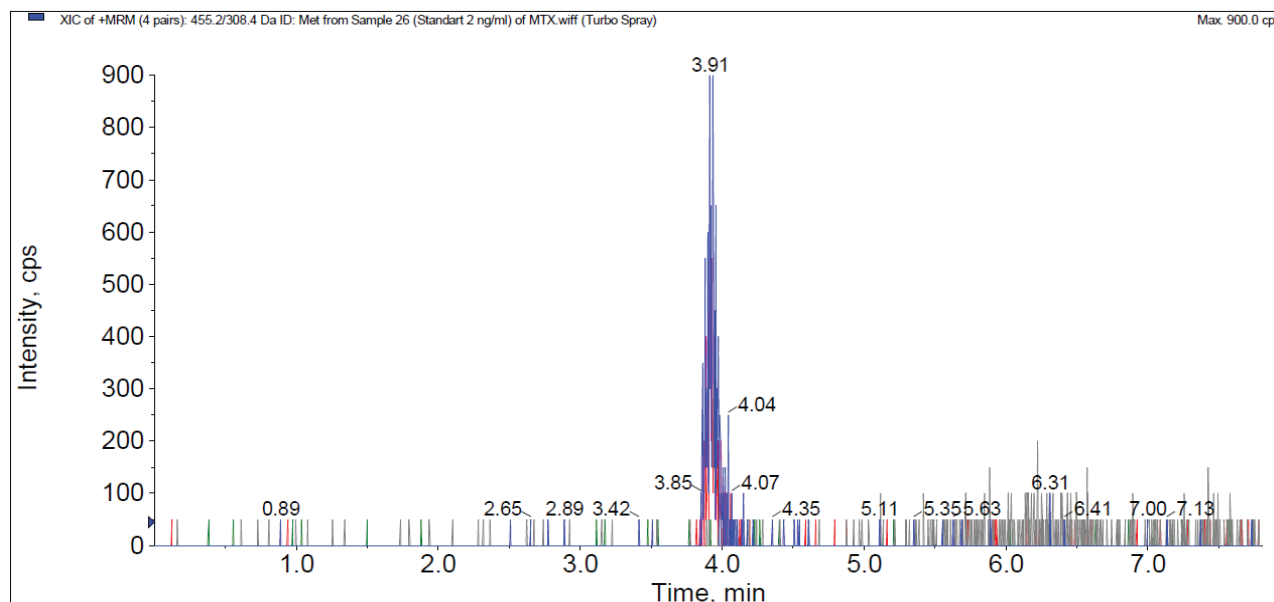


Рис. 1. Количество метотрексата в ротовой жидкости после применения высокодозной химиотерапии у пациентов

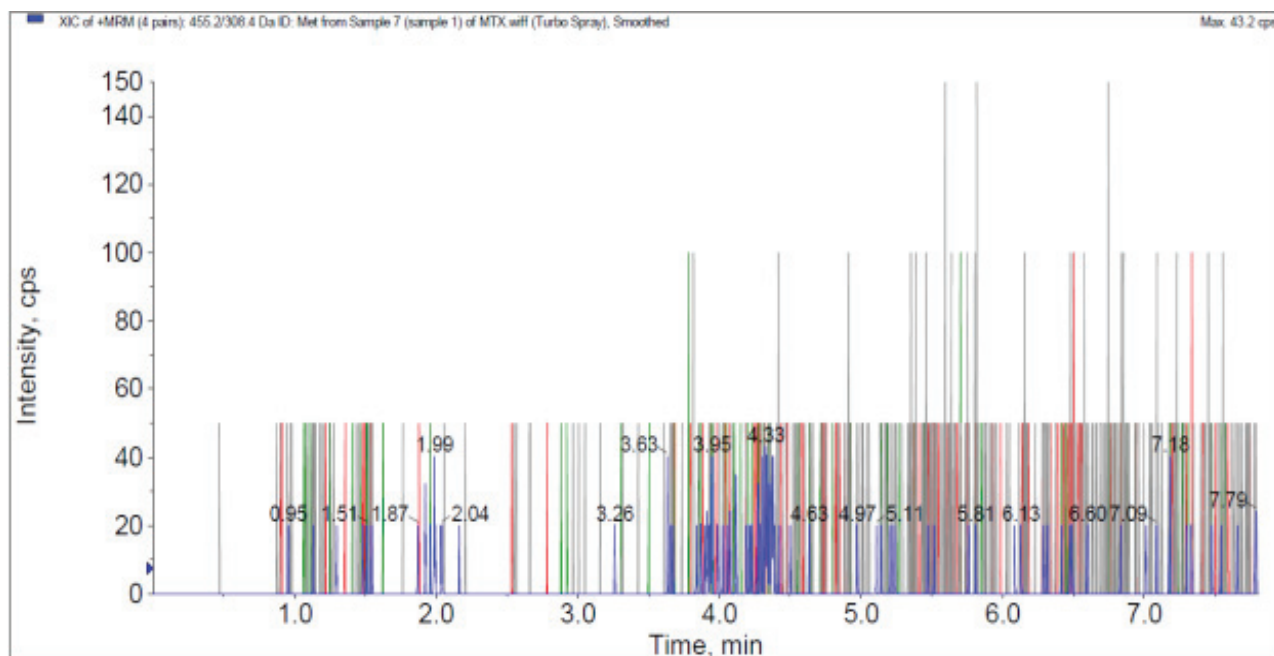


Рис. 2. Количество метотрексата в ротовой жидкости после применения высокодозной химиотерапии при использовании гигиеническо-профилактического средства «ЦитоStop».

рата удаляли с поверхности, промывали дистиллированной водой и фиксировали 10% формалином. Далее образец напыляли золотом на установке SPI-Module Sputter/Carbon Coater System (SPI Inc., США) и анализировали в сканирующем двулучевом микроскопе Quanta200 3D (FEI, США) в режиме высокого вакуума. Съемка производилась при ин-

струментальных увеличениях. Анализ химического состава *Candida albicans* до и после обработки препаратом проводили с помощью приставки SPI-Module Sputter/Carbon Coater System. Для оценки ростовых свойств *Candida albicans* после обработки препаратом был произведен посев культуры после обработки на питательную среду Сабуро.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10,0 («StatSoft, Inc»), непараметрическим методом с определением медианы (Md) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили) с использованием критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости $\leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. При применении клинических методов исследования выявлены различия по степеням тяжести поражения слизистой оболочки полости рта. Основными клиническими симптомами, проявляющимися на слизистой оболочке полости рта были: отёк и гиперемия слизистой оболочки у 36 (77%) пациентов, «белые» очаги в стадии регрессии у 41 (87%) пациента, эрозивно-язвенные элементы или язвенно-некротические процессы в случае присоединения вторичной инфекции у 40 (85%) пациентов, боль у 38 (81%) пациентов, более выраженное нарушение увлажнённости слизистой полости рта у 26 (55%) пациентов. К протоколу профилактическо-гигиенических мероприятий у пациентов II группы добавлено профилактическо-гигиеническое средство «ЦИТО-STOP», адаптированное для онкологических пациентов и подтвержденное документами:

1. Выписка из протокола №05-19 Межвузовского Комитета по этике от 13.05.2019;

2. Декларация о соответствии: Продукция изготовлена в соответствии ГОСТ Р 51577-2000 «Средства гигиены полости рта жидкие. Общие технические условия». Удовлетворяет требованиям Технического регламента таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической-гигиенической продукции». Декларация о соответствии принята на основании:

- Протоколов испытаний № 84Л/3-03.07/19, 7Л/К-03.07/19 от 03.07 2019 года, выданных испытательной лабораторией «LIGHT GROUP», испытательным центром «CERTIFICATION GROUP» общества с ограниченной ответственностью « Трансколсалтинг» .аттестат аккредитации регистрационный номер № RA/RU/21AI63 Схема декларирования: бд.

- ГОСТ Р 51577-2000 «Средства гигиены полости рта жидкие. Общие технические условия».

Ввиду того, что потребителями данного средства являются пациенты, страдающие различными повреждениями слизистой оболочки, применение данного средства должно быть максимально простое, не требующее усилий и дополнительных механических воздействий (как например зубная щетка и зубная нить, которые могут усилить повреждение). «ЦИТО-STOP» изначально представляет собой жидкость, которая с помощью насадки - диспенсера при внесении в полость рта превращается в пену, состоящую из пузырей газа и разделенную жидкой фазой. Именно такая форма гигиенического средства по своему составу наиболее эффективна для слизистой оболочки полости рта. Данное средство обладает обезболивающим, эпителизирующим и противогрибковым свойством. Основное действующее вещество в соответствии с назначением данного адаптированного средства для гигиены является *Лейковорин (calcium folinate)*, международное непатентованное-кальция фолинат(*calcium folinate*), фармакотерапевтическая группа: витамин.

Антагонисты фолиевой кислоты, такие как метотрексат, ингибируют дигидрофолатредуктазу и, тем самым, препятствуют образованию из фолиевой кислоты тетрагидрофолата, который служит важным кофактором переноса одноуглеродных остатков в биосинтезе нуклеиновых кислот. В

результате происходит блокирование синтеза нуклеиновых кислот и клеточного деления. Кальция фолинат в отличие от фолиевой кислоты не требует восстановления дигидрофолатредуктазой для превращения в тетрагидрофолат, что позволяет при его применении восстановить нарушенный процесс биосинтеза ДНК, РНК и белков. Защитное действие кальция фолината проявляется только в отношении здоровых клеток. Предотвращает токсическое действие метотрексата на клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта, но не влияет существенно на уже оказанный нефротоксический эффект метотрексата. Безопасен при случайном проглатывании. В образцах ротовой жидкости у пациентов, применяющих для гигиены полости рта дополнительно «ЦИТО-STOP», количество метотрексата значительно снижено (рис. 1) и после (рис. 2).

Заключение. 1. Разработанное и апробированное средство гигиены является эффективным препаратом профилактики и гигиены для полости рта стоматологических, в том числе и ортодонтических, пациентов онкологического профиля. Объективными клиническими показателями эффективности адаптированного средства «ЦИТО-STOP» являются: снижение тяжести постцитостатического стоматита, устранение пролонгированных эрозивно-язвенных элементов и болевых симптомов слизистой оболочки полости рта.

2. Количество метотрексата в ротовой жидкости после применения высокодозной химиотерапии при использовании гигиеническо-профилактического средства «ЦИТО-STOP» достоверно уменьшается.

3. «ЦИТО-STOP» обладает фунгицидной активностью. Воздействие препарата на культуру *Candida albicans* сводится к повреждению экзоклеточного матрикса, что, в свою очередь, приводит к снижению или утрате клетками гриба адгезивных свойств и межклеточных контактов, появлению измененных клеток в виде многогранников и, затем к лизису культуры *Candida albicans*.

4. Пациенты второй группы, использующие пенку «ЦИТО-STOP» для дополнительной гигиены полости рта и профилактики постцитостатического стоматита, отмечали улучшение качества жизни за счёт уменьшения болевого симптома, устранения кровоточивости слизистой оболочки и запаха изо рта, удобства применения без использования зубной щётки во время вынужденного положения лёжа в период длительных инфузий при лечении в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горина Е.Р., Волков Е.А., Ермолев С.Н. Тетраполярная биоимпедансная спектрометрия в оценке заболеваний слизистой оболочки рта // CATHEDRA. КАФЕДРА. Стоматологическое образование 2015; 53: 22-26.
2. Волков Е.А., Кравченко С.К., Картон Е.А., Родин И.А., Браун А.В., Васильева К.С., Селезнев А.В. Клинико-лабораторное обоснование применения медикаментозных средств для курации постцитостатического стоматита у онкогематологических больных, получающих высокодозную полихимиотерапию по протоколам М-NHL-BFM-90 и ЛБ-М-04 // Ортодонтия 2017; 2(78): 38-45.
3. Волков Е.А., Кравченко С.К., Картон Е.А., Васильева К.С. Опыт комплексной терапии стоматитов у больных с агрессивными лимфомами, получающих высокодозную химиотерапию // Ортодонтия. 2014; 1(65): 44-46.

4. Картон Е.А., Селезнев А.В., Персин Л.С., Зарецкая Э.Г., Каплан Д.Б. Лечебно-профилактическая композиция по уходу за полостью рта онкогематологических больных // Патент России № 2607931, 11.01.2017.
5. Люлякина Е.Г., Чижов Ю.В., Бауер Е.В. Проявления в полости рта при метотрексаттерапии // Институт стоматологии 2014; 1: 90-91.
6. Притыко Д.А., Тимохин Е.В. Особенности лечения мукозита в полости рта в странах Запада и России // Dental Forum 2018; 1: 29-33.
7. Сильвермен С. Заболевания полости рта / Пер. с англ. яз.; Под ред. Сильвермен С., Эверсоул Л.Р., Трулав Э.Л. // МЕД-пресс-информ: 2010; 46-47.
8. Auberger J., Lass-Flörl C. et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int. J. Hematol.* 2008;88(5):508-515. doi.org/10.1007/s12185-008-0184-2.
9. Brackman G., Cos P., Maes L. Quorum sensing inhibitors increase the susceptibility of bacterial biofilms to antibiotics in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55:2655-2661.
10. Hacim H., Flynn P. M., Knapp K.M. et al Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009;9:623-629. doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b1edc6
11. Jiang N., Li H., Wang G.S. et al .Acute leukemia, a rare but fatal complication after liver transplantation. *Leuk. Res.* 2009;10:1349-1351. doi.org/10.1016/j.leukres.2009.03.035
12. Moen M.D., Lyseng-Williamson K.A., Scott L.J. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs.* 2009;69:36192. https://doi.org/10.2165/00003495-200969030-00010

SUMMARY

IMPROVEMENT OF METHODS FOR THE PREVENTION AND HYGIENE OF THE ORAL MUCOSA OF STOMATOLOGICAL PATIENTS UNDERGOING HIGH DOSAGE CHEMOTHERAPY

¹Karton E., ²Vakushina E., ³Seleskeridi V., ³Grigorenko M.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Orthodontics, Moscow; ²Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Orthopedic Dentistry, Russia

Aim of the study- improving the methods of prevention and hygiene of the oral mucosa of dental patients receiving high-dose toxic chemotherapy.

55 patients aged from 30 to 65 years of oncological profile with a combined dental pathology were taken for clinical observation. Patients were divided into 2 groups according to the applied methods of oral hygiene: in group 1, a standard hygienic technique was used; group 2 additionally used the hygiene and prophylactic agent "CITO-STOP", adapted for patients undergoing high-dose chemotherapy.

Measurement and comparison of the amount of methotrexate in the oral fluid in both groups was carried out according to a single scheme. The measurement was carried out by high performance liquid chromatography immediately before the introduction of methotrexate, then after the start of infusion at the following time intervals: 1 hour, 2 hours, 4 hours, 6 hours, 8 hours, 16 hours, 24 hours, 48 hours, respectively.

The study of *Candida albicans* on sensitivity to the author's hygiene and prophylactic agent "CITO-STOP" was carried out in both groups.

Means "CITO-STOP" has a declaration of conformity of the Eurasian Economic Union and is approved for clinical use and sale on the territory of the Russian Federation (Patent for invention No. 2607931 dated January 11, 2017).

Statistical processing of the results was carried out in both groups according to a single technique.

In samples of oral fluid in patients using the optional "CITO-STOP" for oral hygiene, the amount of methotrexate is significantly reduced.

The effect of the drug on the *Candida albicans* culture leads to damage to the exocellular matrix and subsequent lysis of the *Candida albicans* culture.

The developed and tested author's remedy "CITO-STOP" is an effective tool for the prevention and oral hygiene of dental cancer patients. This tool has analgesic, epithelizing and anti-fungal properties.

The amount of methotrexate in the oral fluid after the use of high-dose chemotherapy with the use of the hygienic prophylactic "CITO-STOP" has been proven to decrease.

"CYTO-STOP" has a pronounced fungicidal activity

Patients of the second group who used the "CITO-STOP" foam for additional oral hygiene and the prevention of post-cytostatic stomatitis noted an improvement in the quality of life by reducing the pain symptom, eliminating bleeding of the mucous membrane and halitosis (halitosis).

Keywords: cytotoxic stomatitis, methotrexate, complex treatment, dentistry, oral hygiene.

РЕЗЮМЕ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ И ГИГИЕНЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ВЫСОКОДОЗНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

¹Картон Е.А., ²Вакушина Е.А., ³Селескериди В.В., ³Григоренко М.П.

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедра ортодонтии, Москва; ²ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава РФ, кафедра ортопедической стоматологии, Ставрополь, Россия

Цель исследования - совершенствование методов профилактики и гигиены слизистой оболочки полости рта стоматологических пациентов, получающих высокодозную токсическую химиотерапию.

Клинически наблюдались 55 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет онкологического профиля, имеющих сочетанную стоматологическую патологию. Пациенты с учетом применяемых способов гигиены полости рта распределены на 2 группы: в I группе применялась стандартная гигиеническая

методика; во II группе дополнительно использовалось гигиеническо-профилактическое средство «ЦИТО-STOP», адаптированное для пациентов, проходящих высокодозную химиотерапию.

Измерение и сравнение количества метотрексата в ротовой жидкости в обеих группах проводилось по единой схеме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии непосредственно до введения метотрексата, далее после начала инфузии в следующие временные интервалы: 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов.

Исследование *Candidaalbicans* на чувствительность к авторскому гигиеническо-профилактическому средству «ЦИТО-STOP», проводилось в обеих группах.

Средство «ЦИТО-STOP» имеет декларацию соответствия Евразийского экономического союза и разрешено для клинического применения и реализации на территории РФ (Патент на изобретение № 2607931 от 11.01.2017 г.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в обеих группах по единой методике.

В образцах ротовой жидкости у пациентов, применяющих для гигиены полости рта дополнительно «ЦИТО-STOP», количество метотрексата значительно снижено.

Воздействие препарата на культуру *Candidaalbicans* приводит к повреждению экзоцелочного матрикса и последующему лизису культуры *Candidaalbicans*.

На основании проведенного исследования следует заключить, что разработанное и апробированное авторское средство «ЦИТО-STOP» является эффективным препаратом профилактики и гигиены полости рта стоматологических пациентов онкологического профиля. Данное средство обладает обезболивающим, эпителизирующим и противогрибковым свойством.

Количество метотрексата в ротовой жидкости после применения высокодозной химиотерапии при использовании гигиеническо-профилактического средства «ЦИТО-STOP» доказано уменьшается.

«ЦИТО-STOP» обладает выраженной фунгицидной активностью

Пациенты II группы, использовавшие пенку «ЦИТО-STOP» для дополнительной гигиены полости рта и профилактики постцитостатического стоматита, отмечали улучшение качества жизни за счёт уменьшения болевого симптома, устранения кровоточивости слизистой оболочки и галитоза (неприятный запах изо рта).

რეზიუმე

სტომატოლოგიური პაციენტების პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის პრევენციისა და ჰიგიენის მეთოდების გაუმჯობესება, ქიმიოთერაპიით მაღალი დოზირების დროს

¹ე.კარტონ, ²ე.ვაკუშინა, ²ვ.სელესკერიდი, ²მ.გრიგორენკო

¹ა.ვედოკიმოვის მოსკოვის სამედიცინო და სტომატოლოგიის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო ბიუჯეტის საგანმანათლებლო ინსტიტუტი, ორთოდონტიის დეპარტამენტი, რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტრო, მოსკოვი;
²უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო ბიუჯეტის საგანმანათლებლო ინსტიტუტი, რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტროსთან არსებული სტავროპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ორთოპედიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, რუსეთი

პირის ღრუს ჰიგიენის საშუალება “CytoStop” – ი გამოიგონეს იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც გადაიან ქიმიოთერაპიის მაღალ დოზირებას. მისი ეფექტურობა ასეთ პაციენტებში დადასტურებულია კლინიკური და მიკრობიოლოგიური შედეგებით ციტოტოქსიური სტომატიტის მკურნალობის დროს.

ჩვენი კვლევა მიზნად ისახავს პირის ღრუს ჰიგიენის საშუალების გამოგონებას, რომელიც გააუმჯობესებს ქიმიოთერაპიის მაღალი დოზის ქვეშ მყოფი პაციენტების ცხოვრების ხარისხს პირის ღრუს ლორწოვანზე მისი გვერდითი ეფექტების შემცირებით.

СДВИГИ В СОДЕРЖАНИИ КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ У ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИНГИВИТОМ

Шишняшвили Т.Э., Орденидзе Т.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет
департамент детской и подростковой терапевтической стоматологии, Грузия*

Самой большой группой заболеваний тканей пародонта являются воспалительные (гингивиты, пародонтиты). На их долю приходится 94-96% всех заболеваний пародонта и они имеют одинаковый причинный фактор. Заболевания пародонта у детей широко распространены. По данным ВОЗ, 80% детей имеют те или иные заболевания пародонта. Они могут быть воспалительного, дистрофического и опухолевого характера. При гингивитах воспалительный процесс ограничен только десной, но распространение воспаления на другие ткани пародонта приводит к развитию пародонтита. Следует отметить, что наиболее часто заболевания пародонта выявляются в возрасте с 10-11 лет [8,12].

Особенности развития заболеваний пародонта у детей связаны с тем, что, во-первых, патологический процесс развивается в растущих, постоянно перестраивающихся тканях, входящих в состав пародонта, в тканях морфологически и функционально незрелых, способных неадекватно реагировать даже на незначительные повреждающие факторы. С другой стороны, патология пародонта может развиваться на фоне диспропорции роста и созревания тканевых структур как внутри системы, имеющей единые функции, так и в структурах и системах, обеспечивающих весь организм к приспособлению к изменениям внешней среды (нервная, гуморальная, эндокринная), что способствует возникновению заболеваний пародонта в ювенильном периоде [7,13].

Гармоничное развитие детей и подростков, в определенной степени, зависит от нормальной работы эндокринной системы. Функциональное состояние входящей в ее состав гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы отражает уровень продуцируемых этой системой гормонов, в частности кортизола.

Кортизол – это ведущий глюкокортикоид, секретируемый корой надпочечников, имеющий множество функций и эффектов, наиболее значимыми из которых являются регуляция метаболизма углеводов, липидов и белков, сохранение сосудистой активности, предотвращение воспаления и гомеостаз во время эмоционального и физического стресса [3]. Такие факторы, как возраст и пол, могут влиять на уровень кортизола и должны учитываться при наблюдении за состоянием здоровья [11].

Учитывая, что применение биохимических методов оценки кортизола затруднено ввиду сложности забора крови из вены и пальца, возникла необходимость изучения возможности применения для данных целей других биологических жидкостей и использования бескровных, неинвазивных методов, более пригодных в условиях реальной деятельности. В качестве биологической жидкости для изучения уровня кортизола более целесообразно использовать слюну т.к. проведенные исследования продемонстрировали надежность данного метода [9].

За последние годы отмечен значительный прогресс в разработке методов диагностики заболеваний путем анализа ротовой жидкости. Слюна используется для анализа на содержание в ней лекарственных средств, гормонов, токси-

нов. Ожидается, что в ближайшее время будут созданы тесты слюны для мониторинга лечения заболеваний. Интерес представляет диагностика психоэмоционального состояния человека, особенно подростков пубертатного возраста по содержанию в ней кортизола (стероидный гормон, воздействующий на обмен веществ). [6].

В современной стоматологии сдвиги в содержании кортизола в слюне и десневой жидкости рассматриваются в качестве весьма объективных критериев оценки состояния регионального эндокринного и иммунного гомеостаза, а также степени поражения мягких тканей ротовой полости и в первую очередь десны [7].

Исследованиями последних лет показано, что в механизмах поражения десневой ткани и индукции местного иммуннопатологического процесса, заинтересованы кортизолзависимые механизмы, в частности формирование иммунных механизмов, которым отводится немаловажная роль в индукции дистрофических и воспалительных процессов в мягких тканях десны и осуществляется также по кортизолзависимому механизму. Сдвиги в содержании пролактина в слюне и десневой жидкости при широком круге заболеваний ротовой полости, включая пародонтиты и гингивиты, во многом определяют состояние “регионального цитокинового статуса” [10, 11].

Целью настоящего исследования явилось определение содержания кортизола в слюне у школьников пубертатного возраста для установления взаимосвязи между гормональным дисбалансом и проявлением патологии тканей пародонта.

Материал и методы. В исследовании участвовали 50 учеников общеобразовательных школ в возрасте от 11 до 16 лет, 27 юношей и 23 девушки. Для установления взаимосвязи между гормональным дисбалансом и проявлением патологии тканей пародонта школьники разделены на три группы:

I – 18 подростков (контрольная группа) практически здоровые без объективных клинических симптомов;

II – 16 подростков с объективными клиническими симптомами заболеваний тканей пародонта разной степени, но без наличия других риск-факторов, провоцирующих данное заболевание;

III – 16 подростков с объективными клиническими симптомами воспалительных заболеваний тканей пародонта и наличием местно-действующих раздражающих ятрогенных факторов, таких как травматическая окклюзия, скученность и другие аномалии положения зубов, аномалии формы зубных рядов и прикуса. Выявляли также особенности анатомического строения мягких тканей полости рта (уровень прикрепления подвижной части слизистой оболочки - глубина преддверия), фиксировали состояние уздечек губ, тяжей слизистой оболочки переходной складки (место их прикрепления, выраженность, натяжение). Оценивали гигиеническое состояние полости рта.

Для оценки состояния тканей пародонта использовали клинико-инструментальные и рентгенологические методы.

Проводили оценку клинических анамнестических параметров, таких как возраст, пол, длительность заболевания, регулярность чистки зубов, наследственная предрасположенность по наличию заболеваний пародонта.

Клиническое стоматологическое обследование проводили по общепринятой методике. Для оценки тяжести гингивита использовался папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации Parma, распространенность и интенсивность заболеваний пародонта определяли индексом нуждаемости в лечении заболеваний пародонта CPITN; оценивая уровень гигиены полости рта, пользовались индексом гигиены (ОНИ-S)-J.C. Green. J.R.Vermillion. Зубо-челюстные аномалии у обследованных школьников выявляли посредством визуального осмотра.

Для определения гормонального состояния подростка выясняли содержание кортизола в слюне. Данный гормон определялся методом иммуноферментного анализа (ELISA). Забор слюны производился в соответствии с рекомендациями по лабораторному исследованию биохимических показателей слюны. Время, рекомендованное для сбора слюны с 22:00 до 24:00 ч. Процедура сбора слюны происходила пассивным слюноотечением в пластиковую трубку. Образец стабилен при комнатной температуре или температуре холодильника в течение нескольких дней и может быть отправлен в лабораторию.

Все данные заносились в созданные нами «карты стоматологического обследования».

Данные обработаны статистически с использованием программы SPSS v 23.

Результаты и обсуждение. Обследование подростков начинали с установления возраста, пола и наличия воспалительных заболеваний пародонта (гингивит, пародонтит) с целью установления взаимосвязи между гормональным дисбалансом и проявлением патологии тканей пародонта.

Установлены возрастные особенности содержания кортизола в слюне детей подросткового возраста, в частности у школьников в возрасте 11 лет уровень гормона, в среднем, составил $1,77 \pm 1,57$ ng/ml ($p < 0,05$); к 14-16 годам его содержание в слюне увеличилось, в среднем, до $2,23 \pm 1,13$ ($p < 0,05$). Данные показывают, что содержание кортизола в слюнном секрете достоверно увеличивается с началом пубертатного периода.

Результаты исследований также подтвердили данные о влиянии фактора пола на содержание кортизола в слюне (рис.).

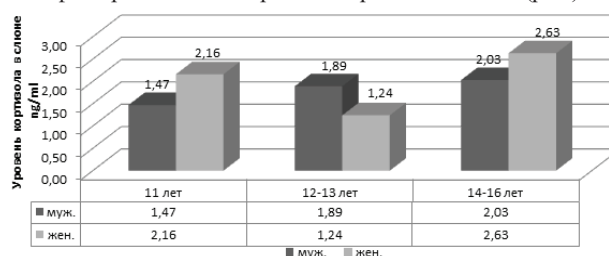


Рис. Возрастные и половые различия уровня кортизола в слюне у школьников. (ng/ml)

Достоверное различие в уровне гормона в зависимости от пола выявлено только у 11-летних школьников (в 12-13 и 14-16 лет изменения незначительные). Возрастные и половые различия секреции кортизола, по всей вероятности, связаны с модулирующим воздействием половых гормонов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Необходи-

мо отметить, что выявленные в результате исследования закономерности могут быть использованы при динамическом наблюдении за состоянием здоровья детей и подростков в организованных коллективах.

Для рассмотрения и оценки состояния регионального эндокринного и иммунного гомеостаза, а также степени поражения тканей пародонта в каждой исследуемой группе изучали и выявляли изменения в содержании кортизола в слюне и десневой жидкости и сопоставляли с состоянием тканей пародонта, в частности в контрольной группе с интактным пародонтом. Определение содержания кортизола в слюне было проведено у 18 школьников. Из них 11 мальчиков и 7 девочек 11-16 лет. У всех подростков жалобы на боль и кровоточивость десен отсутствовали. При осмотре наблюдали бледно-розовую десну, удовлетворительную гигиену полости рта, отсутствие кровоточивости в анамнезе и при зондировании. Ортодонтические отклонения отмечались у 6 (33%) подростков, из них в лечении нуждались только двое, уровень кортизола соответствовал норме и, в среднем, составил $1,07 \pm 1,10$ ng/ml ($p < 0,05$).

Во II исследуемой группе с целью выявления связи гормонального дисбаланса с патологией тканей пародонта, обследуемые подростки были подобраны с минимальными местными риск-факторами развития воспалительных заболеваний тканей пародонта и без существенных ортодонтических отклонений. Следует отметить, что влияние зубочелюстных аномалий, как фактора риска возникновения заболеваний пародонта, зачастую сводится к определению их в качестве дополнительных ретенционных пунктов, способствующих накоплению зубного налета и, косвенно, развитию заболевания [1].

Исследования показали, что индекс гигиены – ОНИ-S соответствует, в среднем, 0,9 баллам, что можно считать удовлетворительным. Оценивая состояние тканей пародонта выявило, что у 69% обследованных определили легкую степень гингивита, с вовлечением в патологический процесс межзубных сосочков, у 5 подростков (31%) - среднюю, с вовлечением в процесс межзубного и маргинального участков десны. Показатель кровоточивости существенно увеличивался в возрастной группе 14-16 лет. В данной группе уровень кортизола в слюне соответствовал, в среднем, $1,92 \pm 1,40$ ($p < 0,05$).

В III исследуемой группе определены сравнительно высокие показатели индексов, в частности индекс ОНИ-S составил 2,19 баллов, значение пародонтальных индексов (ПМА, CPITN) у большинства подростков (67%) показали более тяжелые формы воспалительных заболеваний пародонта - с вовлечением всех отделов десны, однако рентгенологические исследования изменений костной ткани альвеолярных отростков не выявили.

Уровень кортизола в слюне, в среднем, составил 2,29 у мальчиков и 2,22 у девушек.

Следовательно, отклонение показателей оценочных индексов исследуемых групп от показателей контрольной группы свидетельствуют о факторах риска, обуславливающих степень заболеваний тканей пародонта. Следует отметить, что уровень кортизола в слюне у подростков третьей группы был значительно выше в 2-3 раза, чем у здоровых (контрольная группа). Это свидетельствует о напряжении в системе гипофиз - кора надпочечников у больных с хроническим гингивитом и дает основание сделать вывод о том, что функциональные резервы надпочечников у подростков с гингивитом понижены. Повышение кортизола в слюне у обследованных нами подростков с гингивитом отражает на-

личие системных нарушений в организме. Данная закономерность выявлена как у мальчиков, так и девочек, причем в разном возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов С.В., Зубарева А.В. – Взаимосвязь между зубочелюстными аномалиями и заболеваниями пародонта – Проблемы стоматологии 2015, №2, стр. 46-48.
2. Гороховский В.Н., Шнайдер С.А., Скиба А.В., Ткаченко Е.К. Влияние острого эмоционально-болевого стресса на состояние пародонта крыс разного возраста – ж. Инновации в стоматологии, 2017 №3-4, с. 19-24.
3. Карпук И. Ю. связь непереносимости стоматологических материалов с гиперчувствительностью, уровнем кортизола и стрессом - Клиническая стоматология – 2017, 2 (82), апрель-июнь стр. 52-57.
4. Козлов А.И. Козлова М.А. – Кортизол как маркер стресса. ж. Физиология человека, 2014. том 40, №2, с. 123-136
5. Кононова О.В. - Взаимосвязь между уровнем психологического стресса и поражением тканей пародонта. ж. Современная стоматология – 2018, №5 (94) стр. 37-40.
6. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний - Москва 2016 стр. 34-44.
7. Сивовол С.И. Первичные факторы в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // ж. Стоматологии 2016. № 6. с. 37-48.
8. Такиметбекова Б.Ж. Воспалительные заболевания тканей пародонта у детей. Вестник КазНМУ, №1, 2014 с. 156-158.
9. Atri, M., Srivastava, D., Kharbanda, J., Bugalia, A., Yousuf, A., & Anup, N. (2015). Occupational Stress, Salivary Cortisol, and Periodontal Disease: A Clinical and Laboratory Study. Journal of international oral health.
10. Decker S.A. Low salivary cortisol and elevated depressive affect among rural men in Botswana: reliability and validity of laboratory results. J Physiol-Anthropol. 2016 №25, p.91
11. Fenol A, Jebi S, Krishnan S, Perayil J, Vyloppillil R, Bhaskar A, Menon SM, Mohandas A. Association of stress, salivary cortisol level, and periodontitis among the inmates of a central prison in Kerala. Dent Res J (Isfahan). 2017 Jul-Aug;14(4):288-292. PubMed PMID: 28928784; PubMed Central PMCID: PMC5553258.
12. Khaibulina, R.R., Gerasimova, L.P., Gilmutelinova L.T. – The use of modern rehabilitation programmes for generalized parodontitis - Медицинский вестник Башкортостана. том 10, №5 (59) 2015, с. 23-31
13. Petrosyan G.G., Sirak S.V., Romanenko R.G., Tarabrina A.G., Anna & Shchetinin E.V. - Stress-induced disturbances of the structure of periodont tissue in experiment on animals. Medical news of north Caucasus. 2018 vol 13. Iss. 1.1

SUMMARY

CHANGES OF SALIVARY CORTISOL LEVELS IN CHILDREN WITH CHRONIC GINGIVITIS

Shishniashvili T., Ordenidze T.

Tbilisi State Medical University, Department of Therapeutic Dentistry of Children and Adolescents, Georgia

Periodontal diseases are widespread in children and adolescents. By the information of World Health Organization, 80%

of children have different degrees of inflammatory periodontal diseases, that often develop from the ages of 10-11 years.

Pathology of periodontal tissues is developed when there is a disproportional growth and development of tissue structure, as within the system, also in the systems and structures that provide entire organism, which itself supplements the development of periodontal diseases in juveniles.

Harmonious development of children and adolescents is, on a certain level, dependent on the proper functioning of endocrine system, the functional state of which is judged by the hormones it produces, specifically cortisol.

The goal of our study was to determine the level of salivary cortisol in children during puberty, also reveal the connection between the hormonal disbalance and the periodontal tissue pathologies. To achieve this, we have studied 50 students of age 11-16 years. To assess periodontal tissue state we used clinical-instrumental and roentgenologic methods, while the salivary cortisol levels were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Tests showed the connection between the hormonal disbalance and ongoing pathologic processes in periodontal tissue, more specifically, in children with high salivary cortisol levels, in the study group (average in males 2.29, in females 2.22) majority (67%) had severe forms of inflammatory periodontal diseases, which gives us a ground to conclude that in juveniles with the inflammatory periodontal diseases, functional reserve of adrenal gland is diminished.

Keywords: inflammatory periodontal diseases, salivary cortisol levels, hormonal disbalance

РЕЗЮМЕ

СДВИГИ В СОДЕРЖАНИИ КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ У ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИНГИВИТОМ

Шишняшвили Т.Э., Орденидзе Т.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет департамент детской и подростковой терапевтической стоматологии, Грузия

По данным ВОЗ, 80% детей имеют те или иные заболевания пародонта, которые часто выявляются в возрасте 10-11 лет. Патология тканей пародонта часто развивается на фоне диспропорции роста и созревания тканевых структур, обеспечивающих весь организм, что обуславливает возникновение заболеваний пародонта в ювенильном возрасте.

Гармоничное развитие детей и подростков определенной степени зависит от нормальной работы эндокринной системы. Функциональное состояние которой отражает уровень продуцируемых гормонов, в частности кортизола.

Целью исследования явилось определение содержания кортизола в слюне у школьников пубертатного возраста и установление взаимосвязи между гормональным дисбалансом и проявлением патологии тканей пародонта.

В рамках исследования обследованы 50 учеников в возрасте 11-16 лет.

Для оценки состояния тканей пародонта использовали клинично-инструментальные и рентгенологические методы, содержание кортизола в слюне определяли методом иммуноферментного анализа - ELISA.

Исследования показали взаимосвязь между гормональным дисбалансом и патологией тканей пародонта, в част-

ности в той группе обследованных, в которой у подростков зафиксирован высокий уровень кортизола в слюне (в среднем, 2,29 у мальчиков и 2,22 у девочек). У большинства подростков (67%) наблюдали более тяжелые формы воспалительных заболеваний пародонта, с вовлечением всех отделов десны, что дает основание заключить о понижении функциональных резервов надпочечников у подростков с воспалительными заболеваниями пародонта.

რეზიუმე

კორტიზოლის შემცველობის ცვლილებები ნერწყვში ქრონიკული გინგივიტით დაავადებულ მოზარდებში

თ. შიშნიაშვილი, თ. ორდენიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და მოზარდთა თერაპიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

პაროდონტის დაავადებები ბავშვებსა და მოზარდებში ფართოდ გავრცელებულია. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, ბავშვთა 80%-ში ფიქსირდება პაროდონტის ანთებითი დაავადებების სხვადასხვა ფორმა, რომლებიც ხშირად ვითარდება 10-11 წლის ასაკიდან.

პაროდონტის ქსოვილთა პათოლოგია უმეტესად ვითარდება ზრდისა და ქსოვილოვან სტრუქტურათა მომწიფების დისპროპორციის ფონზე, როგორც სისტემის შიგნით, ისე სტრუქტურებში და სისტემებში, რომლებიც უზრუნველყოფენ მთელ ორგანიზმს და რაც

განაპირობებს პაროდონტის დაავადებათა გაენითარებას იუვენილურ ასაკში.

ბავშვებისა და მოზარდების პარმონიული განვითარება გარკვეული ხარისხით დამოკიდებულია ენდოკრინული სისტემის ნორმალურ მუშაობაზე, რომლის ფუნქციურ მდგომარეობას ასახავს მის მიერ პროდუცირებული ჰორმონები, კერძოდ, კორტიზოლი.

ჩვენი გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა პუბერტული ასაკის მოსწავლეთა ნერწყვში კორტიზოლის შემცველობის განსაზღვრა, აგრეთვე, პარმონალურ დისბალანსსა და პაროდონტის ქსოვილთა პათოლოგიის გამოვლინებას შორის ურთიერთკავშირის დადგენა. დასახული მიზნის მისაღწევად გამოვიყენეთ 11-16 წლის ასაკის 50 მოსწავლე. პაროდონტის ქსოვილთა მდგომარეობის შესაფასებლად გამოვიყენეთ კლინიკო-ინსტრუმენტული და რენტგენოლოგიური მეთოდები, ხოლო პარმონ კორტიზოლის განსაზღვრა ნერწყვში წარმოებდა იმუნოფერმენტული (ELISA) მეთოდით.

გამოკვლევებმა დაადგინა ურთიერთკავშირი პარმონულ დისბალანსსა და პაროდონტის ქსოვილებში მიმდინარე პათოლოგიურ პროცესებს შორის, კერძოდ, იმ გამოკვლეულთა ჯგუფში, რომელშიც მოზარდებს დაუფიქსირდათ ნერწყვში კორტიზოლის შემცველობის მაღალი დონე (საშუალოდ ვაჟებს 2,29, გოგონებს 2,22), უმეტეს მათგანს (67%) აღენიშნებოდათ პაროდონტის ანთებითი დაავადებათა მძიმე ფორმა, რაც გვაძლევს საფუძველს დავასკვნათ, რომ პაროდონტის ანთებითი დაავადებების მქონე მოზარდებში თირკმელზედა ჯირკვლის ფუნქციური რეზერვი დაქვეითებულია.

INFLUENCE OF PERIODONTITIS ON SOMATIC DISEASES AND THE ROLE OF ORTHODONTICS IN COMBINED TREATMENT OF PERIODONTITIS (REVIEW)

Kvaratskhelia S., Manjavidze N., Orjonikidze M., Puturidze S., Jorbenadze T.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Prevalence of periodontitis is high all over the world. In case of progress it may become independent risk factor for partial or complete edentulism, even without existence of dental caries. [3].

Periodontitis is one of the periodontal diseases and has inflammatory nature [17] and it occurs with progressive periodontal destruction, namely with the destruction of gum tissues, periodontal ligament, tooth root cementum [15] and alveolar ridge of the jaw bone. As the above mentioned changes occur, the progressive inflammation induces the damage of periodontal ligament, loss of alveolar bone tissue pathological teeth mobility and loses of teeth. [17,33].

The vast majority of the world's population through the various level of life has several forms of periodontal disease with different clinical manifestation. [17]. Periodontitis occurs in all age groups, but mainly within adults and elderly population.

However, aggressive periodontitis may progress in adolescents [5,17]. Periodontal diseases affect 90% of the population around the globe, from which 25-50% has periodontitis, with an overall prevalence of 743 million people. The severe periodontitis is the sixth-most prevalent condition in the world and one of the most common disease of oral cavity [10]. According to one of the statistical research the cases of periodontitis increased by 57,35 % within 1990-2010. Prevalence of periodontitis is observed both in developing and developed countries [24, 35]. Periodontal diseases are irreversible process, which begins and progresses in specific environment and requires reduction of inflammation in the early stage of the development of disease. If left untreated pathophysiological condition remains results in lose of teeth. [17]. In 80 % of the world's adult population might occur the loss of minimum one tooth [27].

The level of periodontal diseases depends on the environment and risk factors. Etiological factors might be divided into two groups: modified (e.g. tobacco smoke) and non-modified (e.g. genetic factors) [17].

ABO blood group antigens may constitute as a genetic risk factor that influences the condition of periodontitis [23]. The modified risk factors of the periodontal diseases are complex and dynamic etiological factors, such as active herpes viruses, pathogenic microbes, host immunity etc. [23, 33].

The development of periodontitis is the relationship between the anaerobic bacteria of the oral cavity [12] and the host organism [8]. i.e. in the appropriate conditions, when the oral microbiota of the host organism is damaged, immune system is deteriorated and oral hygiene the inflammatory response and the development of disease occurs [17].

As a result of the above mentioned processes dental plaque create around the tooth with pathogenic microbes inside. The red complex pathogens provoking periodontitis are : *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* [8]. The main causative agent is Gram-negative anaerobic bacteria LPS of *Porphyromonas gingivalis* [12,13,20,31,32].

Also the provoking pathogens of periodontitis are: *Prevotella intermedia* (Pi), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) [4,8]. It should be mentioned that *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* (Aa) is Gram-negative, reproduces slightly but impacts quickly and causes local and generalized periodontitis in under age groups [7, 36].

According to QPCR system the number of colonization of periodontal pathogens is the same among women and men. However, women have the higher risk of the development of periodontitis and the main reason is *P. Gingivalis*, while for men *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis* and *T. Denticola*, but the highest number is shown in case of existence of *T. Forsythensis* [41].

If we determine the effect of pathogens (*Porphyromonas gingivalis* (Pg)) at the biochemical level, they create proinflammatory cytokines in host organism that causes the demolishment of osteoclastogenesis. In normal condition, remodeling of alveolar bone is controlled by osteoclast-mediated bone resorption and osteoblast-induced bone formation [20].

A specific JP2 clone belonging to the cluster of serotype B strains of AA is able to kill human immune cells. JP2 clone of AA is strongly associated with rapidly progressing forms of aggressive periodontitis [36].

The increase in the number of the pathogenic microbes that causes periodontitis in appropriate environment and with the coexistence of other pathogenic microbes leads to rapid destruction of the periodontium and stimulates osteoclastogenesis, that leads alveolar bone resorption and subsequent tooth loss [20, 27].

The normal position of teeth and inclination to the long axis is conditioned by healthy periodontium, control of inflammation, the condition of gingival margin and dynamic balance [16], but after inflammatory disease of periodontitis, the destruction of alveolar bone tissue occurs, the supportive function of the bone weakens, dynamic imbalance occurs and occlusal forces become traumatic. Occlusal traumatic forces are interferences of soft tissues such as: lip biting, tongue thrusting, cheeks and muscular system that cases pathologic tooth migration [22].

Particularly, occlusal interferences become traumatic and occurs the loss of tooth attachment and pathologic tooth migration in periodontal tissue [16]. Accordingly, teeth 'choose' new position and adapt temporarily so occlusal compensation occurs. Adaptation to the occlusal appliance with pathologic tooth migration cannot ensure occlusal stability and develops traumatic occlusion.

Adult patients affected by chronic periodontitis often presented with the following changes: disharmony between the upper and lower front teeth, bending in the vestibular segment of the front teeth and fan-type expanding, the existence of 'black triangles' due to missed interdental papillae height, pathologic tooth migration, posterior-occlusion migration, diastema and dental agenesis (diastema which was not present in the past but developed or already existing but was increased) reduction of occlusal height – posterior tooth loss may lead overeruption of anterior teeth, bending of molars as a result of the loss of neighboring teeth, changes in temporomandibular joint, functional and aesthetic impairments [11, 40]

In chronic periodontal patients the most emotional fact is the aesthetic characteristic of the front teeth [16], in most cases it's manifested with extruded anterior teeth, caused by pressure in periodontal pockets [29].

Pathologic tooth migration (PTM) is very common amongst periodontal patients and is caused by different etiological factors such as: alveolar bone destruction, loss of periodontal support and traumatic occlusal interferences [22].

Occlusal interferences are not the direct reason of the periodontitis, but they affect the periodontal tissues and alveolar bone [16]. Namely, they weaken dental support that affects tooth movement [39].

The prevalence of pathologic tooth mobility is considered to be the complicated form of moderate and severe chronic periodontitis [16]. It depends on the destructive condition of periodontal tissue and forces exerted on the teeth [39].

Normally, chronic inflammation develops in convenient environment, when the immune system is deteriorated and spreads beyond the oral cavity. When immunoglobulin A deficiency occurs and there is a decrease in lysozyme activity, the number of pathologic microbial toxins and destructive products increases in periodontal pockets along the disease progression, that easily circulates in blood [26] their virulence factors affect the host body and develop in systematic pathologies [3,24,27].

Periodontal disease is one of the risk factors to cause about 19 % increase of cardiovascular diseases. Atherosclerosis is a disease of chronic inflammation that leads localized and systemic infections. According to reoparotography rates it's possible to define changes of the condition of hemodynamics in periodontal tissues in the patients suffering from stable angina pectoris and significant disorders of metabolic processes [1,24,26].

Some systemic diseases such as diabetes mellitus, chronic renal failure may aggravate periodontitis and on the other hand periodontitis may aggravate other systemic diseases [3, 29]. Type 2 diabetic individuals with severe form of disease have 3.2 times greater mortality risk compared with other individuals [24].

Statistically significant data proves correlations between chronic periodontitis, chronic obstructive pulmonary disease and septic pulmonary embolism [3, 37].

Clinical and laboratorial research with 176 patients showed pathologic correlation between chronic periodontitis and endocrine disorder. The patients had lower cortisol level and high free thyroid hormone level. Metabolic processes, including the regulation of iron has happened and medium mass molecules have been stored, spectra of protein, the ability to absorb protein, the amount of C peptide, osteocalcin, Ca, P, Mg has been changed. Combined treatment resulted in the fast disappearance of clinical symptoms and biochemical parameters normalized [29].

Also, according to one of the studies chronic periodontitis causes neurologic disorder. The introduction of the main causative agent of periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, in various mouse models showed that live *P. Gingivalis* is powerful

peripheral and intracerebral inflammatory signaling initiator and has direct implications on memory lesion development [32].

According to the statistics the rates of maternal infection, prematurity, the reduced birth weight and pre-eclampsia has increased worldwide and is the main cause of neonatal morbidity and mortality. For two decades the effects of periodontal disease on the above mentioned processes have been investigated [24,26].

Hypothetically we can assume pathologic link between periodontitis and liver diseases. As a result of conducted research Fetuin A was separated from the serum of cattle that represents secretion of glycoprotein of the liver. 356 middle-aged and elderly adults with mild and severe periodontitis underwent the health examination and had significantly lower Fetuin A-level compared to others with no periodontitis. Low serum Fetuin-A level was correlated with worse periodontal status and could thus potentially serve as a marker of periodontitis [9].

Research inquired pathogenic relationship between periodontal diseases and metabolic disbalance, namely eating disorder. According to this research patients had vitamin deficiency, fatty acid oxidation disorder caused by generalized periodontitis [29].

Patients with 10 years of chronic periodontitis exposure exhibited doubled higher risk of developing Alzheimer diseases [25].

There is hypothesis on the correlations between periodontal disease and dementia [34].

Higher risk factors of the periodontal disease in the population are presented. These are diabetes, tobacco smoking, poor oral hygiene, medication, age and stress [24, 27, 29].

The need for action regarding the prevention of the risks of somatic symptom disorders and reduction of the rates should be given worldwide. Dentists are able to make small but significant contribution to improving the health situation of the population [26].

Prevention is achieved with the daily self-performed oral hygiene and individual professional teeth cleaning [17]. The need for action regarding the prevention, education of the population, especially of pregnant women and health care should be given worldwide [26].

Satisfactory oral conditions and periodontal treatment improve blood glucose value among periodontitis patients with diabetes [18] and reduces cardiovascular diseases [26].

Contemporary medicine refers to combining treatment [14]. Namely, neurobiology, immunology and periodontal medicine are related fields and focus on the relationship between periodontitis and systemic diseases, which also include Alzheimer's disease [34].

It's well-known fact that the key of successful treatment is combined treatment. The treatment of chronic periodontitis is long and complex process that involves group of dental surgeons (e.g. periodontist, therapist, orthodontist etc.) [39].

Timely diagnosis of chronic periodontitis is essential for the treatment, including periodontal surgery if needed [19, 36].

Prevention of treatment means the visit to the periodontist. Monitoring of periodontal probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival index (GI), relative bone height (RBH %), bleeding on probing (BOP) and plaque index (PI) helps to identify the disease [25]. Also one of the most important factor is early detection of the JP2 clone of Aa by microbial diagnosis testing [6, 36].

Orthodontia is one of the most important component in combined treatment of periodontitis and orthodontists understand the risks associated with systemic disorders [30]. Orthodontic treatment might harm subgingival tissues and lead to inflammation and in rare cases turn into severe periodontitis [29].

Combined treatment method of periodontitis including orthodontic treatment became more and more prevalent in last years. Hence, for this time, orthodontics is considered to be the main factor of combined treatment of periodontitis. [2,19].

A total of 24 patients with the stage of IV/grade C periodontitis, included in the study, received combined periodontal and orthodontic treatment. After orthodontic treatment, probing depth and relative bone height were measured and no parameter changes were detected. Periodontal stability can be obtained for the patients with stage IV/grade C periodontitis after orthodontic treatment [6, 19]. One of the main issues of the orthodontic treatment is the correct and careful distribution of orthodontic forces [19].

Periodontal therapy must proceed orthodontic treatment [14] that includes professional hygiene of oral cavity, individual manual characteristics, medical therapy, treatment against periodontal inflammation and periodontal surgery [19].

According to LUHS clinic the estimated need of orthodontic treatment is 56,3 percent among the patients [21]. Key advances of orthodontic treatment is correction of teeth, tooth alignment, occlusion and intermaxillary bone, improvement of gingival architecture, correction of lips position, periodontal recovery and regeneration of alveolar bone [15].

Orthodontic force with a specific magnitude activates the migration of osteoblasts and fibroblasts, teeth movement toward defect, stimulates the development of tooth attachment and accordingly the creation of alveolar bone [15, 38], most importantly, orthodontic treatment reconstructs facial and dental aesthetics [14], accordingly it impacts on the patient's quality of life and self-esteem [19, 29, 39].

Conclusion. Based on existing research and experience, it should be noted that early diagnosis of periodontal disease, preventive measures, proper diagnosis and treatment of disease can reduce the rate of rejuvenation of diseases, prevalence and, consequently, healthcare costs together with human resources.

Role of orthodontics in multidisciplinary approach is crucial. Orthodontic treatment improves the periodontal health and treatment outcome. Orthodontic treatment improves aesthetics and better smile helps with the level of self-esteem of patients and improve the quality of life of people. In general, certain contributions by dentistry have a great impact on the improvement and maintenance of the overall health of the population.

REFERENCES

1. Puturidze, S., et al. Relationship between general health, oral health and healthy lifestyle in elderly population (review) // Georgian Medical News : 2018. – 17–21.
2. Aimetti, M., et al. Long-Term Prognosis of Severely Compromised Teeth Following Combined Periodontal and Orthodontic Treatment: A Retrospective Study // The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. 2020. 40(1): 95–102.
3. Bán, Á., et al. [Prevalence and severity of chronic periodontitis and oral mucosal lesions in chronic obstructive lung disease] // Orvosi Hetilap . 2018. 159(21): 831–36.
4. Calixto, N.-R. Detection of Periodontal Pathogens in Mothers of Preterm Birth and/or Low Weight // Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal . 2019. 24(6): e776–81.
5. Carvalho, Cássio Volponi, et al. Orthodontic Treatment in Patients with Aggressive Periodontitis // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 2018. 153(4): 550–57.
6. «Evaluation of Periodontal Status after Orthodontic Treatment: A Pilot Study on Patients with Stage IV/Grade C periodontitis //

- Chinese Journal of Dental Research. 2019. 22(4): 229–39.
7. Fine, Daniel H., Amey G. Patil, Senthil K. Velusamy. Aggregatibacter Actinomycetemcomitans (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis // *Frontiers in Immunology*. 2019. « 10: 728.
8. Frey AM. Characterization of Porphyromonas Gingivalis Sialidase and Disruption of Its Role in Host-Pathogen Interactions // *Microbiology (Reading, England)* . 2019. 165(11): 1181–97.
9. Furugen, Reiko , et al. Association of Low Fetuin-A Levels with Periodontitis in Community-Dwelling Adults // *Journal of Oral Science*. 2020. 62(1): 67–69.
10. Gasner, Noah S., Ryan S. Schure. Periodontal Disease // *B StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/> (5 апрель 2020 г.). 2020.
11. Gorbunkova, A. , et al. Impact of Orthodontic Treatment on Periodontal Tissues: A Narrative Review of Multidisciplinary Literature // *International Journal of Dentistry* .2016 : 1–9.
12. Gui, Qin, Paul S. Hoffman, и Janina P. Lewis. Amoxicillin Targets Anaerobic Bacteria within the Oral Microbiome // *Journal of Oral Biosciences* . 2019. 61(4): 226–35.
13. Hevener, Kirk E. , et al. Structural Characterization of Porphyromonas Gingivalis Enoyl-ACP Reductase II (FabK) // *Acta Crystallographica. Section F, Structural Biology Communications* 2018. 74(Pt 2): 105–12.
14. Jepsen, Karin, Andreas Jaeger, Søren Jepsen. Esthetic and Functional Rehabilitation of a Severely Compromised Central Incisor: An Interdisciplinary Approach // *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2015. 35(3): e35–43.
15. Jiang, Nan. , et al. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement // *B Frontiers of Oral Biology*, ed. A. Kantarci, L. Will, и S. Yen. S. Karger AG, 1–8. <https://www.karger.com/Article/FullText/351894> (3 апрель 2020 г.). 2015.
16. Khorshidi, Hooman , et al. The Prevalence of Pathologic Tooth Migration with Respect to the Severity of Periodontitis // *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2016. 6(8): 122.
17. Kinane, Denis F., Panagiota G. Stathopoulou, и Panos N. Papapanou. Periodontal Diseases // *Nature Reviews Disease Primers*. 2017. 3(1): 17038.
18. Kocher, T. , et al. Effect of Periodontal Treatment on HbA1c among Patients with Prediabetes // *Journal of Dental Research* . 2019. 98(2): 171–79.
19. Kumar, Naresh, et al. Combined Periodontal-Orthodontic Treatment of Pathologic Tooth Migration: A Case Study with 10-Year Follow-Up // *Contemporary Clinical Dentistry* . 2018. 9(6): 377.
20. Lee, Joo-Hee , et al. «Platycarya Strobilacea Leaf Extract Inhibits Tumor Necrosis Factor- α Production and Bone Loss Induced by Porphyromonas Gingivalis-Derived Lipopolysaccharide // *Archives of Oral Biology*. 2018. 96: 46–51.
21. Liausas, Rokas , et al. «Orthodontic Treatment Complexity, Outcome and Need among School Age Patients of Lithuanian University of Health Sciences Clinic of Orthodontics // *Stomatologija*. 2019. 21(1): 28–32.
22. Livada, Rania, Jacob Shiloah, и Timothy L. Hottel. Non-Orthodontic, Non-Restorative Closure of Acquired Diastemata // *The Journal of the Tennessee Dental Association* . 2015. 95(2): 34–36; quiz 37–38.
23. Mostafa, Diana , et al. Correlation of ABO Blood Groups and Rh Factor with The Severity of Generalized Chronic Periodontitis: Across Sectional Study in Riyadh, Saudi Arabia // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* . 2019. 7(4): 617–22.
24. Nazir, Muhammad Ashraf. Prevalence of Periodontal Disease, Its Association with Systemic Diseases and Prevention // *International Journal of Health Sciences*. 2017. 11(2): 72–80.
25. Oliveira, Alcione M. S. D. , et al. Azithromycin and Full-Mouth Scaling For the Treatment of Generalized Stage III and IV Periodontitis: A 6-Month Randomized Comparative Clinical Trial // *Brazilian Dental Journal* . 2019. 30(5): 429–36.
26. Opacic, Jasmina, Alejandra Maldonado, Christoph A. Ramseier, Oliver Laugisch. Influence of periodontitis on pregnancy and childbirth // *Swiss Dental Journal*. 2019. 1129(7–8): 581–589.
27. Padmalatha, G. V., et al. Quantification of Porphyromonas Gingivalis in Chronic Periodontitis Patients Associated with Diabetes Mellitus Using Real-Time Polymerase Chain Reaction // *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP* . 2016. 20(3): 413–18.
28. Petrushanko, Tatyana O., Ivan Y. Popovych, Olga M. Bojchenko. The Special Features of Comprehensive Treatment of Patients with Generalized Parodontitis in the Background of Coronary Heart Disease // *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2018. 71(5): 954–59.
29. Sabatoski, Claudio Vinicius , et al. Combined Periodontal, Orthodontic, and Prosthetic Treatment in an Adult Patient // *Case Reports in Dentistry* . 2015. : 1–6.
30. Seki, Daisuke , et al. Improvement of Open Bite and Stomatognathic Function in an Axenfeld- Rieger Syndrome Patient by Orthodontic Sectional Arch Mechanics: Clinical Considerations and the Risk of Orthodontic Tooth Movement // *Acta Medica Okayama*. 2019. 73(3): 255–62.
31. Shimoyama, Yu , et al. Dominant Prevalence of Porphyromonas Gingivalis FimA Types I and IV in Healthy Japanese Children // *Journal of Dental Sciences* . 2017. 12(3): 213–19.
32. Singhrao, Sim K., Ingar Olsen. Assessing the Role of Porphyromonas Gingivalis in Periodontitis to Determine a Causative Relationship with Alzheimer’s Disease // *Journal of Oral Microbiology* . 2019. 11(1): 1563405.
33. Slots, Jørgen. Periodontitis: Facts, Fallacies and the Future // *Periodontology 2000* 75(1):. 2017. 7–23.
34. Sochocka, Marta , et al. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation // *Current Alzheimer Research* . 2017. 14(9): 978–90.
35. Tonetti, Maurizio S., Søren Jepsen, Lijian Jin, и Joan Otomo Corgel. «Impact of the Global Burden of Periodontal Diseases on Health, Nutrition and Wellbeing of Mankind: A Call for Global Action // *Journal of Clinical Periodontology* . 2017. 44(5): 456–62.
36. Tsai, Chi-Cheng , et al. Aggregatibacter (Actinobacillus) Actinomycetemcomitans Leukotoxin and Human Periodontitis - A Historic Review with Emphasis on JP2 // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* . 2018. 34(4): 186–93.
37. Watanabe, Tsuyoshi, Masamichi Yokoe, Yoshinori Noguchi. Septic Pulmonary Embolism Associated with Periodontal Disease: A Case Report and Literature Review // *BMC infectious diseases*. 2019. 19(1): 74.
38. Yue, Yang, Zhuo Chen, Bing Xie, Hai-Liang Yao. [Expression of vascular endothelial growth factor in periodontal tissues during orthodontic tooth movement and its role in bone remodeling] // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue = Shanghai Journal of Stomatology*. 2018. 27(1): 18–21.
39. Zafar, Kamil, Muhammad Rizwan Nazeer, Robia Ghafoor. Interdisciplinary Management of Gingival Recession and Pathologic Teeth Migration-Revisiting Dental Aesthetics // *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2019. 69(9): 1385–89.
40. Zasciurinskiene, Egle, Rune Lindsten, Christer Slotte, Kristin Bjerkin. Orthodontic Treatment in Periodontitis-Susceptible

Subjects: A Systematic Literature Review: Orthodontics in Periodontal Patients // Clinical and Experimental Dental Research. 2016. 2(2): 162–73.

41. Зорина О.А., Аймадинова Н.К., Басова А.А., Шибаева А.В., Ребриков Д.В. Гендерные различия в микробиоме пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. *Стоматология* 2016, 95(3): 10–16.

SUMMARY

INFLUENCE OF PERIODONTITIS ON SOMATIC DISEASES AND THE ROLE OF ORTHODONTICS IN COMBINED TREATMENT OF PERIODONTITIS (REVIEW)

Kvaratskhelia S., Manjavidze N., Orjonikidze M., Puturidze S., Jorbenadze T.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The literature review was conducted in order to assess correlations between periodontics and orthodontics, effectiveness of the orthodontic treatment in patients with periodontitis. Also, causative agents of periodontitis, risk factors and its influence on systemic diseases are discussed and analyzed.

The literature review was carried out several databases such as PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science and Medline. The language of publication was limited to English and the year of publication was limited to over the past 5 years. For that healthy oral cavity is the guarantee of the state of the person's general health. There is a correlation between the oral health and systemic diseases. Timely diagnosis and combined treatment is crucial for the successful treatment of the periodontal diseases and stabilization of the condition to achieve the satisfactory results.

Orthodontic treatment is a basic component of the combined treatment of periodontitis as the correction of teeth, dental arches and occlusion occurs, gingival architecture improves, the periodontal recovery occurs and accordingly it impacts on the patient's quality of life and self-esteem.

Prevention and treatment of periodontitis reduces the increase of several systemic diseases that accordingly reduces the treatment resources and expenses.

Key words: periodontal diseases, the treatment of periodontitis, orthodontic treatment, causative agents of periodontitis.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ПЕРИОДОНТИТА НА СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РОЛЬ ОРТОДОНТИКИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИОДОНТИТА (ОБЗОР)

Кварацхелия С.А., Манджавидзе Н. А., Орджоникидзе М.Т., Путуридзе С.Д., Джорбенадзе Т.А.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавახишвили, Грузия

Целью литературного обзора является установление связи между пародонтологией и ортодонтией, насколько значительно ортодонтическое лечение при пародонтите; определение причин возникновения пародонтита, риск-факторов и их влияние на общие соматические заболевания.

С помощью электронной базы Pubmed, Google Scholar,

Scopus, Web of Science, Medline отобраны научные работы, опубликованные в течение последних пяти лет.

Анализ научных источников выявил, что для успешного лечения пародонтита и дальнейшей стабилизации достигнутого результата необходимы своевременная диагностика и комплексное лечение, что приведет к максимально удовлетворительным показателям. В комплексном лечении пародонтита ортодонтическое лечение является прямым показателем, так как место имеет коррекция зубов, зубных дуг и окклюзии, улучшается также архитектура десен, восстанавливается периодонтальное состояние, появляются альвеолярно-костные ткани и что самое главное, повышается самооценка пациента, что улучшает качество его жизни.

Установлено, что существует тесная связь между состоянием ротовой полости и общим соматическим состоянием человека. Профилактика заболевания пародонтита и его лечение уменьшит количество общих соматических заболеваний, что соответственно сократит расходы, связанные с лечением.

რეზიუმე

პერიოდონტიტის გავლენა სომატურ დაავადებებზე და ორთოდონტიის როლი პერიოდონტიტის კომბინირებულ მკურნალობის დროს (მიმოხილვა)

ს.კვარაცხელია, ნ.მანჯავიძე, მ.ორჯონიკიძე, ს.ფუტურძე, თ.ჯორბენაძე

ი.ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმციფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ლიტერატურული მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენდა პაროდონტოლოგიასა და ორთოდონტიის შორის კორელაციების დადგენა, გამოვლენა, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია ორთოდონტიული მკურნალობა პაროდონტიტის დროს; პაროდონტიტის დაავადების რისკ-ფაქტორების დადგენა და მათი გავლენა ზოგად-სომატურ დაავადებებზე.

PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science და Medline ელექტრონული ბაზების გამოყენებით შეიძინა ნაშრომები, რომლებიც გამოქვეყნებული იყო ბოლო 5 წლის განმავლობაში. სამეცნიერო ლიტერატურის წყაროების დამუშავების შედეგად გამოვლინდა, რომ პაროდონტიტის კომპლექსურ მკურნალობაში ორთოდონტიული მკურნალობა არის პირდაპირი ჩვენება, რადგან ადგილი აქვს: კბილების, კბილთა რკალების და თანკბილვის კორექციას, ასევე უმჯობესდება ღრძილების არქიტექტურა, აღდგება პაროდონტული ჯანმრთელობა, წარმოიქმნება ალვეოლურ-ძვლოვანი ქსოვილი და, რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, იზრდება პაციენტების თვითშეფასების დონე, რაც აუმჯობესებს მათი ცხოვრების ხარისხს. არსებობს მჭიდრო კავშირი პირის ღრუს და ზოგად სომატურ დაავადებებს შორის. პაროდონტიტის დაავადებების წარმატებული მკურნალობისთვის და მიღებული შედეგის შემდგომი სტაბილიზაციისთვის აუცილებელია დაავადების დროული დიაგნოსტიკა და კომპლექსური მკურნალობა მაქსიმალურად დამაკმაყოფილებელი შედეგის მისაღებად.

პაროდონტიტის დაავადებების პრევენცია და მკურნალობა შეამცირებს ზოგად-სომატურ დაავადებათა გავრცელების რიცხვს, რაც შესაბამისად ამცირებს მკურნალობის რესურსს და ხარჯებს.

INHALATION THERAPY BY RADON FROM TSKHALTUBO REGION IN CLINICAL AND BIOCHEMICAL STUDIES IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS

¹Omiadze S., ²Nikolaishvili M., ³Shishniashvili T.

¹Salome Omiadze's Dental Clinic (an individual entrepreneur);

²Beritashvili Center of Experimental Biomedicine; ³Tbilisi State Medical University, Georgia

Periodontal inflammatory diseases in the maxillofacial region are of quite high prevalence, and is one of the most difficult pathologies. According to WHO, functional disorders of the jawbone system are caused by missing teeth due to periodontal diseases more often than by complicated forms of caries.

In many countries, in-depth study of periodontal diseases has greatly enriched the knowledge about this problem - a number of etiological factors have been identified, specific causes of the development mechanism have been identified, diagnostic clinical-laboratory signs have been clarified, and a large number of rational methods of treatment have been developed. Nevertheless, it is still important today to look for new ways and means of treating periodontal tissue inflammatory diseases, especially those that are non-invasive or mini-invasive [1].

Consequently, the main purpose of this study is the radon therapy by inhalations of radiation-containing water of Tskaltubo (inhalation of small doses of radon by hormezis) during complex treatment of chronic inflammatory processes of mild and moderate severity. Subsequently, the uses of mineral radon-containing water both independently and by incorporating into the complex treatment and establishing a causal link between them.

Material and methods. 132 patients aged 20-40 with different severity forms of periodontitis undergoing the observation were divided into three groups: group I (43 patients) received a complex treatment of periodontitis, depending on the severity of the disease.

Group II (47 patients) received a complex treatment together with the rinses with Tskaltubo water, while group III (42 patients) received a complex treatment together with the inhalation and the rinses with Tskaltubo water (in the morning and evening for 10 days). 43 patients were united into the control group with no pathological changes in periodontal tissue however, general and local risk factors for the disease were identified.

We used commonly known indexes to assess periodontal tissue condition. Specifically, to assess the degree of severity of gingivitis we used the papillary-marginal-alveolar index (PMA); to study the extent and intensity of periodontal tissue damage - the CPITN index, which was used to determine bleeding from gums, the presence of supragingival and subgingival stones, the presence of periodontal pockets and their depth, thus determining the severity of periodontitis. We used X-ray examination to confirm the diagnosis and evaluate the processes in the alveolar process.

We have developed the treatment methods: the patients of group I underwent 10-minute inhalations with radon water for 10 days. The patients of group II - radon inhalation and rinses in the morning and evening, and the control group underwent the treatment with plain water vapor and water rinses at the same temperature.

The study plan was drawn up, with the written consent of the head of the institution and the patient, which was later the scientific research based on [12]. To determine lactate dehydrogenase, the Immuno-ferment analyzer ELAIZA and a set of kits were used. To determine α -amylase, the Immuno-ferment analyzer ELAIZA and a set of kits were used. A quantitative assessment of the mean calculation, the average deviation between groups, a student was compared before and after treatment - a

pair of students and ANOVA analysis using qualitative indicators - Comparison between groups was carried out in Fisher's exact test. Mathematical calculations were performed using the IBM SPSS v22.0 software package.

Results and discussion. We have studied the effectiveness of radon inhalation and rinses in the complex treatment scheme.

The clinical studies have shown that LDG change occur together with a decrease in the amylase activity that is given in Table. Perhaps, on the one hand, this occurs due to the increase in microflora of pathogenic bacteria provoking inflammatory processes in periodontal tissue and, on the other hand, during the periodontal tissue destruction, the a release of those enzymes into the liquid of the oral cavity occurs, that are involved in the preservation of osteoclasts and osteoblasts of the teeth structure. It is important to note that statistically increases LDG, which is observed from the moment of infection of periodontal tissue, the high activity of which is determined in oral cavity fluid of the patients with the 1st degree severity of the periodontitis. Changes in patients with the 1st degree severity are not very alarming, though a tendency in enzymes increase is noted. It reaches the peak in patients with the 2nd degree severity. The change in these enzymes in patients with mild severity has increased by 1,63 times compared to the control group. While moderate severity of periodontitis increased by 1.74 times [2,14].

The table 1 shows that the reduction of amylase activity should be dependent on the damage of salivary secreted cells, which is probably due to the increased number of microorganisms. In patients with 1st degree severity it decreases by 1,14 times, and in patients with moderate severity amylase activity reduces by 1.85 times. It is well known that anaerobic processes, initiated by bacterial cells, cause increase in lactic acids in the oral cavity fluid, lactate in its turn is a weak acid and enhances the oral cavity with hydrogen atoms, what then increases PH acidity and causes amylase reduction. Since it is known that amylase enzyme works only in a neutral area or in alkali area (PH=6,7-7,1). Amylase hypo-enzyme is noted together with the amount of lactates in case of moderate severity of periodontitis [5,6].

Therefore, we can conclude that the study of the clinical-biochemical processes in the oral cavity has determined the changes in the entire biochemical spectrum of the oral cavity of the patients of study group with mild and moderate severity of periodontitis, while 10 days' radon inhalation and rinses with radon-containing water causes a decrease of LDG in oral cavity. It should be noted that the reduction was not developing in the same way, for example, in patients with mild severity it decreased by 1,29 times, and with moderate severity - by 1,16 times in study group. The difference is statistically significant ($P < 0,01$). The table 1 shows that in control group the inhalations and rinses with plain water did not change LDC concentration in the oral cavity of healthy patients. It is known from the literature that all the above biochemical changes return to the initial condition if the oral cavity PH is weak or acidic and thus it increases the calcium mineralization and carbohydrate metabolism, resulting in reduction of oxidative processes in the oral cavity fluid and restoring the fermentation spectrum [7,11].

Table 1. The effect of rinses with water of Tskaltubo on enzymatic characteristics of oral cavity

Indicator	Mild severity		Moderate severity		Control	
	Before treatment	After +rinses	Before treatment	After +rinses	Before treatment	After +rinses
LDG un/l	308,20±31,16	257,06±11,45	353,2±21,01	312,03±21,02	204,01±11,69	200,01±16,03
	P<0,05		P>0,05		P>0,05	
Alkaline phosphatase un/l	17,71±0,68	14,70±11,23	26,00±1,24	23,85±0,69	17,50±0,44	16,56±16,34
	P<0,05		P>0,05		P>0,05	
α - amylase un/l	55,12±6,12	62,12±19,12	35,00±2,22	47,21±3,55	57,75±3,66	57,55±16,46
	P<0,05		P<0,05		P>0,05	

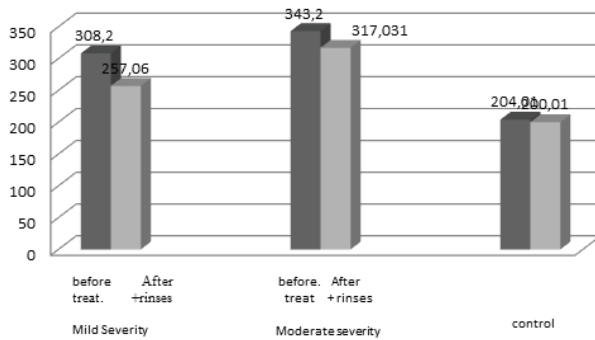


Fig. 1. The effect of rinses with water of Tskaltubo on enzymatic characteristics of oral cavity

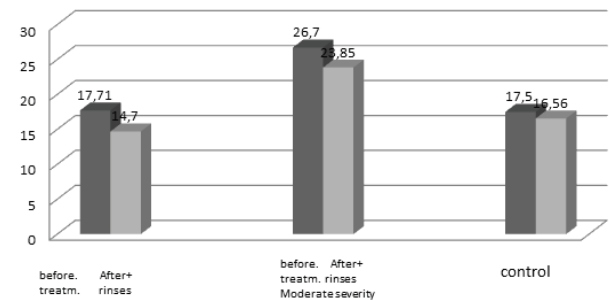


Fig. 2. The effect of rinses with water of Tskaltubo on enzymatic characteristics of oral cavity

Table 2. Comparison of complex treatments with of Tskaltubo Water (Water Inhalation and of rinses water of Tskaltubo) with regard to Oral Enzymatic Characteristics)

Indicator	Mild severity		Moderate severity		Control	
	Water Inhalation	After rinse + inhalat.	Water Inhalation	After rinse + inhalat.	Water Inhalation	After rinse + inhalat.
LDG un/l	338,29±30,16	271,06±10,45	347,3±22,01	299,03±20,02	204,9±10,69	201,01±17,03
	P<0,05		P<0,05		P>0,05	
Alkaline phosphatase un/l	16,72±0,68	14,43±10,23	26,00±1,24	17,55±0,69	1,55±0,44	14,43±16,34
	P>0,05		P<0,05		P>0,05	
α - amylase un/l	55,12±5,12	82,21±18,12	38,00±2,21	71,23±3,45	59,75±3,64	65,55±16,43
	P<0,05		P<0,05		P>0,05	

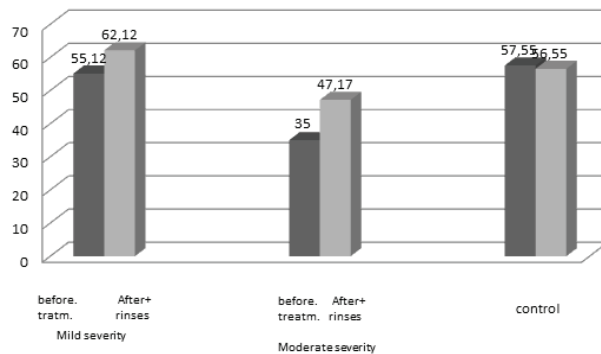


Fig. 3. The effect of rinses with water of Tskaltubo on enzymatic characteristics of oral cavity

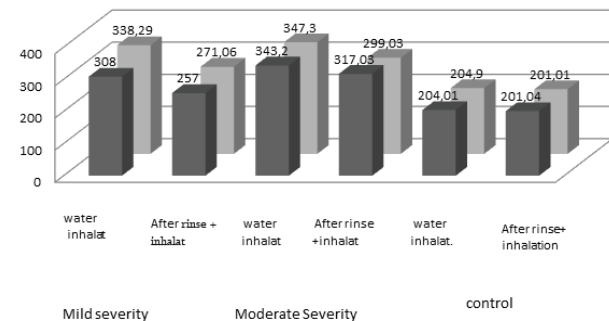


Fig. 4. Comparison of complex treatments with of Tskaltubo Water (Water Inhalation and of rinses water of Tskaltubo) with regard to Oral Enzymatic Characteristics

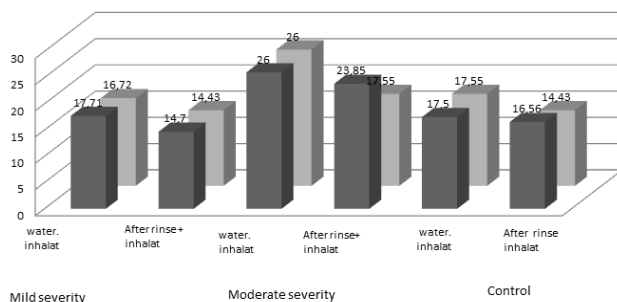


Fig. 5. Comparison of complex treatments with of Tskaltubo Water (Water Inhalation and of rinses water of Tskaltubo) with regard to Oral Enzymatic Characteristics

It should be noted, that a 10-day radon inhalation and rinses in the standard treatment scheme causes LDG statistical decrease by 1,2 times $P < 0,05$ in patients with moderate severity [7]. From the data obtained, it can be concluded that radon inhalation and rinsing are very effective, with periodontitis with mild to moderate severity, resulting in the reduction of mineralization and acidity of the tissues of the oral cavity. The Table 1, and Fig. 1. gives a range of enzymatic spectrum in complex treatment of periodontitis with water of Tskaltubo.

As shown in the presented data, after the complex treatment and rinses with water of Tskaltubo, the concentration of a-amylase (Fig. 3) in saliva increases in the saliva in cases of the periodontitis of mild and moderate severity and does not change in the control group of patients. Concentration of lactate hydrogenases increases in cases of moderate forms of periodontitis, while concentration of alkaline phosphatase - only in cases of periodontitis of mild severity (Fig. 2). Therefore, usage of Tskaltubo water as a rinse in the complex treatment improves saline mineral and enzymatic composition. Complex treatment and comparing.

As it is known, lactate hydrogenase is an indicator of anaerobic processes and, on the other hand, in the oral cavity tissues it defines the oxidative processes, and alkaline phosphatase change shows us the damage of the mucous membrane of oral cavity, which determines the amylase change and the oral cavity PH, as well as the development of different forms of severity of periodontitis Figs. 4,5,6. In our case, the treatment with Tskaltubo water as an antioxidant medicine levels all these processes. Only in case of rinses with water of Tskaltubo, these changes are less pronounced, and in case of both inhalation and rinses they are more pronounced. Here are the following conclusions:

The inhalations and oral rinse with water of Tskaltubo obviously leads to the enhancement of biochemical processes of the oral fluid of the patients with various severity of periodontitis which is reflected in a- amylase increase and decrease in alkaline phosphatase, which occurs together with lactate dehydrogenase slight change. Neutral and small value of PH is noted. PH (ph=6,8-7,2) in patients with various levels of periodontitis.

It should be noted that Tskaltubo mineral water has a large debit and is considered as a chloride-hydrocarbonate-sulfate-magnesium-calcium-sodium water. It is characterized by stability and does not change with time. Micro elements are also found in water: iodine, bromium, magnesium, lithium, zinc, strontium, copper, are of small amount but during the inhalation their significance increases. Consequently, the uniqueness of Tskaltubo water and the mechanism of radon effect is relevant and requires considerable study [1,8].

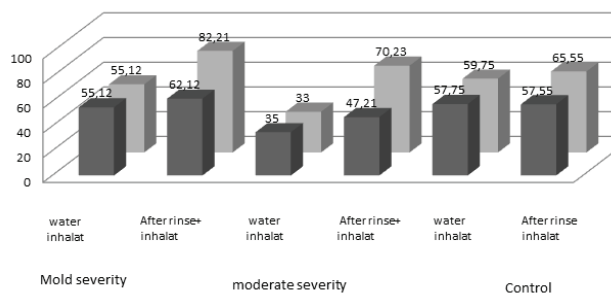


Fig. 6. Comparison of complex treatments with of Tskaltubo Water (Water Inhalation and of rinses water of Tskaltubo) with regard to Oral Enzymatic Characteristics

The treatment with radon, which evaporates from radon-containing water, is used for treating many diseases. For example: hypertension, osteoarthritis, asthma, ischemic heart disease, diabetes and others. By inhalation, a person receives the exact amount of gas that corresponds to the age, sex and disease. In addition, it should be noted that, on the one hand, the treatment is performed only with radon inhalation, and on the other hand, complex treatment with medicine, which makes it even more effective [4].

Thus, the usage of radon water rinse in complex treatment of periodontitis can improve mineral and enzymatic composition. The impact of radon water rinse and inhalation is further strengthened by mineralization abilities and enzymatic changes in saline.

It is important to note that, based on the study, this research has both economic and practical value: the existence/formation of the new policy and approaches will help to ease the economic burden of the state and to use more effectively the financial resources allocated for the treatment periodontal inflammatory processes for supporting prevention and health enhancement [9,10].

Moreover, it is important to note the future prospects: the use of the unique water of Tskaltubo for the treatment of different diseases and, among them, periodontitis of mild and moderate forms. It is important to attract population of different countries with similar problems and represent unique potential of Georgia. In particular, the biochemical effectiveness of medicinal properties of radon in Tskaltubo water during the complex treatment of chronic generalized periodontitis of mild and moderate severity [13].

We conceive it to be expedient to set out future prospects to use the uniqueness of the water for the treatment of various diseases, including mild to moderate forms of periodontitis.

REFERENCES

1. Васильева Н.А., Булгакова А.И., Валеев И.В. Клиническая характеристика местных факторов риска у больных хроническим катаральным гингивитом // Медицинский вестник Башкортостана 2015; Том 10; 5(59).
2. Alimova, R.G. Oral hygiene and modern orthodontics / R.G. Alimova, S.N. Makhsudov // Stomatologiya (Tashkent). - 2004. - No. 1-2. - S.102-106.
3. Harrison K., Griendling K., Landmesser U., B. Hornig, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. // The American Journal of Cardiology, vol. 91, no. 3, pp. 7A-11A, 2003.
4. Ivereli M, Abashidze N. Pharmacotherapy of Parodontist Diseases // Tbilisi: 1998.

5. Jay R, Widmer E, and Lerman A, Endothelial dysfunction and cardiovascular disease // *Global Cardiology Science and Practice*, vol. 2014, no. 3, p. 43, 2014.
6. Luckey T. D. Radiation hormesis: the good, the bad, and the ugly // *Dose Response*. 2006;4(3):169-90
7. Kim S, Kim O, Kim J, Kim Y, and Chung H, "Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease // *Journal of Periodontal and Implant Science*, vol. 40, no. 4, pp. 164–171, 2010.
8. Neifakh E.A. Large radio-pathogenic loads of children from «small doses» of technogenic chronic radiation // *Radiation Biology. Radioecology*. 2003. P. 43, No. 2. P. 193-196.
9. Nikolaishvili M., Tamazidze N., Mosemgdvlshvili N, Lizoicyclide Index Research in mixed saliva, patients with non-reconciliation technique at orthodontic treatment stage. *G. experimental and clinical medicine*. N2, 41-45, 2015.
10. Nikolaishvili, Tamazidze N., Mosemgdvlshvili, Evaluation of the position of local immunity of the oral cavity and secretor immunoglobulin LGA, quantitative contents in patients with orthodontic treatment. *Experimental and clinical medicine*. N2, 53-56, 2015.
11. Nikolaishvili M.I. Tamazidze A, Gyu Results of biochemical studies in the treatment of radon patients // *Georgian Medical News*, Tbilisi, 2006, N12, (141) 91-93.
12. Noichri Y, Chalghoum A, Chkioua L et al. Low erythrocyte catalase enzyme activity is correlated with high serum total homocysteine levels in tunisian patients with acute myocardial infarction // *Diagnostic Pathology*, vol. 8, article 68, 2013.
13. Shishniashvili T. Prophylaxis for Dental Diseases. Tbilisi 2004.
14. Wei D, Zhang X, Wang Y, Yang C, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy // *Australian Dental Journal*, vol. 55, no. 1, pp. 70–78, 2011.

SUMMARY

INHALATION THERAPY BY RADON FROM TSKHALTUBO REGION IN CLINICAL AND BIOCHEMICAL STUDIES IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS

¹Omiadze S., ²Nikolaishvili M., ³Shishniashvili T.

¹Salome Omiadze's Dental Clinic; ²Beritashvili Center of Experimental Biomedicine; ³Tbilisi State Medical University, Georgia

The study of clinical and biochemical processes in the oral cavity determined changes in the entire biochemical spectrum of the oral cavity in 132 patients aged 20-40 years with various forms of periodontitis. Similar follow-ups were divided into three groups in the main group with mild to moderate severity of periodontitis with a 10-day intake of radon, 43 patients were united into the control group with no pathological changes in periodontal tissue however. Inhalation and rinsing with radon-containing water causes a decrease in LDH levels in the oral cavity. In patients with mild severity it decreased by 1.29 times, and with moderate severity - by 1.16 times in the main group.

The difference is statistically significant ($p < 0.01$), which leads to a decrease in oxidative processes in the oral fluid and the restoration of the fermentation spectrum.

As it is known, lactate hydrogenase is an indicator of anaerobic processes and, amylase change and the oral cavity PH, as well as the development of different forms of severity of periodontitis. In our case, the treatment with Tskaltubo water as an antioxidant medicine levels all these processes. Only in case of rinses with water of Tskaltubo, these changes are less pronounced, and in case of both inhalation and rinses they are more pronounced.

Keywords: Radon inhalation and periodontitis, patients.

РЕЗЮМЕ

ВДЫХАНИЕ ВОДЫ ИЗ ЦКАЛТУБО И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ ПОЛОСКАНИЙ В КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИОДОНТИТОМ

¹Омиадзе С.В., ²Николаишвили М.И., ³Шишниашвили Т.Э.

¹Стоматологическая клиника Саломе Омиадзе, ²Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили; ³Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В результате изучения клинико-биохимических процессов в полости рта определены изменения всего биохимического спектра полости рта у 132 пациентов в возрасте 20-40 лет с различными формами пародонтита. Подобные наблюдения были разделены на три группы в основной группе с легкой и средней степенью тяжести пародонтита с 10-дневным приемом радона, однако 43 пациента были объединены в контрольную группу без каких-либо патологических изменений в ткани пародонта.

Вдыхание и промывание водой, содержащей радон, вызывает снижение уровня ЛДГ в полости рта. У пациентов с легкой степенью тяжести он снизился в 1,29 раза, а при

средней степени тяжести - в 1,16 раза в основной группе. Разница статистически значима ($p < 0,01$), что приводит к снижению окислительных процессов в ротовой жидкости и восстановлению спектра ферментации.

Как известно, лактат-гидрогеназа является показателем анаэробных процессов, а также изменения амилазы и pH полости рта, а также развития различных форм выраженности пародонтита. В нашем случае лечение водой из Цхалтубо в качестве антиоксидантного лекарства выравнивает все эти процессы. Только в случае полосканий Цхалтубо водой эти изменения менее выражены, а при вдыхании и полосканиях - более выражены.

რეზიუმე

ინჰალაცია წყალტუბოს წყლით და მისი გამოყენება როგორც სავლების, კლინიკურ და ბიოქიმიურ კვლევებში, რომელთაც აქვთ პერიოდონტიტი

¹ს.ომიბაძე, ²მ.ნიკოლაიშვილი, ³თ.შიშნიაშვილი

¹სალომე ომიბაძის სტომატოლოგიური კლინიკა; ²ი. ბერიტაშვილი ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

პირის ღრუს კლინიკური და ბიოქიმიური პროცესების შესწავლის შედეგად, პირის ღრუს მთელ ბიოქიმიურ სპექტრში ცვლილებები განისაზღვრა პაროდონტიტის სხვადასხვა ფორმით 132 პაციენტში, რომელთა ასაკი იყო 20-40 წელი.

პაციენტები დაყოფილ იქნა სამ ჯგუფად: პერიოდონტიტის მსუბუქი და საშუალო სიმძიმით, 43 პაციენტი გაერთიანდა საკონტროლო ჯგუფში პაროდონტიტის ქსოვილში პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე. რედონის 10 დღიანი კონპლექსური მოქმედებით რადონის შემცველი წყალში ინჰალაცია და გამოვლენა იწვევს ღვდ დონის დაქვეითებას პირის ღრუსში. მსუბუქი სიმძიმის მქონე პაციენტებში იგი 1.29-ჯერ შემცირდა, ხოლო საშუალო სიმძიმით -

ძირითადი ჯგუფის 1.16-ჯერ. განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0.01$). რაც იწვევს პირის ღრუს სითხეში უანგვითი პროცესების დაქვეითებას. როგორც მოგეხსენებათ, ლაქტატის ჰიდროგენაზა არის ანაერობული პროცესების, აგრეთვე ამილაზასა და პირის ღრუს pH-ის ცვლილებების ინდიკატორი, აგრეთვე პერიოდონტიტის სიმძიმის სხვადასხვა ფორმის განმავითარებელი. ჩვენს შემთხვევაში, წყალტუბოს წყალით მკურნალობა, როგორც ანტიოქსიდანტი, ყველა ამ პროცესს თანაბრად არეგულირებს. მხოლოდ წყალტუბოს წყლის სავლების დროს ეს ცვლილებები ნაკლებად გამოხატულია, ხოლო ინჰალაციისა და სავლების შემთხვევაში მკვეთრად დადებითად ვლინდება.

VASCULAR AGE AND CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION

Podzolkov V., Safronova T., Nebieridze N., Jafarova Z.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
2nd Internal Medicine Department of N. V. Sklifosovsky ICM, Russia*

Age is a non-modifiable risk factor for cardiovascular diseases [1], which is used in various algorithms, such as the Framingham risk score and the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), to estimate cardiovascular risk. It is known that at the same age the health status of different patients can differ dramatically and the age does not often reflect the real risk of cardiovascular (CV) events. The term “vascular age” (VA) was introduced in order to assess the severity of pathological processes in the arterial wall. It represents the age of an “ideal” patient with the same level of cardiovascular risk as the subject, provided that he has no modifiable risk factors [2]. VA is a new calculated indicator of CV events and it can be higher than the real age, lower or can correspond to it [3]. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk is most commonly used to estimate vascular aging [4]. As a result of involutive processes in large arteries there occurs some reduction in elastin content and some increase in collagen content, calcification, hyperplasia and hypertrophy of smooth muscle cells [5], which results in the increase of the rigidity of arteries, and, accordingly, in the increase in VA [6]. According to scientists, arterial hypertension (AH) accelerates the processes of elastin degradation and collagen accumulation, also increases arterial stiffness of the arterial wall accelerating vascular aging [7]. According to the WHO, every fourth man and every fifth woman in the world suffers from AH [8] and the

mainstrategic aim of health care is to prevent CV events and vascular aging by effective antihypertensive therapy and achieving target blood pressure (BP). Despite the wide range of drugs, less than 50% of patients in the Russian Federation receive effective antihypertensive therapy and achieve target BP [9]. The aim of our study was to investigate the arterial stiffness, VA in patients with uncontrolled and controlled course of hypertension, as well as to study the relationship between the age, VA of patients and markers of hypertension-mediated organ damage (HMOD).

Material and methods. Using the continuous sampling method we put in our study 140 patients, including 80 patients with controlled course of hypertension (CH) and 30 patients with uncontrolled course of hypertension (UH). 30 patients made up the control group. The inclusion criteria were: age of patients from 40 to 70, with verified diagnosis of essential AH and written informed consent for participation in the study. The exclusion criteria were: patient's refusal for further participation in the study, secondary hypertension, congestive heart failure NYHA class II-IV, atrial fibrillation, diabetes mellitus, chronic kidney disease with a decrease in glomerular filtration rate (GFR < 60 ml / min / 1.73 m²; according to the formula CKD-EPI), stenosis of common carotid artery (CCA) more than 50% by duplex ultrasound, acute inflammatory diseases and/or exacerbations of chronic inflammatory diseases of the endocrine, respiratory, uri-

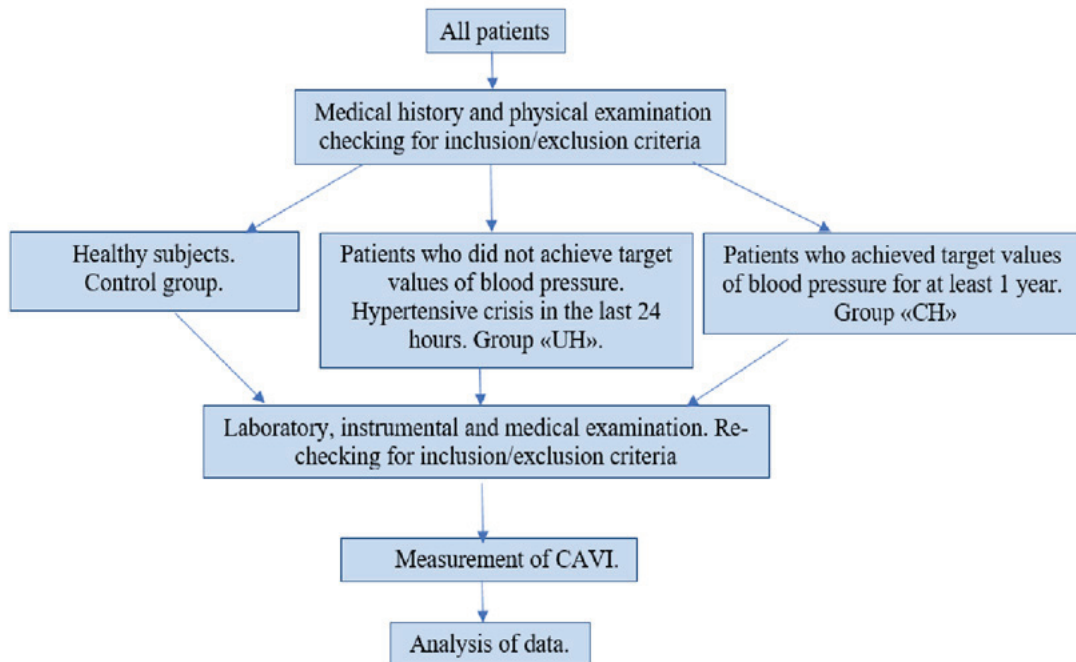


Fig. 1. The design of the study

nary systems, skin lesions in the area of the overlay of the cuffs, pathology of the venous and arterial systems, disorders of the central nervous system, taking psychotropic medications, acute infectious diseases, and malignant neoplasms. The design of the study is shown in Fig. 1.

The group of controlled course of hypertension was represented by patients who were taking permanent antihypertensive therapy with achieved target values of blood pressure for at least 1 year. Antihypertensive therapy in this group included angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers – 58.1%, selective beta-blockers – 39%, thiazide/thiazide-like diuretics – 31%, calcium antagonists – 17%, and other drugs – 0.8%. Antihypertensive therapy was carried out as monotherapy in 33% of patients, combined two-component therapy in 40%, three-component therapy in 24%, and four-component therapy in 3% of patients. The group with uncontrolled course of hypertension included patients who were not receiving sufficient antihypertensive therapy or were not committed to it, and also had a history of hypertensive crisis over the past 24 hours. The control group consisted of healthy subjects. All patients included in the study underwent a standard procedure consisting of laboratory, instrumental and medical examinations. Ultrasound investigation with the assessment of the CCA intima-media thickness (IMT) and determination of the degree of stenosis was performed using the LOGIQ F6 device (GE Healthcare, USA). 24-hour blood pressure monitoring (BPM) was performed by the BPLab device (LLC “Peter Telegin”, Russia) using the standard method. Determination of the cardio-ankle vascular index was performed using the VaSera 1500-N device (Fukuda Denshi, Japan, 2012) using the method of volumetric sphygmography. The device non-invasively measures blood pressure on the upper and lower extremities with simultaneous recording of ECG, phonocardiogram (PCG), pulse waves of 4 limbs. The study was performed in a supine position. Physical activity and smoking were not allowed 20 minutes before the start. The cardio-ankle vascular index (CAVI), systolic

and diastolic blood pressure on 4 limbs, and vascular age of the arteries were determined. Cardiovascular risk was estimated by the Framingham risk score. Data was processed with application software package STATISTICA 10.0 (StatSoft Statistica v10.0). The type of distribution of quantitative traits was analyzed by Shapiro-Wilk’s W and Kolmogorov-Smirnov tests. When describing quantitative indicators with an abnormal distribution, medians with an interquartile range were used. Correlations were calculated using the Pearson parametric method and the Spearman nonparametric method. When comparing groups to measure the level of significance of differences, Student T-test and Mann-Whitney U-test were used. The value of $p < 0.05$ was taken as the level of statistical significance.

Results and discussion. The median age of patients in our study was 55 [49; 63] in the CH group, 58 [56; 65] in the UH group and 56.5 [48; 64] for the control group. All groups were similar regarding age, sex, duration of hypertension and some clinical characteristics (Table 1).

In the blood biochemistry the highest levels of total cholesterol (TH) and low density lipoproteins (LDL) were observed in patients with the UH group (Table 1). The lower levels of TH and LDL in the CH group can be explained by effective lifestyle changes. The glomerular filtration rate (GFR) was similar in all groups with the exception of GFR in the control group, where this parameter was higher than in other groups ($p < 0.05$) (Table 1). According to the data of volumetric sphygmography, the average CAVI value in the CH group was $7. \pm 1.19$, in the UH group - 9.2 ± 1.14 , in the control group - 7 ± 0.64 (Fig. 2.). The difference in CAVI values among all groups was significant ($p < 0.05$). CAVI increased with the age of patients in all groups, for the control group, $r = 0.695$, for patients receiving permanent antihypertensive therapy 0.527 and 0.405 for patients with uncontrolled course of the disease ($p < 0.05$). We found negative correlation between CAVI and GFR for all patients; in the control group, r was - 0.513, while in the CH $r = - 0.353$ and in the UH $r = - 0.300$, respectively.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients.

Characteristics	Group I (CH) n=80	Group II (UH) n=30	Control group III n=30	p
Age, year	55 [49;63]	58 [56;65]	56,5 [48;64]	p I,II,III >0,05
Sex, m/f, %	35/65	33/67	32/68	p I,II,III >0,05
BMI, kg/m ²	27 [24;32]	30,4 [27;32,5]	23,4 [20,8;26,7]	p I,II,III <0,05
Smoking, persons (%)	32(39%)	9 (31%)	9 (30%)	p I, II <0,05 p I, III <0,05 p II,III >0,05
Duration of hypertension, years	7 [4;11]	9 [5;12]	-	p I,II>0,05
Grade of hypertension, persons (%)				
1	-	-	-	pI,II>0,05
2	49 (38%)	11 (36%)	-	
3	31(62%)	19 (64%)	-	
GFR, ml/min/1.73 m ²	65 [56;76]	66 [59;73]	79,5 [72;86]	p I, II>0,05 p II, III<0,05 pI,III<0,05
Total cholesterol, mmol/l	5,2[4,6;6,1]	5,6 [4,94 ;6,07]	5,1 [4,5;5,6]	p I, II,<0,05 p I, III>0,05 p II, III<0,05
LDL, mmol/L	2,8 [2,55;3,69]	3,6 [2,95;3,74]	3,2 [2,98;3,6]	p I,II,III <0,05
Triglycerides, mmol/L	1,31 [0,89;1,67]	1,25 [1,02;1,5]	0,96 [0,64;1,5]	p I, II > 0,05 p I, III<0,05 p II,III<0,05
Glucose, mmol/L	5,3 [4,9;5,7]	5,3 [4,9;5,5]	4,8 [4,6;5,1]	p I, II > 0,05 p I, III<0,05 p II, III<0,05

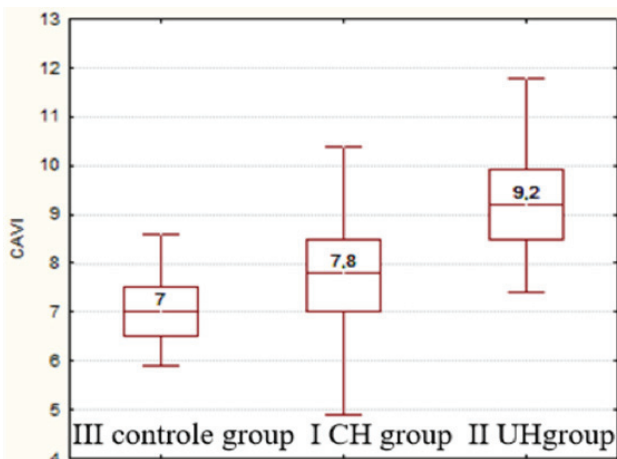


Fig. 2. The median of the CAVI in groups (p I,II,III<0,05)

According to the CCA ultrasound parameters, no statistically significant difference was found between the intima-media thicknesses (IMT) on the left side and the IMT on the right side in all groups. Also there was no significant difference between IMT in CH group 0.8 [0.7;0.9] and UC group 0.9 [1.0;1.2] ($p > 0.05$) (Table 2). However, when comparing IMT between the UH group and the control group, a significant difference was found ($p < 0.05$) (Table 2). The analysis showed that CAVI was

correlated with IMT in all three studied groups: CH $r = 0.381$, UH $r = 0.540$, control group $r = 0.731$ ($p < 0.05$).

When analyzing the data of 24-hour BPM (Table 3), a relationship of CAVI with the average daytime pulse blood pressure was revealed in the CH group ($r = 0.311$; $p < 0.05$) and in the UH group ($r = 0.484$; $p < 0.05$), as well as with the average night-time pulse blood pressure in the same groups, $r = 0.374$ and $r = 0.306$, respectively. In the group of patients with uncontrolled hypertension, a correlation was also found with average night-time systolic pressure ($r = 0.349$; $p < 0.05$). In patients of the control group, no reliable relationship with the indicators of 24-hour BPM was found.

According to the echocardiography (ECHO) data the highest myocardial mass, left ventricular posterior wall (LVPW), intraventricular septum (IVS) thickness and end-systolic volume (ESV) of the left ventricle were observed in the UH group, which indicates that this group of patients has the most pronounced processes of myocardial remodeling.

We also analyzed the estimated vascular age obtained with VaSera 1500-N device. When comparing the vascular age with the age, a significant difference was found in patients with a diagnosis of hypertension, while no significant differences were obtained in the control group (Table 4). Thus, the median age in the CH group was 55 [49;63], and the vascular age was 59 [49;69]. The difference in ages increased in the UH group and amounted to 13.5 years, with the median age – 58 [56;65], and vascular age - 71.5 [64;74].

Table 2. CCA ultrasound data

Parameter	Group I (CH) n=80	Group II (UH) n=30	Control group III n=30	p
IMT, mm	0,8 [0,7;0,9]	0,90 [1,0;1,2]	0,7[0,6;0,8]	p I ,II >0,05 p I ,III >0,05 p II,III <0,05
CCA stenosis <50% (%)	30	50	-	p I, II <0,05 (for all groups)

Table 3. 24-hour BPM data

Parameter	Group I (CH) n=80	Group II (UH) n=30	Control group III n=30	p
Average daytime SBP, mmHg	127 [119;137]	155 [152;161]	113 [107;121]	p I ,II,III <0,05
Average night-time SBP, mmHg	114 [107;126]	158 [142;174]	102,5 [98;107]	p I ,II,III <0,05
Average daytime DBP, mmHg	75 [69;82]	97 [92,5;98]	69 [68;79]	p I ,II,III <0,05
Average night-time DBP, mmHg	65[58;70]	98[92;107]	62[60;66,5]	p I ,II,III <0,05
Average daytime PBP, mmHg	50[44;58]	61[52;68]	41[36;45]	pI, II, III<0,05
Average night-time PBP, mmHg	49 [43;55]	60 [48;67]	41,5[36;42,5]	pI, II, III<0,05

Table 4. Medians of age and vascular age in groups

Groups	Age, years	Vascular age, years	p
CH	55[49;63]	59[49;69]	0,030
UH	58[56;65]	71,5[64;74]	0,010
Control group	56,5[48;64]	54[44;59]	0,246

When studying the relationship between age, vascular age and markers of target organ damage in hypertension, according to the correlation analysis, it was possible to identify a more significant relationship of vascular age with such markers of HMOD as the posterior wall thickness of the posterior wall of LV, intra-ventricular septum of LV, GFR and CAVI (Table 5).

For all patients there was estimated their 10-year cardiovascular risk by using Framingham risk score based on age and vascular age. It was found that when using VA instead of age, the risk of CV events was higher in 26 people (32 %) in the CH group and in 9 people (30%) in the UH group. Figures 3 and 4 demonstrate the redistribution of risk groups based on age and vascular age data.

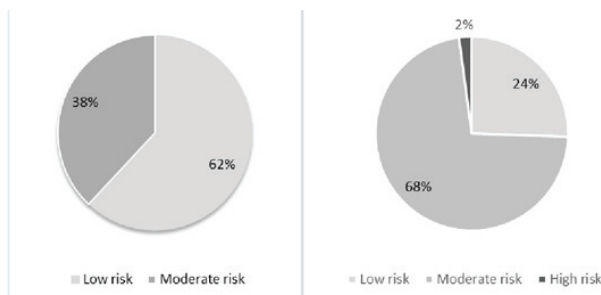


Fig. 3. The ratio of risk groups according to the Framingham risk score in accordance with the age (left) and vascular age (right) in the CH group

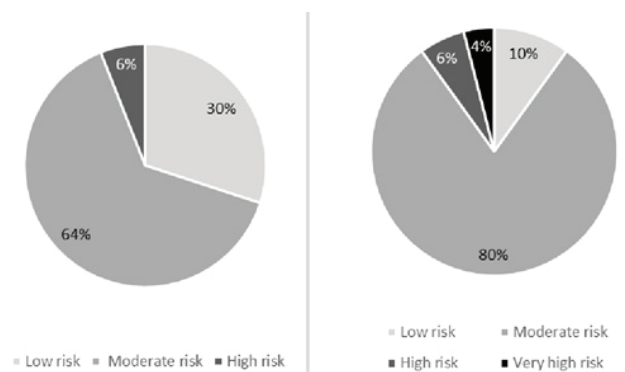


Fig. 4. The ratio of risk groups according to the Framingham scale in accordance with the age (left) and vascular age (right) in the NH group

To date, numerous studies have shown that an increase in blood pressure is accompanied by remodeling of the arterial wall, which steadily leads to a decrease in their elastic properties and increase stiffness [10]. According to the results of our study, the stiffness index CAVI was increased both in patients in the CH group and in patients in the UH group (compared to the control group). In patients with UH the arterial stiffness was significantly higher than in the other groups and reached its maximum value. In the CH group, as in the UN group, a reliable relationship between CAVI and the average daytime and night-time

pulse BP was found, which coincides with publications data, since it is the increase in PBP that reflects the increase of arterial stiffness [11]. In healthy subjects, this relationship was not detected. In clinical practice, the CAVI is essential for assessing target organ damage [12]. In our work, the CAVI correlated with IMT, there were no correlations with the degree of stenosis of the common carotid arteries, the level of TH and other lipid fractions. This fact indicates that CAVI highly reflects the processes of arteriosclerosis [13]. Another organ that undergoes changes in hypertension is the kidneys. According to our data, GFR in the CH and UH groups was lower than in patients of the control group. It is known, that an increase in arterial stiffness occurs not only in patients with hypertension, but also during aging. In all three studied groups, CAVI correlation with the age of patients was found, which indicates that an increase in arterial stiffness inevitably occurs with age [14]. It is believed that hypertension is an accelerated form of aging [7]. The results of our study confirm this assumption: the maximum level of arterial stiffness, as the main measure of vascular aging, was observed in the UH group. When determining and comparing VA with age in the UH and CH groups, a significant increase of this indicator was found, the maximum value of VA was found in the UH group, while in the control group no significant difference between ages was found. The obtained data indicates that hypertension contributes to more pronounced vascular aging compared to the norm [15], while uncontrolled hypertension increases this aging both in comparison to the norm and to the controlled course of hypertension. At the same time, in both groups of patients with hypertension, there was a significant positive association of VA with such indicators as IMT, end-systolic volume (ESV), GFR, and in the UH group also with the LVPW thickness and IVS thickness, while the age correlated only with IMT and GFR. It can be assumed that this indicates the increase in the LVPW thickness, thickening of the media, the progression of chronic kidney disease and diastolic dysfunction as vascular aging. More accelerated aging increases the risk of CV events [16]. All known algorithms for determining the risk of CV events in the calculation take into account the age of patients, but none of them take into account VA. In the works of Logacheva I. V. [17] and Protasov K. V. [18] for risk assessments VA was used, obtained using calculated scales based on the risk factors of CV events (blood pressure, TH, very low density lipoproteins, glucose, etc.), which do not directly reflect morphological changes in the arteries. The vascular age defined by us is measured instrumentally and represents one of the tissue markers of aging – an indicator of increased arterial stiffness. We determined the risk of CV events on the Framingham risk score using age and vascular age. When vascular age was used instead of the age, it was found that a third of patients in both groups moved to the group with a higher risk of CV events. Thus, the obtained results emphasize the greater severity of the relationship between vascular age and damage to target organs.

Conclusion. The absence of antihypertensive therapy and target blood pressure values in patients lead to the progression of arterial stiffness and its significant increase in comparison to patients committed to therapy. Hypertension, especially uncontrolled hypertension, accelerates vascular aging. The determination of VA allows us to identify a stronger relationship with the remodeling of the heart, arteries, kidneys in hypertension compared with age. Calculation of VA using the VaSera apparatus and its use in assessing the risk of CV events allows us to identify up to 30% of patients with an underestimated risk level.

REFERENCES

1. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei ., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. // Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):143–228 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>
2. Артеменков А.А. Дезадаптивный нейропатологический синдром старения кровеносных сосудов. // Российский кардиологический журнал. 2019;(9):33-40. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-33-40>
3. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. // Артериальная гипертензия. 2017;23(2):160–171. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171
4. Остроумова О. Д., Кочетков А. И. Сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва Евразийский кардиологический журнал. 2016; 3:165
5. Подзолков В.И. Монография «Артериальная гипертензия» Издательство: Медицинское информационное агентство Россия, 2016 год.
6. Туктаров А.М., Филиппов А.Е., Обрезан А.А. Современные подходы к оценке сосудистого возраста ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация 2000 «Международный медицинский центр «СОГАЗ», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-8-10-16>
7. Gary F. Mitchell, Arterial Stiffness and Hypertension: Chicken or Egg? //Hypertension. 2014 August; 64(2): 210–214. doi:10.1161/hypertensionaha.114.03449
8. ВОЗ. Глобальное резюме по гипертензии. информационные бюллетени. 2015 год.
9. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Драпкина О.М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(4):450-466. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
10. Korshie Dumor, Michael Shoemaker-Moyle, Ravi Nistala, Adam Whaley-Connell. Arterial Stiffness in Hypertension: an Update. Current Hypertension Reports (2018) 20:72 <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0867-x>
11. Васюк Ю.А., Галявич А.С., Иванова С.В., Кобалава Ж.Д. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс РКО, 2015).
12. Kohji Shirani. Clinical applications of CAVI. CAVI: NOW AND FUTURE, Vol 1; 2012; 12-19
13. Kohji Shirani . Clinical significant of CAVI as blood pressure –independent arterial stiffness index CAVI: NOW AND FUTURE, Vol 2; 2013; 9-13.
14. Zhongjie Sun Aging, Arterial Stiffness and Hypertension. // Hypertension. 2015 February ; 65(2): 252–256. doi:10.1161/hypertensionaha.114.03617.
15. Nilsson P.M. Early Vascular Aging in Hypertension Front Cardiovasc Med. 2020 Feb 4; 7:6. doi: 10.3389/fcvm.2020.00006. eCollection 2020.

16. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. // *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(1):8-15. doi: 10.2174/1573402113666170413094319.

17. Логачева И. В. , Баранова С. П. , Сафронова В. В. , Рязанова Т. А. , Зайцев Д. С. , Тимонин Д. В. Динамика риска сердечно-сосудистых осложнений и сосудистого возраста

при длительной терапии артериальной гипертензии. // *Российский кардиологический журнал* 2016, 12 (140): 75–83 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-75-83>

18. К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, О.В. Федоришина. Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии. // *Артериальная гипертензия* Том 17, № 5 / 2011

SUMMARY

VASCULAR AGE AND CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION

Podzolkov V., Safronova T., Nebieridze N., Jafarova Z.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
2nd Internal Medicine Department of N. V. Sklifosovsky ICM, Russia*

Age is used in various algorithms to estimate cardiovascular risk. It is known that at the same age the health status of different patients can differ dramatically. The term vascular age (VA) was introduced in order to assess the severity of pathological process in the arterial wall. Arterial stiffness is most commonly used to estimate VA. The aim of our study was to investigate the arterial stiffness, VA in patients with uncontrolled and controlled course of arterial hypertension (AH), as well as to study the relationship between age, VA and markers of hypertension - mediated organ damage (HMOD).

We put in our study 140 patients, including 80 patients with controlled course of hypertension (CH), 30 patients with uncontrolled course of hypertension (UH). 30 patients made up the control group. All groups were similar regarding age, sex, duration of hypertension and some biochemical characteristics. For all patients in our study the arterial stiffness, by means of cardio-ankle vascular index (CAVI), and VA were investigated, as well as the relationship between age, VA and markers of hypertension – mediated organ damage (HMOD) was studied.

The average CAVI value in the CH group was $7,8 \pm 1,19$, in the UH = $9,2 \pm 1,14$, in the control group $7 \pm 0,64$. The difference in CAVI values among all groups was significant ($p < 0,05$). A posi-

tive correlation between CAVI and IMT, age and a negative correlation between CAVI and GFR was found in all three groups ($p < 0,05$). A correlation was also found between CAVI and average daytime PBP (CH $r = 0,311$; UH $r = 0,484$; $p < 0,05$) and average night-time PBP (CH $r = 0,374$, UH $r = 0,306$, $p < 0,05$) and with average night-time SBP in the group UH ($r = 0,349$; $p < 0,05$). VA (CH = $59[49;69]$, UH = $71,5 [64;74]$, control group = $54[44; 59]$ ($p < 0,05$)) was significantly higher than the age of patients in the patients with AH, while in the control group no significant difference between ages was found. Significant positive correlation was found between VA and such markers of HMOD as IMT, ESV, GFR, LVPW thickness, IVS thickness. When VA was used instead of age, it was found that third of patients in CH and UH groups moved to the group of higher risk of cardiovascular (CV) events.

The absence of antihypertensive therapy and target blood pressure values in patients lead to the progression of arterial stiffness and acceleration of VA in comparison to patients committed to the therapy. Use of VA in assessing the risk of CV events allows us to identify up to 30% of patients with an underestimated risk level.

Keywords: vascular age, CAVI, arterial hypertension, target organ damage, arterial stiffness.

РЕЗЮМЕ

СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ И СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНЫЙ СОСУДИСТЫЙ ИНДЕКС У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Небиеридзе Н.Н., Джафарова З.Б.

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
кафедра факультетской терапии №2 ИКМ Н.В. Склифасовского, Москва, Россия*

Цель исследования - определение жесткости сосудистой стенки и сосудистого возраста у пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением артериальной гипертензии, а также сравнение взаимосвязи паспортного и сосудистого возраста с маркерами поражения органов-мишеней.

В исследование включено 140 пациентов, в том числе 80 с неконтролируемым течением АГ (НАГ), 30 - с контролируемым течением АГ (КАГ) и 30 лиц группы контроля. Пациенты во всех группах были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ и ряду биохимических показателей. Всем пациентам выполнено определение жесткости сосудистой стенки при помощи сердечно-лодыжечного сосудистого ин-

декса (CAVI), а также сосудистого возраста, проведен сравнительный анализ взаимосвязи паспортного и сосудистого возраста (СВ) с маркерами поражения органов-мишеней (ПОМ).

Значение CAVI достоверно отличалось во всех трех группах: среднее значение CAVI для КАГ = $7,8 \pm 1,19$, в группе НАГ = $9,2 \pm 1,14$, в группе контроля = $7 \pm 0,64$. Выявлена положительная связь CAVI с толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ), возрастом пациентов и отрицательная корреляционная связь со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) во всех трех группах ($p < 0,05$). Обнаружена также связь CAVI со средним дневным пульсовым артериальным давлением (ПАД) (КАГ $r = 0,311$; НАГ $r = 0,$

484; $p < 0,05$) и средним ночным ПАД (КАГ $r = 0,374$, НАГ $r = 0,306$, $p < 0,05$), со средним ночным систолическим АД в группе НАГ ($r = 0,349$; $p < 0,05$). СВ пациентов (КАГ=59, НАГ=71,5, группа контроля=54, $p < 0,05$) значительно выше паспортного у пациентов с АГ и не отличался от паспортного у группы контроля. Выявлена положительная корреляционная связь СВ с такими маркерами ПОМ как ТКИМ, конечно-систолический объем, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, СКФ. При использовании взамен паспортного воз-

раста СВ треть пациентов в группах КАГ и НАГ перешли в группу с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Согласно результатам проведенного исследования, отсутствие антигипертензивной терапии и целевых значений АД ведет к прогрессивному увеличению жесткости сосудистой стенки и СВ в сравнении с пациентами, приверженными к лечению АГ. Использование СВ вместо паспортного при оценке рисков ССО позволяет выявить до 30% пациентов с недооцененным риском.

რეზიუმე

სისხლძარღვთა ასაკი და გულ-კოჭ სისხლძარღვთა ინდექსი უკონტროლო არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში

ვ.პოლხოლკოვი, ტ.საფრონოვა, ნ.ნებიერიძე, ზ.ჭაფაროვა

ი.სეჩინოვის სახ. მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სეჩინოვის უნივერსიტეტი),
ნ.ვ. სკლიფოსოვსკის კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი,
თერაპიის კათედრა №2, რუსეთი

პაციენტების ასაკის მანვენებელი გამოყენებულია გულ-სისხლძარღვთა რისკების შეფასებისთვის სხვადასხვა სკალებზე. ცნობილია, რომ ერთსა და იმავე ასაკში, სხვადასხვა პაციენტის მდგომარეობა შესაძლოა მკვეთრად განსხვავდებოდეს ერთმანეთისგან. სისხლძარღვთა კედელზე გამოვლენილი პათოლოგიების შესაფასებლად შემოღებულია ტერმინი „სისხლძარღვოვანი“ ასაკი (სა). უმეტესად, სა-ს გამო-საანგარიშებლად ფასდება სისხლძარღვთა კედლის სიმკვრივე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლძარღვთა კედლის სიმკვრივის და სა-ს დადგენა პაციენტებში კონტროლირებადი და უკონტროლო არტერიული ჰიპერტენზიის (აჰ) მიმდინარეობით, ასევე ურთიერთ-დამოკიდებულების დადგენა საპასპორტო და სა-ს მარკერებთან, ეგრედწოდებულ „სამიზნე ორგანოების“ დაზიანების თვალსაზრისით.

კვლევაში ჩართული იყო 140 პაციენტი, მათ შორის 80 კონტროლირებადი არტერიული ჰიპერტენზიის მიმდინარეობით (კაჰ), 30 - უკონტროლო არტერიული ჰიპერტენზიით (უაჰ) და 30 პაციენტი საკონტროლო ჯგუფიდან. პაციენტების შედარება თითოეულ ჯგუფში განხორციელდა სქესის, ასაკის, აჰ-ის ხანგრძლივობისა და ბიოქიმიური მაჩვენებლების გათვალისწინებით. ყველა პაციენტს დაუდგინდა სისხლძარღვთა კედლის სიმკვრივე გულ-კოჭ სისხლძარღვთა ინდექსის (CAVI) მეშვეობით, სა, და საპასპორტო და სა-ს ურთიერთკავშირის შედარება „სამიზნე ორგანოების“ მარკერებთან.

CAVI-ს მნიშვნელობა გამოხატულად განსხვავდებოდა სამივე ჯგუფში. CAVI-ს საშუალო მაჩვენებელი კაჰ ჯგუფში=7,8±1,19, უაჰ ჯგუფში=9,2±1,14, საკონტროლო ჯგუფში=7±0,64. დადგინდა იქნა დადებითი კავშირი CAVI-სა და ინტიმა-მედიის კომპლექსის სისქეს შო-

რის პაციენტთა ასაკთან და უარყოფითი კორელაცია გლომერულური ფილტრაციის სინქარესთან სამივე ჯგუფში ($p < 0,05$). ასევე, გამოვლინდა კავშირი CAVI-ს და საშუალო დღიური პულსის არტერიული წნევის (კაჰ $r = 0,311$; უაჰ $r = 0,484$; $p < 0,05$), CAVI-ს და საშუალო დღიური პულსის არტერიული წნევის (კაჰ $r = 0,374$, უაჰ $r = 0,306$, $p < 0,05$), CAVI-ს და საშუალო დღიური პულსის არტერიული წნევის (უაჰ $r = 0,349$; $p < 0,05$). პაციენტების სა (კაჰ=59, უაჰ=71,5, საკონტროლო ჯგუფი=54, $p < 0,05$) იყო საპასპორტოზე საგრძობლად მაღალი პაციენტებთან აჰ-ით და არ განსხვავდებოდა საპასპორტოსგან საკონტროლო ჯგუფში. გამოვლინდა დადებითი საკორელაციო კავშირი სა-თან ისეთი „სამიზნე ორგანოების“ მარკერებთან, როგორცაა ინტიმა-მედიის კომპლექსის სისქე, მარცხენა პარკუჭის საბოლოო სისტოლური მოცულობა, გლომერულური ფილტრაციის სინქარე, მარცხენა პარკუჭის უკანა კედლის სისქე, ინტერვენტიკულური ძვიდის სისქე. საპასპორტო ასაკის ნაცვლად, სა-ს გამოყენებისას, პაციენტთა მესამედი კონტროლირებადი აჰ-ით და უკონტროლო აჰ-ით გადადიოდა ჯგუფში გულ-სისხლძარღვთა გართულებების მეტად მაღალი რისკის ჯგუფში.

ჩატარებული კვლევის შედეგების თანახმად, ანტი-ჰიპერტენზიული თერაპიის და არტერიული წნევის სამიზნე მნიშვნელობების არარსებობა იწვევს სისხლძარღვოვანი კედლის პროგრესირებად გაუხეშებას და სისხლძარღვოვანი ასაკის ზრდას იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც მიმართავენ არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობას. გულ-სისხლძარღვთა გართულებების რისკის შეფასებისთვის, საპასპორტო ასაკის ნაცვლად, გულსისხლძარღვთა ასაკის მაჩვენებლის გამოყენება, საშუალებას გვაძლევს პაციენტთა 30%-მდე რაოდენობაში მოხდეს დაავადებათა რისკების უფრო ადეკვატური შეფასება.

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗАХ

Голдовский Б.М., Лелюк Д. В., Отарашвили К.Н.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидизации населения во всех развитых странах мира, а также и в Украине. Артериальная гипертензия (АГ) - это один из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца и церебро-васкулярной патологии, что на 88,1% определяет уровень смертности от ССЗ. Среди лиц, имеющих повышенное артериальное давление (АД) смертность почти в 2 раза выше, чем среди имеющих нормальное АД. Количество случаев заболевания увеличивается с возрастом и, согласно некоторым прогнозам, к 2025 г. количество больных АГ увеличится на 60% [1,2].

В течение последних лет ученые ведут дискуссию о роли неспецифического воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ. Постоянно растет интерес к системе цитокинов, которые определяют воспалительный процесс в развитии АГ, установлена роль некоторых медиаторов воспаления [3].

В исследовании Н.В. Рутковской и соавт. [4] продемонстрировано увеличение концентрации сывороточных провоспалительных маркеров в зависимости от стадии и степени повышения АД. По результатам исследования авторы делают вывод, что фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и С-реактивный белок (С-РБ) могут выступать в качестве маркеров поражения органов-мишеней. В работе В.П. Репиной и соавт. [13] выявлено, что повышенные концентрации катехоламинов ассоциируются с повышением содержания в крови таких провоспалительных цитокинов как ФНО- α .

Постоянно растет интерес к системе цитокинов, которые определяют воспалительный процесс, в констелляции с развитием АГ. Уровень С-РБ может отражать воспалительный процесс в интима сосудов и определять риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме С-реактивного белка, воспалительный процесс включает в себя сложное взаимодействие между клетками и провоспалительными цитокинами. Воспалительные цитокины связаны с патофизиологией гипертензии и поражением органов-мишеней. Этот процесс строго контролируется иммунной системой, и значимым звеном в ней является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). В ряде исследований показано, что ФНО- α может опосредовать, по крайней мере частично, повреждение сосудов при гипертензивной болезни (ГБ), однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли провоспалительного цитокина ФНО- α в развитии у пациентов гипертонического криза (ГК) [5].

Провоспалительным цитокином является интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), который считается фактором «раннего ответа», участвует в энергетическом гомеостазе и воспалении, связанным с механизмами метаболизма. Недавние наблюдения связали повышенные уровни СРБ как косвенного маркера активности ИЛ-1 β в контексте низкоградного воспаления при развитии ГБ [6].

ИЛ-10 осуществляет кардиопротективную функцию путем ингибирования взаимодействия нейтрофилов с эндотелием. В последнее время, учитывая связь между воспалением и фиброгенезом, этот цитокин в центре внимания потенциальных антифибротических методов лечения ввиду

его хорошо известной роли в качестве противовоспалительного медиатора [7].

Цель исследования - улучшить результаты лечения неосложненных гипертонических кризов на догоспитальном этапе путем изучения состояния системной гемодинамики, определения баланса вегетативной нервной системы, маркеров системного воспалительного ответа у больных артериальной гипертензией при неосложненных гипертонических кризах.

Материал и методы. Проведено в 2017-2019 гг. открытое, проспективное, сравнительное исследование 206 больных с документированной ГБ II стадии, из них 131 пациент обратился за экстренной медицинской помощью в Коммунальное учреждение «Территориальное медицинское объединение «Областной центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» Запорожского областного совета и 75 больных, которые имели стабильное течение заболевания и амбулаторно обследованы на базе КУ «Центр первичной медико-санитарной помощи № 10». Практически здоровый 31 реципиент обследован на базе КУ «Областной врачебно-физкультурный диспансер» Запорожского областного совета.

Методы обследования согласованы с локальным этическим комитетом (протокол №07 от 11.10.2018 года) и полностью отвечают требованиям морально-этических норм биоэтики в соответствии с правилами ICH/GCP, Хельсинкской декларации прав человека (1964 г.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), а также действующему законодательству Украины. Для участия в исследовании каждый пациент подписывал форму «Добровольного информированного согласия на участие в исследовании».

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола от 45 до 70 лет с выявленным ГК с давностью заболевания ГБ II стадии не менее 6 месяцев. Критерии исключения: атриовентрикулярная блокада II-III степени, постоянная форма фибрилляции предсердий; желудочковые нарушения сердечного ритма; врожденные или приобретенные гемодинамически значимые пороки сердца; онкологические заболевания; острые воспалительные или хронические воспалительные заболевания в стадии обострения; алкогольная зависимость; наркомания, наличие психических расстройств; отказ пациента от участия в исследовании. Всем пациентам выполняли анамнестическое, клиническое и инструментальное исследования согласно Приказу №384 Министерства здравоохранения Украины от 24.05.2012 г.

Больные обследованы физикально, использованы общеклинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики: ЭКГ в покое по 12 отведениям с определением показателей variability сердечного ритма (BCP), ЭхоКГ (в двухмерном В- и М-режимах). Выполнено биохимическое исследование крови с определением глюкозы, общего билирубина, содержания липидов. Исследованы факторы активации системного воспалительного ответа такими маркерами, как вчСРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа и стандарт-

ных наборов: «ВЧ СРБ-ИФА-Бест», «ИЛ-1β-ИФА-Бест», «ИЛ-10-ИФА-Бест» и «ФНО-α-ИФА-Бест» в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ SPSS (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016) и Apache OpenOffice (version 4.1, лицензии GNU GPL). Проводился анализ распределения по каждому изученному критерию. Полученные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона Me [25-75]. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [9].

Результаты и обсуждение. Проанализированы показатели системного воспалительного ответа среди обследованных лиц. Полученные результаты приведены в таблице 1.

В группе больных гипертонической болезнью с гипертоническим кризом отмечалось достоверное увеличение вчСРБ в 3,4 раза уровня 12,98 [9,45-18,61] мг/л против значения 3,84 [1,93-4,89] мг/л в группе стабильной ГБ, а в сравнении со значением 1,29 [0,87-1,48] мг/л в группе здоровых лиц увеличение было еще больше – в 9,9 раза ($p < 0,05$). Уровень 3,84 [1,93-4,89] мг/л в группе стабильной ГБ был в 2,9 раза выше против 1,29 [0,87-1,48] мг/л в группе здоровых лиц ($p < 0,05$).

Уровень ФНО-α в группе ГБ с ГК составил 5,02 [2,56-7,66] пг/мл и достоверно превышал как уровень 0,86 [0,57-1,26] пг/мл группы стабильной ГБ, так и значение 0,25 [0,06-0,55] пг/мл группы здоровых лиц ($p < 0,05$). Значения этого показателя увеличилось в 5,8 раза в группе ГБ с ГК в сравнении со стабильной ГБ ($p < 0,05$). Уровень ФНО-α в группе стабильной ГБ достоверно увеличилось в 3,4 раза против группы здоровых лиц ($p < 0,05$).

Отмечалось достоверное увеличение ИЛ-1β в группе больных гипертонической болезнью с кризами в 1,7 раза против уровня 4,58 [2,51-5,89] пг/мл группы стабильной ГБ и 5,9 раза против значения 1,35 [0,91-1,78] пг/мл группы здоровых лиц ($p < 0,05$). Значение 4,58 [2,51-5,89] пг/мл группы стабильной ГБ достоверно превышало в 3,4 раза уровень группы здоровых лиц ($p < 0,05$). Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не выявил достоверной разницы между группами обследованных лиц ($p > 0,05$).

Соотношение ИЛ-1β/ИЛ-10 было наибольшим в группе ГБ с ГК, и составило 1,76 [1,06 - 3,48] оно достоверно превышало, как значения в группе стабильной ГБ так и здоровых лиц - 1,17 [0,79-1,56] и 0,34 [0,32-0,40] соответственно ($p < 0,05$). Увеличение соотношения ИЛ-1β/ИЛ-10 в группе стабильной ГБ было достоверно в 3,4 раза против значения здоровых лиц, тогда как в группе ГБ с ГК уровень достоверно был выше в 1,5 раза против стабильной ГБ ($p < 0,05$).

Далее проанализированы показатели системного воспалительного ответа в зависимости от клинических характеристик пациентов с ГБ при гипертоническом кризе. Полученные данные представлены в таблице 2.

По возрасту пациенты были разделены на две подгруппы: 60 лет и >60 лет, с ИМТ 26,67 кг/м² и >26,67 кг/м² и с учетом повышения АД II и III степени. Статистически достоверного различия между подгруппами в зависимости от возраста по таким маркерам системного воспалительного ответа, как вчСРБ, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-10 и соотношение ИЛ-1β/ИЛ-10, ($p > 0,05$) не выявлено. Не выявлено также особенностей по указанным показателям между подгруппами в зависимости от ИМТ, ($p > 0,05$).

Уровень вчСРБ был достоверно больше при III степени АД на 24,4% против значения 14,84 [10,53-18,83] мг/л в подгруппе II степени АД ($p < 0,05$). Также уровень 6,63 [3,85-8,10] пг/мл ФНО-α в подгруппе III степени АД был достоверно больше в 2 раза - 3,30 [2,25-5,71] пг/мл показателя подгруппы II степени АД ($p < 0,05$). Определялось достоверное увеличение ИЛ-1β в 1,6 раза в подгруппе III степени АД против значения 5,88 [3,68-9,51] пг/мл в подгруппе II степени ($p < 0,05$), тогда как уровень 3,37 [2,79-4,48] пг/мл ИЛ-10 при III степени АД был достоверно ниже на 25,4% в сравнении с подгруппой II степени АД ($p < 0,05$). Соотношение ИЛ-1β/ИЛ-10 было достоверно выше в подгруппе III степени АД в сравнении со II степенью АД - 2,44 [1,59-4,47] против 1,28 [0,88-2,29] соответственно, ($p < 0,05$). Маркеры воспаления и повышение СД АД связаны друг с другом, что указывает на активацию иммунной системы, которая реагирует на повышенное АД. По полученным результатам определена зависимость выраженности системного воспалительного ответа по повышению маркеров от гемодинамического стресса, который развивается при гипертоническом кризе.

Таблица 1. Показатели системного воспалительного ответа у обследованных лиц (Me [25-75], n=237)

Показатель, единица измерения	Больные ГБ с ГК (n=131)	Стабильная ГБ (n=75)	Здоровые лица (n=31)	p-уровень
	1	2	3	
вчСРБ, мг/л	12,98 [9,45-18,61]	3,84 [1,93-4,89]	1,29 [0,87-1,48]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{1-3} < 0,001$
ФНО-α, пг/мл	5,02 [2,56-7,66]	0,86 [0,57-1,26]	0,25 [0,06-0,55]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ИЛ-1β, пг/мл	7,92 [4,54-11,18]	4,58 [2,51-5,89]	1,35 [0,91-1,78]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ИЛ-10, пг/мл	3,93 [2,97-4,92]	3,92 [2,67-4,65]	3,70 [2,64-4,60]	$p = 0,39$
ИЛ-1β/ИЛ-10	1,76 [1,06 - 3,48]	1,17 [0,79-1,56]	0,34 [0,32-0,40]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$

Определение взаимосвязей между показателями системной гемодинамики и системного воспалительного ответа осуществлялось с помощью корреляционного анализа. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Выявлена достоверно прямая связь между показателем СД АД и уровнем вчСРБ ($R=+0,31$, $p=0,001$), между СД АД и уровнем ФНО- α ($R=+0,46$, $p=0,001$), между СД АД и ИЛ-1 β ($R=+0,46$, $p=0,001$), между СД АД и соотношением ИЛ-1 β /ИЛ-10 ($R=+0,49$, $p=0,001$). Обнаруженные обратные взаимосвязи между следующими показателями: СД АД и уровнем ИЛ-10 ($R=-0,38$, $p=0,001$), МОК и ИЛ-10 ($R=-0,25$, $p=0,005$), СИ и ИЛ-10 ($R=-0,24$, $p=0,001$). Все остальные анализируемые показатели не имели корреляционных взаимосвязей, или не достигали статистически значимого уровня ($p>0,05$).

Таким образом, у больных ГБ при возникновении ГК определяется повышение маркеров системного воспалительного ответа. Уровень вчСРБ был выше в 3,4 раза, ФНО- α

в 5,8 раза, ИЛ-1 β в 1,7 раза, соотношение ИЛ-1 β / ИЛ-10 в 1,5 раза значения данных показателей в группе больных ГБ без кризиса. Уровень вчСРБ был достоверно больше при III степени АД на 24,4%, ФНО- α был выше в 2 раза, ИЛ-1 β в 1,6 раза, а уровень ИЛ-10 ниже на 25,4% в сравнении с подгруппой II степени АД.

Выявлены достоверные значимые взаимосвязи между соотношением ИЛ-1 β /ИЛ-10 ($R=+0,49$, $p=0,001$), между СД АД и уровнем ФНО- α ($R=+0,46$, $p=0,001$) между СД АД и ИЛ-1 β ($R=+0,46$, $p=0,001$), а также обратные СД АД и уровнем ИЛ-10 ($R=-0,38$, $p=0,001$), МОК и ИЛ-10 ($R=-0,25$, $p=0,005$). Маркеры воспаления и повышения СД АД связаны друг с другом, что указывает на активацию иммунной системы, которая реагирует на повышенное АД. По полученным результатам определена зависимость выраженности системного воспалительного ответа от повышения маркеров, гемодинамического стресса, который развивается при гипертоническом кризе.

Таблица 2. Показатели системного воспалительного ответа у обследованных лиц в зависимости от клинических характеристик пациентов (Ме [25-75], n=131)

Показатель, единица измерения	Возраст, лет		ИМТ, кг/м ²		Повышение АД	
	≤60 (n=67)	>60 (n=64)	≤26,67 (n=66)	>26,67 (n=65)	II степень (n=65)	III степень (n=66)
вчСРБ, мг/л	12,75 [9,18-17,39]	14,65 [9,59-19,31]	12,89 [8,95-17,63]	13,06 [10,12-19,08]	11,93 [8,06-18,16]	14,84 [10,53-18,83]
p-уровень	p=0,35		p=0,37		p=0,04	
ФНО- α , пг/мл	4,55 [2,41-7,92]	5,08 [2,59-7,63]	5,30 [2,65-8,10]	4,26 [2,31-6,98]	3,30 [2,25-5,71]	6,63 [3,85-8,10]
p-уровень	p=1,0		p=0,13		p<0,001	
ИЛ-1 β , пг/мл	8,19 [4,76-11,24]	7,40 [4,27-11,01]	8,81 [4,86-11,24]	7,07 [4,12-10,80]	5,88 [3,68-9,51]	9,46 [7,01-13,22]
p-уровень	p=0,97		p=0,20		p<0,001	
ИЛ-10, пг/мл	4,23 [3,05-4,96]	3,64 [2,83-4,87]	4,12 [2,97-4,83]	3,84 [3,02-4,96]	4,52 [3,42-5,25]	3,37 [2,79-4,48]
p-уровень	p=0,72		p=0,93		p=0,006	
ИЛ-1 β /ИЛ-10	1,65 [1,11-3,21]	1,91 [0,98-3,70]	2,08 [1,11-3,48]	1,63 [0,96-3,06]	1,28 [0,88-2,29]	2,44 [1,59-4,47]
p-уровень	p=0,99		p=0,34		p<0,001	

Таблица 3. Корреляция между показателями системной гемодинамики и системного воспалительного ответа

Показатель, единица измерения	СД АД, мм рт. ст.	СО, мл	МОК, л	СИ, л×мин ⁻¹ ×м ⁻¹	ОПОС, дин×с ⁻¹ ×см ⁻⁵
вчСРБ, мг/л	R = +0,31	R = -0,04	R = +0,16	R = +0,19	R = -0,05
p-уровень	p=0,001	p=0,63	p=0,06	p=0,03	p=0,55
ФНО- α , пг/мл	R = +0,46	R = -0,04	R = +0,13	R = +0,11	R = +0,03
p-уровень	p=0,001	p=0,66	p=0,14	p=0,20	p=0,70
ИЛ-1 β , пг/мл	R = +0,46	R = +0,03	R = +0,13	R = +0,14	R = +0,03
p-уровень	p=0,001	p=0,77	p=0,15	p=0,10	p=0,74
ИЛ-10, пг/мл	R = -0,38	R = -0,07	R = -0,25	R = -0,24	r = +0,11
p-уровень	p=0,001	p=0,45	p=0,005	p=0,001	p=0,17
ИЛ-1 β /ИЛ-10	R = +0,49	R = +0,03	R = +0,18	R = +0,18	R = -0,02
p-уровень	p=0,001	p=0,71	p=0,04	p=0,04	p=0,86

СД АД - среднее динамическое АД; СО - систолический объем; МОК - минутный объем крови, СИ - систолический индекс, ОПОС – общее периферическое сопротивление сосудов

Полученные в результате проведенного исследования данные можно сравнить с результатами проведенных ранее исследований. В работе Н.В. Рутковской и соавт. [4] продемонстрировано увеличение концентрации сывороточных провоспалительных маркеров в зависимости от стадии и степени повышения АД. Участие ФНО- α в генезе артериальной гипертензии продемонстрирована на животной модели в исследовании T.J. Guzik et al. [14]. У этих животных ингибирование ФНО- α предотвращало повышение продукции сосудистого супероксида и гипертензии, опосредованной ангиотензином II. Иммуновоспалительные нарушения при АГ взаимосвязаны с гемодинамическими сдвигами и поражением органов-мишеней. В ряде работ высказывают суждения о том, что повышенный уровень АД является элементом воспалительного процесса [10,11,12].

После купирования ГК для оценки эффективности лечения больных АГ необходимо наблюдение семейного врача. После определения сердечно-сосудистого риска у пациентов низкого и умеренного кардиоваскулярного риска целесообразно определять маркеры системного воспалительного ответа. Если больной имел высокий провоспалительный статус, то пациента следует рассматривать как с неблагоприятным течением артериальной гипертензии с высокой вероятностью возникновения повторных гипертонических кризов и осложнений.

В патогенезе ГБ изменения со стороны иммунной системы могут иметь существенное значение. Оценка маркеров системного воспалительного ответа, может быть полезным компонентом стратификации риска кардиоваскулярных осложнений, что требует дальнейшего статистического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лутай М.І. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні. Результати багатоцентрового дослідження ТРИУМФ. Український кардіологічний журнал. 2016;(4):17-28.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Асоціація кардіологів України. Київ: 2012. 139с.
3. Кожанова Т.А. Особенности цитокинового профиля у больных артериальной гипертензией с проявлениями ремоделирования сердца. Таврический медико-биологический вестник. 2010;1(49):102-105.
4. Рутковская Н.В., Веремеев АВ., Смакотина СА., Барбараш ОЛ., Роль иммунного воспаления в развитии гипертонической болезни. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. Материалы IV Всерос. науч.-практ. конф. 2008; с.25-26.
5. Duerrschmid C., Trial J., Wang Y., Entman ML., Haudek SB. Tumor necrosis factor: A mechanistic link between angiotensin-II-induced cardiac inflammation and fibrosis. Circulation: Heart Failure. 2015;8(2):352-361.
6. Erion J.R., Wosiski-Kuhn M., Dey A., Hao S., Davis C.L., Pollock N.K., et al. Obesity elicits interleukin-1 mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. Journal of Neuroscience. 2014;34(7):2618-2631.
7. Lima V.V., Zemse S.M., Chiao C.W., Bomfim G.F., Tostes R.C., Webb R.C., et al. Interleukin-10 limits increased blood pressure and vascular RhoA/Rho-kinase signaling in angiotensin II-infused mice. Life sciences. 2016;145:137-143.
8. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна

настанова, заснована на доказах. Асоціація кардіологів України. 2012;1:96-152.

9. Bland J.M., Butland B.K., Peacock J.L. Statistics Guide for Research Grant Applicants. St. George's Hospital Medical School, London. 2012.
10. Василец Л.М., Григориади Н.Е., Гордийчук Р.Н., Карпунина Н., Кривая А., Щербенев В. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертензией. Современные проблемы науки и образования. 2012;(6):211-211.
11. Пёхова К.А., Михин В.П., Гаврилюк Е.В., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести. Вестник новых медицинских технологий. 2012;19(1):172-173.
12. Caillon A., Schiffrin E.L. Role of inflammation and immunity in hypertension: recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence. Current hypertension reports. 2016;18(3):21.
13. Репина В.П., Ставинская О.А., Полетаева А.В., Добродеева Л.К. Роль катехоламинов в развитии воспаления. Вестник поморского университета. 2008;(2):30-34.
14. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. Journal of Experimental Medicine. 2007;204(10):2449-2460.

SUMMARY

INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AMONG PATIENTS WITH URGENCY HYPERTENSIVE CRISES

Goldovsky B., Leliuk D., Otarashvili K.

State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine»

The aim of the study is to improve the results of uncomplicated hypertensive crises treatment at the prehospital stage by studying the state of systemic hemodynamics, determining the balance of the autonomic nervous system, and markers relating to the systemic inflammatory response in patients with hypertension in uncomplicated hypertensive crises.

In 2017-2019, an open, prospective and comparative study was conducted and consisted of 206 patients with documented stage II HT, of which 131 patients applied for E.M.S. in the "Municipal Institution Zaporizhzhya Station of Emergency (Ambulance) Medical Assistance of " of the Zaporizhzhia regional Council and 75 people who had a stable course of the disease and were examined on an outpatiently on the basis of the "Primary health care Center No. 10". Almost healthy 31 people were examined on the basis of the MI "Regional medical exercises dispensary" of the Zaporizhzhia regional Council.

The indicators of systemic inflammatory response among the examined individuals in the study were analyzed. An increase in the concentration of serum proinflammatory markers was demonstrated depending on the stage and degree of BP increase.

Increased concentrations of catecholamines are associated with increased blood levels of proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α . The level of CRP may reflect the inflammatory process in the intima of blood vessels. Interleukin-1 β (IL-1 β), which is considered an "early response" factor, has been proven to be involved in energy homeostasis and inflammation.

Keywords: arterial hypertension, pro-inflammatory markers, inflammatory process, hypertensive crisis.

РЕЗЮМЕ

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗАХ

Голдовский Б.М., Лелюк Д. В., Огарашвили К.Н.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»

Цель исследования - улучшить результаты лечения неосложненных гипертонических кризов на догоспитальном этапе путем изучения состояния системной гемодинамики, определения баланса вегетативной нервной системы, маркеров системного воспалительного ответа у больных артериальной гипертензией при неосложненных гипертонических кризах.

В 2017-2019 гг. проведено открытое, проспективное, сравнительное исследование 206 больных с документированной гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, из них 131 пациент обратился за экстренной медицинской помощью в «Территориальное медицинское объединение «Областной центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» Запорожского областного совета, 75 лиц со стабильным течением заболевания амбулаторно обследованы на базе КУ «Центр первичной медико-санитарной помощи №10». Практически здоровый 31 участник исследования обследован на базе КУ «Областной врачебно-физкультурный диспансер» Запорожского областного совета.

Проанализированы показатели системного воспалительного ответа среди обследованных лиц. В исследовании продемонстрировано увеличение концентрации сывороточных провоспалительных маркеров в зависимости от стадии и степени повышения АД.

Повышенные концентрации катехоламинов ассоциируются с повышением содержания в крови таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа, уровень С-реактивного белка может отражать воспалительный процесс в интима сосудов. Показано, что интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), который считается фактором «раннего ответа», участвует в энергетическом гомеостазе и воспалении.

На основании проведенных исследований следует заключить, что в патогенезе ГБ изменения со стороны иммунной системы имеют существенное значение, возникновение системного воспалительного ответа может провоцировать развитие осложнений при гипертонических кризах у больных ГБ. Поэтому оценка маркеров системного воспалительного ответа, может быть полезным компонентом стратификации риска кардиоваскулярных осложнений, что требует дальнейшего статистического анализа.

რეზიუმე

სისტემური ანთებითი პასუხის მაჩვენებელი გაურთულებელი ჰიპერტონული კრიზების დროს

ბ.გოლდოვსკი, დ.ლელიუკი, კ.ოგარაშვილი

სახელმწიფო დაწესებულება "ჯანდაცვის სამინისტროს ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია", უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენს გაურთულებელი ჰიპერტონული კრიზების მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება პრეპოსპიტალურ ეტაპზე სისტემური კემოდინამიკის მდგომარეობის შესწავლის, ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ბალანსის და სისტემური ანთებითი პასუხის მარკერების განსაზღვრის მეშვეობით ავადმყოფებში არტერიული ჰიპერტენზიით, გაურთულებული ჰიპერტონული კრიზის პირობებში. 2017-2019 წწ. ჩატარდა ღია, პროსპექტიული შედარებითი კვლევა. კვლევაში მონაწილეობდა 206 ავადმყოფი დადასტურებული II სტადიის ჰიპერტონული დაავადებით (ჰდ), მათ შორის 131 პაციენტმა სასწრაფო სამედიცინო დახმარება მიიღო კომუნალურ დაწესებულებაში "გადაუდებელი მედიცინისა და კატასტროფის მედიცინის რეგიონალური ცენტრი", 75 პაციენტი დაავადების სტაბილური მიმდინარეობით ამბოლტორულად გამოკვლეული იყო კომუნალურ დაწესებულების "პირველადი სამედიცინო-სანიტარული №10 ცენტრის" ბაზაზე. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა პრაქტიკულად ჯანმრთელმა 31 პირმა, რომლებიც გამოკვლეული იყო კომუნალური დაწესებულების "საოლქო სამკურნალო ფიზკულტურის დისპანსერის" ბაზაზე. გაანალიზდა გამოსაკვლევი პირების სისტემური ანთებითი პასუხების მაჩვენებლები. გამოვლინდა შრატისმიერი ანთებითი მარკერების კონცენტრაციის ზრდა არტერიული წნევის სტადიისა და კატეგორიისგან დამოკიდებულებით.

კატეხოლამინების მომატებული კონცენტრაცია ასოცირდება სისხლში ციტოკინების - ინტერლეიკინ (IL)-6 და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- α შემცველობის ზრდასთან, ხოლო C-რეაქტიული ცილის დონე მიუთითებს სისხლძარღვების ინტიმაში ანთებით პროცესზე. ნაჩვენებია, რომ IL-1 β , რომელიც ითვლება "ადრეული პასუხის" ფაქტორად, მონაწილეობს ენერგეტიკულ პომპოსტაზში და ანთებით პროცესში.

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორები დაასკვნან, რომ ჰიპერტონული დაავადების პათოგენეზში ცვლილებებს იმუნური სისტემის მხრიდან მიეკუთვნება განსაკუთრებული მნიშვნელობა - სისტემურმა ანთებითმა პასუხმა შესაძლებელია გომოიწვიოს გართულებების განვითარება ჰიპერტონული კრიზების ფონზე, ამიტომ სისტემური ანთებითი პასუხის მარკერების შეფასება შესაძლებელია იყოს კარდიო-ვასკულური გართულებების რისკის შეფასების ერთ-ერთი კომპონენტი.

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАБЕТАССОЦИИРОВАННЫХ ОСТЕОАРТРИТОВ

¹Орленко В.Л., ¹Тронько Н.Д., ¹Болгарская С.В., ²Елизарова Е.Т.

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМНУ»;

²ГУ «Институт общественного здоровья им. А.М. Марзеева НАМНУ», Киев, Украина

Сахарный диабет (СД) по сей день остается одной из значимых медико-социальных проблем в связи с прогрессирующим ростом заболеваемости и инвалидизации больных трудоспособного возраста. Одним из тяжелых, но малоизученных осложнений СД является поражение костно-суставной системы. Диабетические артропатии - это воспалительные и/или дегенеративно-дистрофические изменения структурных элементов суставов на фоне основного заболевания, сначала приводят к ограничению подвижности, а впоследствии - к развитию контрактур. По данным различных авторов [14,15], поражения суставов у больных СД обнаруживают довольно часто, но известны лишь фрагментарные исследования по вопросам развития, клиники и диагностики диабетических артропатией. Особенно много вопросов касается патогенеза этого осложнения, так как развитие диабетических артропатий является сложным и многогранным процессом [5]. Исследования последних лет убедительно показали влияние метаболических факторов, различных гормонов (инсулин, лептин, остеокальцин, адипонектин, остеопротегерин) на развитие суставных поражений у больных СД. Высокая коморбидность обоих заболеваний доказана во многочисленных рандомизированных исследованиях последних лет [6,16]. Среди гормонов, которые непосредственно влияют на структуру сустава у больных СД выделяют инсулин и лептин. Лептин влияет на хондроциты, которые под его действием синтезируют провоспалительные медиаторы, связанные с воспалением, последние, в свою очередь, активируют металлопротеазы, в том числе коллагеназы, что приводит к нарушению структурных элементов сустава. Доказано, что прямое влияние лептина на хондроциты реализуется синергически вместе с ИФН- γ и ИЛ-1 β путем активации синтеза оксида азота который индуцирует широкий спектр провоспалительных цитокинов, является провоспалительным медиатором в хрящах суставов и способствует активации металлопротеиназ и апоптоза хондроцитов [25]. Указывается, что способность повышать продукцию провоспалительных цитокинов лептин реализуется активизацией NF-kB [10,11]. Эти данные подтверждают мнение, что лептин выступает в роли провоспалительного цитокина с прямым воздействием на иммунновоспалительные реакции, и свидетельствуют, что он может быть связующим звеном между ожирением и воспалением, которое связано с изменениями хрящевого гомеостаза. При чрезмерной продукции лептина замедляется синтез продуктов хрящевого матрикса и развивается деструкция хряща [20]. Суставной хрящ состоит из матрикса, основой которого являются протеогликаны, коллаген и хондроциты. Концентрация протеогликанов в хряще способствует распределению нагрузки на хрящ и обеспечивает восстановление структурных взаимоотношений в хрящевой ткани после прекращения нагрузки [3,9]. Единым энергетическим субстратом для хондроцитов при исключительно анаэробном характере метаболизма является глюкоза. Недостаточное поступление глюкозы в хондроциты приводит к снижению интенсивности синтетических процессов и первичной дегенерации хрящевой ткани [13].

Патогенез остеоартрита (ОА) на фоне СД является сложным и многогранным [8]. Однако сегодня большинство экспертов поддерживают точку зрения, что дегенерация суставного хряща, перестройка субхондральной кости и воспаление являются ключевыми патогенетическими механизмами при ОА. При этом у конкретного больного могут преобладать те или иные патогенетические факторы, обуславливая особенности клинических проявлений заболевания (фенотип) [7].

Дискуссионной проблемой на сегодняшний день является определение роли суставного хряща и субхондральной кости в патогенезе поражений суставов у больных СД [12]. Вместе с тем, появляется все больше доказательств, что инициатором и ключевым фигурантом прогрессирования остеоартроза служит субхондральная кость (СХК). Исследования последних лет доказывают потенциальную возможность использования активных метаболитов СХК в диагностике ранних стадий ОА. Интересно, что в некоторых исследованиях на основании анализа уровней маркеров метаболизма СХК была продемонстрирована связь между костной резорбцией и дегенерацией суставного хряща [22]. Важным представляется и то обстоятельство, что при ОА уровень некоторых маркеров костной резорбции увеличивается задолго до изменения концентрации маркеров дегенерации хряща и может рассматриваться как предиктор прогрессирования заболевания. Продемонстрировано, что показатели дегенерации суставного хряща менее чувствительны на ранних стадиях ОА, а назначение антирезорбтивных препаратов значительно влияет на уровни хрящевых маркеров [16]. В субхондральной кости при ОА выделяют два типа клеток: остеобласты и остеобластоподобные клетки. Второй тип клеток, в отличие от нормальных остеобластов, не может формировать полноценный костный матрикс и способен вырабатывать большое количество остеокальцина и костного изофермента - щелочной фосфатазы [19]. Предполагается, что в основе формирования остеоподобного матрикса СХК лежит деминерализация коллагеновых фибрилл и активация матриксных металлопротеиназ. Эти процессы могут быть опосредованы влиянием остеобласт-стимулирующего фактора-1, который активно экспрессируется в зоне субхондрального склероза остеобластоподобными клетками и принимает участие в подавлении синтеза коллагена I, II и X типов. Формирование аномальной субпопуляции остеоцитов в СХК считается важным фактором развития ОА [17]. Процессы, происходящие при этом, приводят к активации специфических молекул, которые могут служить биологическими маркерами ремоделирования. Остеокальцин - маркер регенерации костной ткани, реализуемый в том числе в субхондральной кости. Также показано, что остеокальцин отражает биологические резервы остеобластов СХК и может быть использован для контроля эффективности фармакологического воздействия на костную и хрящевую ткань [19]. Повышенная экспрессия остеокальцина, щелочной фосфатазы и коллагена I типа ассоциирована с избыточным влиянием лептина на остеобласты при ОА. Ингибирование активности лептина приводило к сни-

жению уровней остеокальцина и других маркеров дифференциации остеобластов [23]. Эти данные свидетельствуют о существовании маркеров обратной связи взаимодействия СКХ с внешними факторами патогенеза ОА. Отличительной чертой ОА считаются большое количество остеокальцина и низкий уровень минерализации околоклеточного матрикса остеобластами (в отличие от нормальной субхондральной кости) [16]. Этот феномен объясняется, с одной стороны, увеличенной экспрессией фибриллярных белков, отличающихся низкой минерализационной активностью и, с другой стороны, остановкой дифференциации остеобласта до момента возможности минерализовать матрикс. Остеокальцин также представляет интерес с точки зрения понимания процессов, происходящих в СКХ на ранних стадиях ремоделирования, и может быть использован в качестве независимого маркера эффективности фармакологических влияний [1]. Низкая минеральная активность остеобластов и высокий уровень остеокальцина, вероятно, играют значимую роль в ремоделировании СКХ при ОА.

Поэтому изучение механизмов формирования пораженных суставов у больных СД является крайне значимым и актуальным.

Целью исследования явилось определить уровень некоторых гормонов и биохимических маркеров обмена соединительной ткани у больных диабетическими артропатиями и установить их возможное влияние на развитие патологии суставов у этой категории больных.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 77 пациентов (28 мужчин и 49 женщин). Больные разделены на две группы в зависимости от типа СД: СД 1 типа - 40 больных (17 мужчин и 23 женщины), СД 2 типа - 37 больных (11 мужчин и 26 женщин). В группе пациентов с СД 1 типа обнаружено равномерное распределение по полу ($t=1,36$; $p>0,1$), а в группе пациентов с СД 2 типа преобладают женщины ($t=3,8$; $p<0,001$). Среднее значение возраста пациентов и их индекса массы тела (ИМТ) ожидаемо значимо ниже, чем в группе пациентов с СД 2 типа ($p<0,001$). В данной выборке средний ИМТ выше в группе пациентов с СД 2 типа, чем в группе пациентов с СД 1 типа на 24,2% ($t=10,5$; $p=0,001$). По продолжительности СД группы статистически не отличались ($p>0,07$). Различий по полу по изученным показателям не обнаружено ($p>0,2$). Артропатия диагностирована у 59 (76,6%) больных, патологии суставов не выявлено у 18 (23,4%) пациентов. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом. Степень компенсации углеводного обмена обследованных пациентов оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), который определяли калориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой. Компенсацию СД регистрировали при уровне HbA1c до 7%. В комплекс исследований также входили традиционные клинические тесты (биохимический анализ крови, общий анализ крови, мочи, определение суточной протеинурии, К, кальция общий и ионизированный гликемический профиль). Функция почек оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD EPI. Наличие и степень выраженности диабетической артропатии оценивали по методике A. Rosenbloom. Содержание инсулина, лептина, остеокальцина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реагентов фирмы «Diacolone» (Франция) и планшетного иммуноферментного анализатора Stat fax 3200 (США). Наличие инсулинорезистентности устанавливали по уровню ИРИ более 20 МКЕД/мл. В сы-

воротке крови больных определяли следующие биохимические показатели: активность коллагеназы определяли методом S. Lindy, J. Halme; гликозаминогликаны (ГАГ) орциновым методом по С.А. Кляцкину и Р.И. Лифшицу; фракции гидроксипролина выделяли по S. Frey из сыворотки крови, а гидроксипролин в них определяли с применением реактивов фирмы Merck (Германия) [2,4,21].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов вариационной статистики стандартного пакета для статистических подсчетов Statistica 5.0 Microsoft Office Excel 2003. В работе приведены статистические показатели средних величин (обозначаемые M), а также среднее квадратическое отклонение (SD), стандартная ошибка средней величины (m). Для сравнения средних абсолютных величин в различных исследуемых группах применялся t-критерий Стьюдента. Разница в полученных результатах считалась статистически достоверной при величине показателя $\leq 0,05$. Для анализа данных использованы корреляционный, дисперсионный однофакторный, множественный регрессионный анализы, а также дискриминантная статистика.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с СД 1 типа артропатия обнаружена у 75,0±6,8% больных, в группе пациентов с СД 2 типа - у 73,4±7,3% ($t=0,35$; $p>0,1$). В таблице 1 представлено распределение пациентов по типу СД, полу и наличию артропатии. При проведении дисперсионного анализа (использовался классический t-test для несвязанных выборок) установлено, что у женщин с СД 2 типа шансы развития артропатии выше в 6,4 раза, чем у мужчин (OR = 6.39; ДИ=1.18-34.62, $p=0.032$). При СД 1 типа шансы на развитие артропатии у мужчин и женщин оказались равными (OR = 1.5; ДИ = 0.36-6.32, $p=0.581$).

При анализе средних показателей исследуемых гормонов у пациентов с патологией суставов и без установлено достоверное повышение инсулина и лептина при обоих типах заболевания. Средний уровень остеокальцина был достоверно выше только у пациентов с артропатией и СД 1 типа (таблица 2).

Для определения риска развития артропатии от уровня инсулина проведен логит-регрессионный анализ отдельно для пациентов с СД 1 и 2 типа. При расчете моделей использован квази-ньютонский метод анализа. Для группы пациентов с СД 1 типа шансы развития артропатии повышаются при повышении уровня инсулина (OR = 3,80; ДИ 1,38-10,45). Модель достоверна ($\chi^2=19,7$; $p<0,001$). Чувствительность модели составляет 80,0%, специфичность - 86,4%.

Полученная модель для группы пациентов с СД 2 типа также свидетельствует о риске развития артропатии при более высоких уровнях инсулина в 2,6 раза (OR=2,62; ДИ 1,05-6,53). Модель достоверна ($\chi^2=18,4$; $p<0,001$). Чувствительность модели составляет 87,5%, специфичность - 88,9%.

Установлены достоверные ($F=2,9$; $p=0,04$) различия среднего уровня инсулина в зависимости от стадии артропатии и типа сахарного диабета. Так, для группы пациентов с СД 1 типа достоверные различия обнаружены только для групп отсутствует/присутствует артропатия ($t=5,1$; $p<0,001$) с соответствующими уровнями 5,5±0,7 и 8,9±0,3 МКЕД/мл. Различия между значениями уровня инсулина при различных стадиях артропатии не выявлены ($F=0,14$; $p=0,87$).

В группе пациентов с СД 2 типа выявлено повышение уровня инсулина с прогрессированием стадии артропатии

Таблица 1. Распределение пациентов по типу СД, полу и наличию артропатии ($P \pm m$)

СД	Пол	Данные	Артропатия	
			отсутствует	присутствует
1 тип ($\chi^2=0.31$; $p=0.579$)	мужчины	Абс.	5	12
		%	29,4 \pm 11,0	70,6 \pm 11,0
	женщины	Абс.	5	18
		%	21,7 \pm 8,6	78,3 \pm 8,6
	Обе группы	Абс.	10	30
		%	25,0 \pm 6,8	75,0 \pm 6,8
2 тип ($\chi^2=5.25$; $p=0.022$)	мужчины	Абс.	5	6
		%	45,5 \pm 15,0	54,6 \pm 15,0
	женщины	Абс.	3	23
		%	11,5 \pm 6,3	88,5 \pm 6,3
	Обе группы	Абс.	8	29
		%	21,6 \pm 6,8	73,4 \pm 7,3
Обе группы ($\chi^2=0.12$; $p=0.726$)	мужчины	Абс.	10	18
		%	35,7 \pm 9,1	64,3 \pm 9,1
	женщины	Абс.	8	41
		%	16,3 \pm 5,3	83,7 \pm 5,3
	Обе группы	Абс.	18	59
		%	23,4 \pm 4,8	76,6 \pm 4,8

Таблица 2. Средний уровень гормонов у пациентов с сахарным диабетом при наличии/отсутствии артропатии

Гормон	СД 1 тип				СД 2 тип			
	Без артропатии	С артропатией	t	p	Без артропатии	С артропатией	t	p
Инсулин, МКЕД/мл	5,5 \pm 0,7	8,9 \pm 0,3	5,1	0,001	6,4 \pm 0,3	14,3 \pm 1,4	5,4	0,001
Лептин, нг/мл	18,2 \pm 4,4	32,3 \pm 3,8	2,4	0,02	18,4 \pm 6,2	39,8 \pm 3,9	2,6	0,014
Остеокальцин, нг/мл	11,7 \pm 1,8	25,5 \pm 3,2	3,8	0,001	19,4 \pm 1,3	19,4 \pm 1,4	0,01	0,998

($F=9,9$; $p<0,001$). У пациентов с наличием и отсутствием артропатии и СД 2 типа средние значения показателя «Инсулин» составляют соответственно 14,3 \pm 1,4 и 6,4 \pm 0,3 ($t=5,4$; $p<0,001$). Более детальный анализ изменений уровня инсулина по стадиям артропатии показал, что статистически достоверные различия выявлены между I и II стадиями, при II стадии артропатии средний уровень инсулина выше в 1,7 раза, чем при I ($t=2,9$; $p=0,015$) и между II и III стадиями, при III - в 1,6 раз выше, чем при II ($t=2,5$; $p=0,022$).

В 70,0% (СД 1 тип) и 72,4% (СД 2 тип) больных с артропатией выявлено наличие инсулинорезистентности. Обнаружена прямая корреляционная связь инсулинорезистентности и наличия артропатии, как при СД 1 типа ($r=0,46$; $p<0,001$), так и при СД 2 типа ($r=0,68$; $p<0,001$) (корреляция Спирмена). То есть, для пациентов с СД 1 типа, чем больше доза введенного экзогенного инсулина, тем выше шансы развития артропатии. Как известно, высокие дозы инсулина у пациентов с СД 1 типа сопряжены с наличием тяжелых осложнений основного заболевания [14]. Проведенные нами ранее исследования показывают, что патология суставов развивается чаще на фоне других поздних осложнений СД, таких как полинейропатия, нефропатия, ангиопатия нижних конечностей. А инсулинорезистентность у пациентов с СД 2 типа – один из определяющих факторов в патогенезе артро-

патий, так как четко показано, что в условиях повышенной выработки инсулина развивается неспецифическое воспаление с повышением различных цитокинов и медиаторов, способствующих активации металлопротеаз, приводящих к разрушению хряща [18].

Проведенный расчет с помощью логит-регрессионного анализа показал повышение риска развития артропатии при увеличении уровня лептина у пациентов с СД 1 типа ($OR=1,27$; ДИ 1,03-1,57). Модель достоверна ($\chi^2=16,6$; $p<0,001$), ее чувствительность составляет 71,4%, а специфичность 100,0%. Для группы пациентов с СД 2 типа также определен достоверный риск развития артропатии при повышении уровня лептина ($OR=1,17$; ДИ 1,02-1,35). Модель достоверна ($\chi^2=15,1$; $p<0,001$), специфичность ее составляет 61,5%, чувствительность - 94,6%.

Изучение различий средних значений лептина в зависимости от факторов «тип СД», «пол» и «стадия артропатии» с помощью дисперсионного анализа позволил определить достоверные различия по факторам «пол» ($F=3,3$; $p=0,02$) и «стадия артропатии» ($F=6,7$; $p=0,01$) по отдельности. Достоверного подтверждения влияния всех трех факторов не определено ($F=1,4$; $p=0,25$).

Анализ распределения средних значений лептина для пациентов из группы СД 1 типа установил различия только

при наличии/отсутствии артропатии ($t=2,4$; $p=0,02$), а средние значения лептина при различных стадиях артропатии статистически не отличались ($F=0,25$; $p=0,78$).

У пациентов с СД 2 типа наблюдается рост среднего значения лептина с увеличением стадии артропатии с достоверным различием между показателями пациентов с I и II стадией ($t=2,6$; $p=0,03$), с I и III стадией ($t=3,1$; $p=0,007$). Достоверных различий показателей у пациентов с отсутствием артропатии и I стадией ($t=0,35$; $p=0,73$), а также со II и III стадией ($t=0,62$; $p=0,54$) не выявлено.

Установлена прямая корреляционная связь между уровнями показателей лептина и инсулина в группе пациентов с СД 2 типа ($r=0,50$; $p=0,002$). В группе пациентов без артропатии коэффициент корреляции составляет 0,70 ($p=0,050$), а в группе с артропатией - 0,41 ($p=0,029$). Нормирование показателей на три группы (ниже нормы, выше нормы и норма) позволило провести корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена. Установлено, что при СД обоих типов наряду с повышением стадии артропатии наблюдается повышение уровня показателей «инсулин» и «лептин» ($p<0,01$).

Изучение риска развития артропатии в зависимости от уровня остеокальцина не подтвердило гипотезу о повышении шансов возникновения артропатии с повышением или снижением уровня остеокальцина. Шансы у пациентов равны независимо от типа диабета и уровня остеокальцина. Полученные модели не достоверны ($p>0,1$), имеют специфичность 0,0%, чувствительность 100,0%. Хотя при построении логит-модели для группы пациентов с СД 1 типа выявлена тенденция к повышению риска развития артропатии с повышением уровня остеокальцина.

С помощью дисперсионного анализа подтверждена зависимость уровня показателя остеокальцина при совместном действии факторов СД и артропатии ($F=4,3$; $p=0,008$) с мощностью исследования 0,85 при погрешности 1-го порядка 0,05. В целом уровень остеокальцина у больных СД 1 типа и с наличием артропатии выше на 53,9%, чем без артропатии ($t=4,1$; $p=0,0003$). У больных СД 2 типа таких различий не выявлено ($p>0,5$).

Более детальный анализ показал, что средний уровень остеокальцина у больных с I стадией артропатии достоверно выше, чем при отсутствии артропатии ($t=4,9$; $p=0,0004$), при артропатии II стадии ($t=2,2$; $p=0,042$). Уровни остеокальцина у больных со II и III стадией, а также с I и третьей стадией статистически не отличаются ($p>0,1$). Средний уровень остеокальцина у пациентов с СД 2 типа при II стадии артропатии достоверно выше, чем при I ($t=2,7$; $p=0,019$), другие показатели статистически не отличаются ($p>0,2$).

Остеокальцин – маркер регенерации костной ткани, реализуемый в том числе в субхондральной кости. Значительное

его увеличение отмечается у пациентов с СД 1 типа на начальной стадии артропатии, что, по всей вероятности, свидетельствует о компенсаторном увеличении маркера синтеза кости в ответ на начальные изменения в СХК, которые впоследствии приводят к прогрессированию остеоартрита.

Изучены показатели, отражающие синтетическую и катаболическую фазы метаболизма основных компонентов соединительной ткани — коллагена и гликозаминогликанов. У пациентов с СД и артропатией обнаружены достоверные изменения показателей коллагеназы и свободного гидрокси-пролина.

Экспериментальными исследованиями доказано, что свободная фракция гидроксипролина, которая образуется при распаде коллагена, не может быть повторно включена в метаболические процессы в отличие от других аминокислот (за исключением гидроксипролина), поэтому отклонение от нормальных величин концентрации свободной фракции гидроксипролина позволяет судить о катаболизме коллагена, т.е. свободный гидроксипролин является биохимическим маркером резорбции костной и хрящевой тканей, поскольку основным белком этих тканей является коллаген. Гидроксипролин - аминокислота, являющаяся специфическим маркером коллагеновых белков. Показано, что до 40% вновь синтезированного коллагена разрушается внутриклеточно, еще не будучи секретированным [19]. Особенностью обмена коллагена является то, что в биосинтез коллагена включается пролин, гидроксипролин, образование которого происходит внутри фибробласта. Поэтому появление гидроксипролина в сыворотке крови является результатом катаболических процессов в соединительной ткани и может отражать степень активности этого процесса. Ремоделирование, т.е. деградация или протеолиз, коллагеновых волокон внутриклеточного матрикса хрящевой и костной ткани производится посредством матриксных металлопротеиназ (ММП). Активность различных ММП (коллагеназ) имеет чрезвычайно широкий спектр биологических последствий, поскольку они деградируют большинство компонентов внеклеточной матрицы: интерстициальные коллагены и коллагены базальной мембраны, протеогликаны, декорин, фибромодулин, фибронектин. В геноме человека присутствуют не менее 200 ММП-подобных генов, включая собственно ММП (25 генов), мембранно-связанные ММП, ADAM протеиназы (дизинтегрин-металлопротеиназные домены), ADAMTS протеиназы (дизинтегрин-металлопротеиназные домены с тромбоспондиновым мотивом) и ряд других. Именно повышенная активность ММП лежит в основе патогенеза остеоартрита, что подтверждают и полученные нами данные [17,24].

Таблица 3. Биохимические показатели, отражающие метаболизм соединительной ткани в сыворотке крови пациентов с СД 1 типа

СД 1 тип	Артропатия								t	p
	отсутствует				присутствует					
Показатели	N	M	m	σ	N	M	m	σ		
Коллагеназа, мкмоль/л. час	16	3,94	0,12	0,48	24	4,94	0,21	1,01	-4,2	0,001
Гидроксипролин свободный, мкмоль/л	16	7,15	0,17	0,68	24	7,80	0,16	0,76	-2,8	0,008
Гидроксипролин белково-связанный, мкмоль/л	16	12,51	0,23	0,93	24	12,83	0,13	0,63	-1,2	0,242
ГАГ, г/л	16	0,056	0,003	0,011	24	0,061	0,003	0,013	-1,5	0,150
Гиалуронидаза, мкмоль/к	16	226,81	2,12	8,49	24	228,83	1,31	6,43	-0,8	0,426

Таблица 4. Биохимические показатели, отражающие метаболизм соединительной ткани в сыворотке крови пациентов с СД 2 типа

СД 2 тип	Артропатия								t	p
	отсутствует				присутствует					
Показатели	N	M	m	σ	N	X	m	σ		
Коллагеназа мкмоль/л.час	12	3,88	0,24	0,84	25	4,47	0,16	0,80	-2,1	0,046
Гидроксипролин свободный, мкмоль/л	12	7,04	0,27	0,94	25	7,83	0,17	0,85	-2,6	0,014
Гидроксипролин белковосвязанный, мкмоль/л	12	12,35	0,27	0,92	25	12,67	0,15	0,75	-1,1	0,269
ГАГ, г/л	12	0,055	0,003	0,009	25	0,057	0,003	0,01	-0,5	0,597
Гиалуронидаза мкмоль/к	12	223,83	2,75	9,54	25	225,96	1,36	6,82	-0,8	0,441

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи остеокальцина и метаболических показателей соединительной ткани

Метаболические ферменты	Общая группа	СД 1 тип	СД 2 тип	Мужчины	Женщины
Коллагеназа мкмоль/л.час	0,32	0,37	0,19	0,29	0,37
	p=0,006	p=0,023	p=0,275	p=0,148	p=0,012
Гидроксипролин свободный, мкмоль/л	-0,08	-0,15	0,04	0,22	-0,25
	p=0,494	p=0,358	p=0,814	p=0,267	p=0,078
Гидроксипролин белковосвязанный, мкмоль/л	0,03	0,08	-0,10	0,28	-0,18
	p=0,786	p=0,645	p=0,546	p=0,153	p=0,228
ГАГ, г/л	-0,10	-0,10	-0,20	-0,21	-0,03
	p=0,372	p=0,546	p=0,237	p=0,285	p=0,855
Гиалуронидаза, мкмоль/к	0,19	0,17	0,20	0,19	0,19
	p=0,095	p=0,286	p=0,235	p=0,341	p=0,186

Дисперсионный анализ показал различия средних показателей коллагеназы в зависимости от стадии артропатии ($F=6.7$; $p<0.001$). Различий среднего уровня показателя в зависимости от типа диабета не обнаружено ($p=0.23$). При диабете 1 типа, так и при диабете 2-го типа установлены различия среднего уровня коллагеназы при наличии/отсутствии артропатии. Так, при СД 1 типа и наличии артропатии уровень коллагеназы выше на 16,6% ($t=3,1$; $p=0,004$), чем при ее отсутствии. Аналогичное значение показателя при СД 2 типа - 17,1% ($t=2,6$; $p=0,025$). При СД 1 типа обнаружено линейное повышение среднего уровня показателя при прогрессировании артропатии ($R^2=0.95$) с достоверными различиями уровня коллагеназы при артропатиях I и III стадии ($t=2,8$; $p=0,016$). Других достоверных различий не выявлено.

Проведенный корреляционный анализ (таблица 5) позволил выявить прямую взаимосвязь уровня остеокальцина и коллагеназы в общей группе исследования ($r=0,32$; $p=0,006$), в группе пациентов с СД 1 типа ($r=0,37$; $p=0,023$) и в группе женщин ($r=0,37$; $p=0,012$).

Более детальный анализ показал, что прямая корреляционная связь показателей остеокальцина и коллагеназы определена только у женщин с СД 1 типа ($t=0,48$; $p=0,026$), корреляционные связи между показателями уровня других метаболических ферментов и кальция не выявлены.

Выводы.

1. Среди обследованных пациентов артропатия диагностирована у 75,0±6,8% больных СД 1 типа и у 73,4±7,3% больных СД 2 типа ($t=0.35$; $p>0,1$). Согласно данным иссле-

дования установлено, что развитие артропатии не зависит от типа сахарного диабета ($p>0,1$). При СД 1 типа шансы на развитие артропатии у мужчин и женщин оказались равными. У женщин с СД 2 типа шансы развития артропатии выше в 6,4 раза, чем у мужчин ($OR=6.39$; $ДИ=1.18-34.62$, $p<0,05$).

2. Шансы обнаружения артропатии повышаются при повышении уровня инсулина в 3,8 раза при СД 1 типа и в 2,6 раза при СД 2 типа ($p<0,001$). При наличии артропатии в группе пациентов с СД 1 типа уровень инсулина выше на 38,5%, чем при ее отсутствии ($p<0,001$). Соответствующий показатель в группе пациентов с СД 2 типа составляет 55,6% ($p<0,001$). Обнаружена прямая корреляционная связь между инсулинорезистентностью и наличием артропатии при СД 2 типа ($r=0,50$; $p<0,01$).

3. Шансы обнаружения артропатии повышаются при увеличении показателя уровня лептина в 1,3 раза при СД 1 типа и в 1,2 раза при СД 2 типа ($p<0,001$). У пациентов с СД 1 типа уровень лептина при артропатии выше на 43,8%, чем при ее отсутствии ($t=2,4$; $p<0,05$). Соответствующий показатель в группе пациентов с СД 2 типа составляет 53,7% ($p<0,05$).

4. У женщин с СД 2 типа средний уровень лептина достоверно выше в 1,8 раза, чем у мужчин ($t=2,4$; $p<0,05$).

5. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнями показателей лептина и инсулина в группе пациентов с СД 2 типа и артропатией ($r=0,41$; $p<0,01$). Установлено, что при СД обоих типов наряду с повышением стадии артропатии наблюдается превышение уровня показателей инсулина и лептина ($p<0.01$).

6. У больных СД 1 типа с артропатией уровень остеокальцина выше на 53,9%, чем у больных без артропатии ($t=4,1$; $p<0,001$).

7. У пациентов с артропатией при обоих типах СД повышены биохимические показатели, отражающие катаболические процессы в соединительной ткани - коллагеназа ($p=0,012$) и свободный гидроксипролин ($p=0,078$).

8. Определена прямая корреляционная связь между показателями остеокальцина и коллагеназы у женщин с СД 1 типа ($t=0,48$; $p<0,05$). При СД 1 типа и наличия артропатии уровень коллагеназы выше на 16,6% ($t=3,1$; $p<0,01$), чем при ее отсутствии. Аналогичное значение показателя при СД 2 типа - 17,1% ($t=2,6$; $p<0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе. // ТМЖ. 2017;1:37–41.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.; МЕДпресс-информ, 2004:911с.
3. Каратеев А.Е., Лила А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. // Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70-81. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>.
4. Кляцкин С.А. Определение гликозаминогликанов орциновым методом в крови больных. // Лаб. дело.1989;10:51-53.
5. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крилова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції. // Український медичний часопис.2012; 2 (88):113-119.
6. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. //Ann. Rheum. Dis. 2011;70(8):1354–1356.doi: 10.1136/ard.2010.146399.
7. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!). // Osteoarthritis Cartilage, 2013, Vol. 21, no. 1, pp. 16-21.
8. Courties A., Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? // Diabetes Res. Clin. Pract. 2016 Dec; 122: 198- 206. doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.021.
9. Fan Z., Chubinskaya S., Rueger D. C. Regulation of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic adult human articular chondrocytes by osteogenic protein-1.// Clin. Exp. Rheumatol. 2004;22(1):103–106.
10. Figenschau Y. Knutsen G., Shahazeydi S.? Johansen O, Sveinbjörnsson B. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001 Sep. 14;287(1):190-7 doi: 10.1006/bbrc.2001.5543
11. Hamrick M.W., Herberg S., Arounleut P. et al. The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice// Biochem Biophys Res Commun. - 2010.- Vol. 400, N 3.-P. 379–83. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.079
12. King K.B., Rosenthal A.K. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms// Osteoarthritis and Cartilage .2015; 2:841-850 doi: 10.1016/j.joca.2015.03.031
13. Laiguillon M-C., Courties A., Houard X. Auclair M., Sautet A., Fève B. et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabe-

tes mellitus-related osteoarthritis. //Osteoarthr.Cartil. 2015; 23: 1513–1522. doi: 10.1016/j.joca.2015.04.026

14. Larkin M.E., Barnie A., Braffett B.H., Cleary P., Diminick L, Harth J. et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. // Diabetes Care. 2014; 37(7):1863-1869. doi: 10.2337/dc13-2361

15. Louati K., Vidal C., Berenbaum F. et al. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. // R.M.D.- 2015.-1:e000077. doi:10.1136/rmdopen-2015- 000077

16. Rousseau J., Delmas P. Biological markers in osteoarthritis. //Nat Clin Pract Rheumatic. 2007; 3:346–56

17. Sabah Ali, Zainab A., Sahar H., Abdul-Kareem, Heba F. Hassan, Rasha M., Shaker Rasha A. Azeez Estimation of Serum Matrix Metalloproteinases-1 Levels in Iraqi Female Patients with Osteoarthritis. // Int. J. Med. Res. Health Sci. 2018;7(5): 18-22

18. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. // Curr. Opin. Rheumatol. 2017 Jan;29(1):79-85 doi.org/10.1097/BOR.0000000000000353.

19. Scully S. P., Lee J. W., Ghert P. M. A., Qi W. The role of the extracellular matrix in chondrocyte regulation. // Clin. Orthop. Relat. Res. 2001;391:72–89.

20. Simopoulou T., Malizos K. , Iliopoulos D., Stefanou N., Papatheodorou L., Ioannou M et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism.// Osteoarthritis Cartilage.2007;15(8):872–883. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.018

21. Stegemann H.J. A simple procedure for the determination of hydroxyproline in urine and bone. // Biochem. Med.1952;3(1):23-30.

22. TuM., YaoY., QiaoF., WangL. The pathogenic role of connective tissue growth factor in osteoarthritis. // Biosci Rep. 2019 Jul 31; 39(7): BSR20191374.

23. Upadhyay J., Farr O., Mantzoros C. The role of leptin in regulating bone metabolism.// Metabolism.2015;64 (1):105–113. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.021

24. Won Gyung Gho, Yuri Choi, Kwang-Ho Park, and Jong-Ki Huh. Expression of collagenases (matrix metalloproteinase-1, 8, 13) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 of retrodiscal tissue in temporomandibular joint disorder patients // J. Korean Assoc. Oral Maxillofac Surg 2018. Jun;44(3):120-126. English doi.org/10.5125/jkaoms.2018.44.3.120

25. Yan M., Zhang J., Yang H., Sun Ye. The role of leptin in osteoarthritis // Medicine (Baltimore).2018;9(14).e0257.doi: 10.1097/MD.0000000000001025.

SUMMARY

HORMONAL AND METABOLIC ASPECTS OF DIABETES-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS

¹Orlenko V., ¹Tronko M., ¹Bolgarskaya S., ²Yelizarova O.

¹SI" V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine»; ²SI «O.M. Marzelev Institute for Public Health NAMS of Ukraine»

Joint damage in patients with diabetes mellitus (DM) is a common complication and is associated with the induction of metabolic inflammation against the background of increased catabolic processes in various joint structures.

The aim of our work was to study the level of insulin, leptin,

osteocalcin, as well as biochemical markers of connective tissue metabolism in patients with diabetes-associated osteoarthritis.

We examined 77 patients who were divided into groups by type of diabetes, the presence and severity of diabetic arthropathy. The content of insulin and leptin, osteocalcin in the blood serum was determined by the enzyme immunoassay, the level of glycosaminoglycans, hydroxyproline, hyaluronidase, collagenase according to traditional biochemical methods.

Among the examined patients, diabetic arthropathy was diagnosed in more than 70%. Patients with diabetic arthropathy significantly increased levels of insulin (with type 1 diabetes by 38.5%, with type 2 diabetes by 55.6%) and leptin (with type 1 diabetes by 43.8%, with type 2 diabetes by 53.7%), the level of osteocalcin (only with type 1 diabetes by 53.9%) There is a direct correlation between the severity of joint damage and the level of insulin and leptin. The severity of arthropathy in patients with type 2 diabetes is directly correlated with indicators of insulin resistance. In patients with diabetes-associated osteoarthritis, indicators that characterize catabolic processes in the connective tissue (hydroxyproline free and collagenase ($p < 0.001$)) are increased.

The chances of detecting arthropathy with type 1 diabetes increase 3.8 times with an increase in insulin levels, with an increase in leptin 1.3 times, in patients with type 2 diabetes, 2.6 and 1.2 times, respectively. For this sample, it was found that the development of arthropathy does not depend on the type of diabetes. In women with type 2 diabetes, the chances of developing arthropathy are six times higher. 4 times than men. An increase in insulin and leptin levels can serve as a marker for the presence and progression of arthropathy in patients with diabetes. Patients with arthropathies have increased levels of hydroxyproline and collagenase, which reflects an increase in catabolic processes in the connective tissue, which may be one of the mechanisms for the development of joint structures in patients with diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic arthropathy, diabetes-associated osteoarthritis, chondrocytes, insulin, leptin, osteocalcin, collagenase.

РЕЗЮМЕ

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАБЕТАССОЦИИРОВАННЫХ ОСТЕОАРТРИТОВ

¹Орленко В.Л., ¹Тронько Н.Д., ¹Болгарская С.В.,
²Елизарова Е.Т.

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМНУ»; ²ГУ «Институт общественного здоровья им. А.М. Марзеева НАМНУ», Киев, Украина

Поражение суставов у больных сахарным диабетом (СД) является распространенным осложнением и связано с индукцией метаболического воспаления на фоне усиления кatabолических процессов в различных структурах сустава.

Целью исследования явилось определить уровень некоторых гормонов и биохимических маркеров обмена соединительной ткани у больных диабетическими артропатиями и установить их возможное влияние на развитие патологии суставов у этой категории больных.

Обследовано 77 пациентов, которые были разделены на группы по типу диабета, наличию и степени тяжести диабетической артропатии. Содержание инсулина и лептина, остеокальцина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, уровень гликозаминогликанов, гидро-

ксипролина, гиалуронидазы, коллагеназы - по традиционным биохимическим методикам.

Среди обследованных пациентов диабетическая артропатия диагностирована более чем у 70%. У пациентов с диабетической артропатией достоверно повышены уровни инсулина (при СД 1 типа на 38,5%, при СД 2 типа на 55,6%) и лептина (при СД 1 типа на 43,8%, при СД 2 типа на 53,7%), уровень остеокальцина только при СД 1 типа на 53,9%. Наблюдается прямая корреляционная связь между степенью тяжести поражения суставов и уровнем инсулина и лептина. Степень тяжести артропатии у пациентов с СД 2 типа прямо коррелирует с показателями инсулинорезистентности. У пациентов с диабетассоциированными остеоартритами повышены показатели, которые характеризуют кatabолические процессы в соединительной ткани (гидроксипролин свободный и коллагеназа, $p < 0,001$).

Шансы на обнаружение артропатии при СД 1 типа при повышении уровня инсулина увеличиваются в 3,8 раза, при повышении лептина - в 1,3 раза, у больных СД 2 типа - в 2,6 и в 1,2 раза, соответственно. Установлено, что развитие артропатии не зависит от типа СД. У женщин с СД 2 типа шансы развития артропатии в 6,4 раза выше, чем у мужчин. Таким образом, повышение уровня инсулина и лептина является маркером наличия и прогрессирования артропатии у больных сахарным диабетом. У пациентов с артропатиями повышены уровни гидроксипролина и коллагеназы, что отражает усиление кatabолических процессов в соединительной ткани и вероятно, является одним из механизмов развития поражений структур сустава у больных сахарным диабетом.

რეზიუმე

დიაბეტ-ასოცირებული ოსტეოართრიტების პორმონულ-მეტაბოლური ასპექტები

¹ვ.ორლენკო, ¹ნ.ტრონკო, ¹ს.ბოლგარსკაია, ²ე.ელიზაროვა

¹ვ. კომისარენკოს სახ. ენდოკრინოლოგიისა და ნივთიერებათა ცვლის ინსტიტუტი; ²ა. მარზეევის სახ. საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა შორის სახსრების დაზიანება გავრცელებული გართულებაა და დაკავშირებულია მეტაბოლური ანთების ინდუქციასთან კატაბოლური პროცესების გაძლიერების ფონზე სახსრის სხვადასხვა სტრუქტურაში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინსულინის, ლეპტინის, ოსტეოკალცინის, ასევე, შემაერთებული ქსოვილის ბიოქიმიური მარკერების დონის განსაზღვრა პაციენტებში დიაბეტ-ასოცირებული ოსტეოართრიტით.

გამოკვლეულია 77 პაციენტი, ჯგუფებად დაყოფილნი დიაბეტის ტიპის, დიაბეტური ოსტეოპათიის არსებობის და სიმძიმის ხარისხის მიხედვით. ინსულინის, ლეპტინის და ოსტეოკალცინის შემცველობა სისხლის შრატში განისაზღვრა იმუნოფერმენტული მეთოდით, გლიკოზამინოგლიკანების, ჰიდროქსიპროლინის, ჰიალურონიდაზის და კოლაგენაზის კი – ტრადიციული ბიოქიმიური მარკერებით.

გამოკვლეულთა შორის დიაბეტური ართროპათია დაუდგინდა პაციენტთა 70%-ზე მეტს.

პაციენტებში დიაბეტური ართროპათიით სარწმუნო-

ნოდ მომატებულია ინსულინის (შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის შემთხვევაში – 38.5%-ით, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის შემთხვევაში – 55.6%-ით), ლეპტინის (შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის შემთხვევაში – 43.8%-ით, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის შემთხვევაში – 53.7%-ით), ოსტეოკალციტონინის (მხოლოდ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის შემთხვევაში – 53.9%-ით) დონე. იკვეთება პირდაპირი კორელაციური კავშირი სახსრების დაზიანების სიმძიმესა და ინსულინისა და ლეპტინის დონეებს შორის.

პაციენტებში დიაბეტური ართროპათიით სარწმუნოდ მომატებულია ინსულინის და ლეპტინის დონე. ართროპათიის სიმძიმის ხარისხი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს პირდაპირ კორელირებს ინსულირეზისტენტობის მაჩვენებლებთან. პაციენტებში დიაბეტ-ასოცირებული ოსტეოართრიტებით მომატებულია კატაბოლიზმის მახასიათებლის მაჩვენებლები შემაერთებულ ქსოვილში (თავისუფალი ჰიდროქსიპროლინი და კოლაგენაზა, $p < 0,001$).

ართროპათიის აღმოჩენის შესაძლებლობა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის დროს ინსულინის დონის ზრდის შემთხვევაში იმატებს 3.8-ჯერ, ლეპტინის ზრდისას – 1.3-ჯერ, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის შემთხვევაში, შესაბამისად – 2.6-ჯერ და 1.2-ჯერ. დადგენილია, რომ ართროპათიის განვითარება არ არის დამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტის ტიპზე. ქალებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ართროპათიის განვითარების საფრთხე 6.4-ჯერ მეტია, ვიდრე მამაკაცებში.

ამრიგად, შესაძლოა, ინსულინისა და ლეპტინის დონის მატება ჩაითვალოს ართროპათიის არსებობის და პროგრესირების მარკერად შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში. ართროპათიის მქონე პაციენტებში მომატებულია ჰიდროქსიპროლინის და კოლაგენაზას დონე, რაც ასახავს კატაბოლური პროცესების გაძლიერებას შემაერთებულ ქსოვილში და შეიძლება წარმოადგენდეს სახსრის სტრუქტურების დაზიანების განვითარების ერთ-ერთ მექანიზმს შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში.

COVID-19 IN DIABETES PATIENTS IN UKRAINE: LESSONS FOR DOCTORS AND PATIENTS

Mankovsky B., Halushko O.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

World Health Organization recognized coronavirus disease 2019 (COVID-19) as a pandemic on 11 March 2020 [1]. As of 22 April 2020, 2,566,861 cases of COVID-19 have been reported worldwide, resulting in 177,802 deaths [2].

The first case of COVID-19 in Ukraine was diagnosed on 3 March 2020 in Chernivtsi and the first lethal case was reported on 13 March 2020. As of 22 April 2020 6,592 cases of COVID-19 have been reported in Ukraine, among these cases 174 caused death (2.64% lethality), 143 patients (3.8% of cases) have recovered [2].

Age distribution of COVID-19 patients in Ukraine is in Fig. 1.

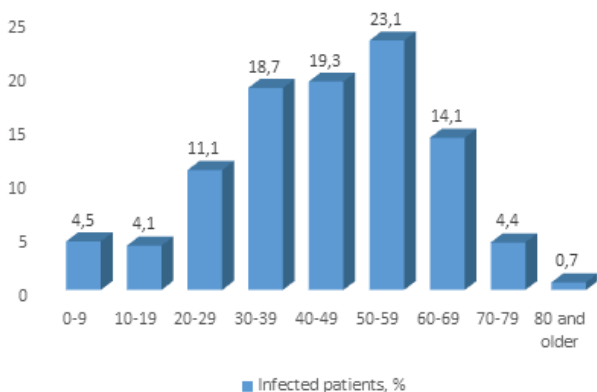


Fig. 1. Age distribution of COVID-19 patients in Ukraine (as of 3 April 2020) [2]

The feature of COVID-19 pandemics in Ukraine is that the age of patients is lower (50-59 years old, 40-49 years old and 30-

39 years old) than in China and other European countries (Fig. 1). Another feature of COVID-19 epidemiology in Ukraine is that virus cause disease in women (56.0%) more often than in men (44.0%). But there are more male patients in other countries [2]. Although there are more male deaths (51.7%) than female (48.3%) in Ukraine. Deaths have occurred in 18-29 years old patients (1%), 30-49 years old patients (14%), in 50-69 years old patients (48%), in 70 y.o. and older patients (38%) [3]. 85% of all deaths were over 50 years of age. 79% of patients who died from COVID-19 had severe cardiovascular diseases, diabetes mellitus (DM), neoplasms, renal diseases, respiratory disorders and obesity. In total, comorbidities (one or several) have been cardiovascular diseases (74%), diabetes mellitus (22%), lungs diseases (9%), neoplasms (8%), renal diseases (7%) [3].

It has been published in Ukraine and all over the world that certain groups of patients have a risk of COVID-19 due to Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spreading. These are patients with arterial hypertension, cardiovascular diseases and diabetes mellitus. The main mentioned risk factors of COVID-19 are advanced age, arterial hypertension, diabetes mellitus, COPD, CVD and cerebrovascular disease [4]. Moreover, published data have differences which have to be analyzed properly.

A great part of diabetic patients take several drugs. The indications to some medication are discussed in case of COVID-19. Another problem for diabetic patients is restriction during quarantine: difficulties with obtaining medications and following the diet; no trainings for diabetic patients, which can lead to inadequate treatment and complications.

What conclusions can medical practitioners and diabetic patients do during the pandemics? We tried to give answers to this question in our investigation.

The purpose of this study was to analyze the epidemiological data, to investigate the causes of negative influence of diabetes mellitus on COVID-19 course and to make recommendations on prophylaxis and patients treatment in cases of COVID-19 and diabetes mellitus co-morbidity.

Material and methods. Electronic databases of MEDLINE and Google Scholar were searched using keyword searches. The search was limited to English-language literature. Keywords were COVID-19, diabetes mellitus, hyperglycemia, glycosylated hemoglobin, diabetic ketoacidosis. 129 publications were initially identified. Articles were published between December 2019 and 22 April 2020.

Results and discussion. At first we should answer the question: does diabetes mellitus co-morbidity increase the probability of COVID-19?

In 12 Chinese studies included 2108 patients with confirmed COVID-19 and mean age 49.6 years the prevalence of diabetes was 10.3% [5]. For comparison, total prevalence of diabetes in China in 2013 was 10.9% and the prevalence among people aged 40-59 years was 12.3% [6]. A similar situation is in Europe. In Padua, located at the center of an outbreak, among 146 hospitalized patients with confirmed SARS-CoV-2 infection and a mean age of 65.3 years, 13 had pre-existing diabetes (a prevalence was 8.9%) [5]. For comparison, the prevalence of diabetes in the same region in 2018 was 6.2% overall and 11.0% among people aged 55-75 years (mean 65) [7].

According to the meta-analysis, which included 76,993 patients, the pooled prevalence of diabetes in people infected with SARS-CoV-2 was 7.87% [8]. The data from other study, that

show the prevalence of diabetes in COVID-19 patients, is in Table 1.

According to this analysis we can conclude that the prevalence of diabetes in COVID-19 patients corresponds to the prevalence of DM in certain regions and in the world. So the first main conclusion of this study is that diabetes mellitus co-morbidity does not increase the probability of development COVID-19 and diabetes is not the risk factor of COVID-19.

Thus, diabetes is not a verdict, diabetic patients can have COVID-19 with the same frequency as other people. But, are there any other dangers for this patients? We reviewed data on the to discover the influence of patient's condition, place of treatment and diabetes co-morbidity on the results of treatment.

Wu J, et al.(2020) described in their study, which included 280 cases of COVID-19, that significantly more patients from severe group had diabetes in comparison to mild group (33.73% vs 3.05%, P = 0,042) [22].

58% of patients in ICU had diabetes; all these patients had respiratory insufficiency and 75% of patients needed mechanical ventilation [16]. Wang A, et al. (2020) in their study published other data but the trend is the same: more ICU patients with COVID-19 had diabetes than in other departments (22.2% vs 5.9%) [23].

According to Fadini GP, et al. (2020) the prevalence of diabetes among 355 patients who died was 35.5%. In 2018 the prevalence of diabetes in Italy among people with the same age range and sex distribution was 20.3%. Thus, the rate ratio of diabetes among patients who died from SARS-CoV-2 infection compared to the general population was 1.75. The authors concluded that diabetes may not increase the risk of SARS-CoV-2 infection (we have agreed with this yet) but can worsen the outcome of this new coronavirus disease [10]. The other results of this analysis are described in Table 2.

Table 1. The prevalence of diabetes in COVID-19 patients

Authors	Country	Number of patients	Sex (male/female)	Age	Diabetic patients (%)	Diabetic patients in region (%)
Wang D, et al. [9]	China	138	78/63	Median: 56 (42-68)	10,1%	≥9% ¹
Fadini GP, et al. [10]	Italy, Padua	146	-	Mean: 65,3	8,9%	11,0% ²
Wang X., et al [11]	China	1012	524/488	Median: 50 (39-58)	2,7%	≥9% ¹
Fadini G.P., et al. [10]	China	2108	-	Mean: 49,6	10,3%	12,3% ³
CDC COVID-19 Response Team [12]	USA	7162	-	-	10,9%	≥9%
Zhang JJ, et al. [13]	China	140	71/68	Median: 57 (25-87)	12,1%	10,9% ³
Guan W.J., et al. [14]	China	1590	904/686	Mean: 48,9	8,2%	12,3% ³
Wan S., et al. [15]	China	135	72/63	Median: 47 (36-55)	8,9%	10,9% ³
Zhang MQ, et al. [16]	China	9	5/4	Median: 36 (15-49)	11,1%	10,9% ³
Guan WJ, et al. [17]	China	1099	640/459	Median: 47 (25-87)	7,37%	10,9% ³
Liu K, et al. [18]	China	137	61/76	Median: 57 (20-83)	10,22%	10,9% ³

* - the prevalence of diabetes was investigated in certain region according to: 1 - WHO and "IDF Diabetes Atlas 2019" [19]; 2 - Longato E, et al. (2020) [20]; 3 - Wang L, et al.(2013) [21].

Table 2. The prevalence of COVID-19 in diabetic patients due to condition severity and treatment results

Authors	Country	Number of patients	Age	Mild symptoms	Severe symptoms		Deaths
					non-ICU	ICU	
Fadini GP, et al. [10]	Italy	355	Mediana: 80,5 (31-103)	-	-	-	35,5%
CDC COVID-19 Response Team [24]	USA	7162		6%	24%	32%	
Bhatraju PK, et al. [25]	USA	24	64±18			58%	
Wu J, et al. [26]	China	280	43,12±19,02	3,05%		33,73%	
Leung C. [27]	China	46	70.6	-	-	-	26,2%
He XW, et al. [28]	China	54	Mediana: 68 (59,8, 74,3)		24,1% (severe or critical conditions)		
Zhou F, et al. [29]	China	191	Mediana: 56 (46,0-67,0)		14%		31%
Korean Society of Infectious Diseases [30]	Republic of Korea	54	Mediana: 75,5 (35-93)	-	-	-	29,6%
Wu C, et al. [31]	China	201	Mediana: 51 (43-60)	5,1%		19,0%	25,0%
Public Health Center [3]	Ukraine	98		-	-	-	22%
Deng SQ, et al. [32]	China	45		-	-	-	42,3%
Zhang JJ, et al. [33]	China	140	Mediana: 57 (25-87)	11,0%	13,8%		

The analysis of these data allows us to conclude that patients with severe course of COVID-19 had diabetes more often. Wu C., et al. [31] had next data: patients with mild course of disease had diabetes in 5.1% of cases, in 19% of ICU patients and in 25% of patients who died. Similar data was published in American study by CDC COVID-19 Response Team. The prevalence of diabetes in this study was 6% in mild group, 24% in non-ICU severe patients and 32% in ICU patients [24]. 22% of patients who died in Ukraine had diabetes [3], while total prevalence of diabetes in Ukraine according to WHO is 5-6% [19].

Thus, we can make second conclusion that previous diabetes can contribute the complications of COVID-19, patient's severe condition and can increase the mortality.

We should consider why the course of infection in diabetic patients is more severe and why are the results worse (while the incidence of COVID-19 is the same in diabetic patients and people without diabetes).

Let's discuss the mechanisms of this phenomenon.

The first reason is the features of autonomic innervation in diabetic patients. The severity of Covid-19 in diabetes may be hidden by an initial milder presentation of SARS-CoV-2 infection, with fewer patients experiencing fever, chill, chest tightness, and shortness of breath [34]. This phenomenon reminds silent symptoms of diabetes mellitus. The disorders of autonomic innervation of heart (cardiac hypoesthesia syndrome) leads to afferent autonomic nerve fibers injury. These fibers conduct nerve impulses which are connected with pain due to myocardial injury. That is why silent myocardial infarction is common in diabetic patients [35]. The same situation can take place in diabetic patients with COVID-19: patients do not pay much attention to their symptoms, which leads to inadequate treatment. As a result, treatment is delayed, complications develop, the outcome is worse.

Secondly, there is information that SARS-CoV-2 can lead to temporary dysfunction of pancreatic islets [36]. There is information that coronaviruses can entry in the human cells with help of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). This protein takes part in insulin modulation, glucose metabolism and glucagon degradation (as GLP-1) [37,38]. Hyperglycemia in COVID-19 patients can be caused by this or similar mechanisms [39]. The question of the appropriateness of the administration of hypoglycemic drugs in the pandemic of COVID – Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors has been actively discussed in the scientific literature and there is currently no data regarding the need to discontinue treatment with these drugs.

The third possible reason of disease course severity is an influence of some medications often used by diabetic patients, for example, ACE inhibitors. Angiotensin converting enzyme (ACE) is an important component of renin-angiotensin system (RAS), which facilitates amino acids transport. ACE-2 receptors have been recently identified as receptors for SARS-CoV-2, which provides important connection between immunity, inflammation and cardiovascular diseases [40]. Studies have shown that these medications upregulate the ACE-2 receptor, the very receptor that the SARS-CoV-2 virus uses to enter host cells [41]. Furthermore, the invasion of human alveolar epithelial cells with SARS-CoV-2 often leads to acute respiratory distress syndrome (ARDS), life threatening condition with bad prognosis for COVID-19 patients [42]. Moreover, it is shown that diabetes increases the expression of ACE-2 in experimental models [43, 44] and increased viral load can lead to severe course of COVID-19 in diabetic patients [45]. This can lead to complications in patients who have taken ACE-inhibitors. Some authors recommend changing ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers to other drugs (for example, calcium channel blockers) in patients with COVID-19 and diabetes [46].

But there are other opinions too. American and Dutch investigators led by Danser AHJ, et al.(2020) think that ACE inhibi-

tors do not influence on ACE-2 because ACE and ACE-2 are different enzymes, thus, they cannot cause virus invasion [47]. There are no evidence based data that confirm that ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blocker administration facilitates coronavirus entry by increasing ACE2 expression [47]. Other scientists agree with this statement. Moreover, there are no information about the risk of other antihypertensive drugs consumption. Because of lack of evidence European Medicine Agency (EMA) advises do not interrupt the use of ACE inhibitors during COVID-19 pandemics [48].

Finally, diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Guo W, et al.(2020) found that COVID-19 patients without other comorbidities but with diabetes were at higher risk of severe pneumonia, release of tissue injury-related enzymes, excessive uncontrolled inflammation responses and hypercoagulable state associated with dysregulation of glucose metabolism [49]. Furthermore, serum levels of inflammation-related biomarkers such as IL-6, C-reactive protein, serum ferritin and coagulation index, D-dimer, were significantly higher ($P<0.01$) in diabetic patients compared with those without, suggesting that patients with diabetes are more susceptible to an inflammatory reactions leading to rapid deterioration of COVID-19 [49].

We should not forget that COVID-19 can influence on the diabetes progression too. According to Maddaloni E, Buzzetti R. (2020) the interaction between Covid-19 and diabetes could also be bi-directional, with SARS-CoV-2 potentially worsening preexisting diabetes or even predisposing to diabetes in non-diabetic subjects [34].

All mentioned mechanisms can explain the fact that course of COVID-19 in diabetic patients is more severe and has multiple complications and worse results of treatment.

What conclusions should doctors and patients with diabetes make during the COVID-19 pandemics? We think that it is necessary to make recommendations on prophylaxis and management of patients in cases of COVID-19 and diabetes mellitus comorbidity according to modern international data [34, 50, 51].

Specific measures of prophylaxis of COVID-19 in patients with diabetes:

1. Maintaining social distancing and staying at home are the most widespread recommendations in European countries and in while world. People with diabetes should strictly follow these measures and avoid contacts with relatives and friends because of high possibility of COVID-19.
2. It is important that people with diabetes maintain a good glycemic control, as it might help in reducing the risk of infection and also the severity. More frequent monitoring of blood glucose levels (with use of self-monitoring blood glucose) is required Good glycemic control may decrease chances of super-added bacterial pneumonia.
3. Patients with diabetes and co-existing heart disease or kidney disease need special care and attempts should be made to stabilize their cardiac/renal status by controlling BP and HR. Patients should continue to use antihypertensive drugs, for example ACE inhibitors (the recommendation can change according to WHO).
4. Attention to nutrition and adequate protein intake is important. Any deficiencies of minerals and vitamins need to be corrected. Delivery of food and drugs should be organized during quarantine.
5. Exercise has been shown to improve immunity, though it might be prudent to be careful and avoid crowded places like gym or swimming pools. Patients with diabetes should do exercise regularly at home during quarantine.
6. It is important to take influenza and pneumonia vaccinations. These may decrease chances of secondary bacterial pneumonia after respiratory viral infection [50].

7. Patients should be in contact with endocrinologist (in case of diabetes mellitus, type 1) or general practitioner (in case of diabetes mellitus, type 2). Face-to-face meeting in hospitals are not recommended to diabetic patients because of crowding.

8. We recommend to use phone calls, video-calls, e-mails to maintain the contact with medical team for disease controlling.

9. Patients with diabetes are recommended to plan their actions in case of COVID-19. It is important to have enough means for frequent monitoring of blood glucose at home.

Specific measures after infection and for the treatment of COVID-19 in patients with diabetes at home:

1. If a person with diabetes has a fever, cough, nasal congestion or shortness of breath, the appropriate health authority (primarily a family doctor) must be informed, because testing for this disease is only available at selected locations.

2. It is important not to underestimate the severity of COVID-19 in patients with diabetes, even if classic signs and symptoms of the disease are absent, because of atypical clinical findings, which are often observed in patients with diabetes [34].

3. The affected person should be isolated for 14 days or until symptoms have resolved (whichever is longer). The recommendations adopted in the country must be followed.

4. Most of patients have mild illnesses and can be treated at home. In such cases, most of the mentioned guidelines are appropriate during quarantine.

5. Affected people should be placed in a well-ventilated single room while family members should be in another room or, if not possible, maintain a distance of at least one meter from the affected person (e.g., sleep in a separate bed) and perform hand hygiene (washing hands with soap) after any contact with the affected person or their immediate surroundings.

6. Patients with diabetes should strictly maintain adequate hydration (drink plenty of fluid) and undergo symptomatic treatment with acetaminophen etc.

7. Patients with type 1 diabetes should frequently measure blood glucose and urinary ketones if fever and hyperglycemia occurs. Frequent changes in dosage and correction bolus may be required to maintain normoglycemia.

8. Anti-hyperglycemic agents that may cause hypovolemia or hypoglycemia should be avoided. The dosage of oral anti-diabetic drugs may need to be reduced. Patients should follow daily patient's instructions and may need more frequent monitoring of blood glucose and medication adjustments. It should be kept in mind that patients who use glycemic measurements using a system of continuous glucose monitoring may have wrong results while using of non-steroidal anti-inflammatory drugs (paracetamol), so it should be guided by the glycemic index obtained with the glucometer.

10. It should be remembered that decompensation of carbohydrates metabolism may suddenly develop in patients with diabetes and COVID-19.

11. For the timely correction of the treatment program, you must have the necessary phones of a personal physician and an endocrinologist. Make regular video calls if possible.

Features of management of hospitalized patients with diabetes and COVID-19

1. Hospitalized patients with severe disease require frequent monitoring of blood glucose levels.

2. The examination should include a set of laboratory tests that include carbohydrate metabolism (blood glucose, glycated hemoglobin, urine glucose, etc.), renal and liver function panels, electrolytes serum level, arterial blood gases.

3. It is important to carefully monitor blood pressure, heart rate,

ECG, as the patient's condition may worsen unexpectedly and suddenly due to hypotension, arrhythmia, or electrolyte disorders which are common to diabetes.

4. All indicators of monitoring, the water balance (drunk and infused intravenously) should be carefully recorded in patients cards. The results of all laboratory, biochemical and instrumental studies are carefully recorded there as well.

5. If hypovolemia is possible, oral agents such as selective sodium-glucose transporter-2 inhibitors should not be used, as in this case the risk of developing diabetic ketoacidosis may be increased and metformin should be stopped in order not to provoke the development of lactate-acidosis. In case of severe condition and impairment of consciousness it is obligatory to switch to insulin.

6. Insulin is the best way to control hyperglycemia in hospitalized patients. Furthermore, insulin is not only good for correction of hyperglycemia but there are no data about its negative influence in COVID-19 patients [52].

7. The best way of insulin administration during decompensation of carbohydrates metabolism is intravenous infusion by syringe pump.

8. Management of patients should be performed according to modern guidelines on treatment of diabetes mellitus, for example, American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes [53].

9. Monitoring and treatment of decompensation of diabetes should be strictly performed. We recommend using guidelines American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Protocol for standardized production of clinical practice guidelines, algorithms, and checklists, Self-management of diabetes in hospital: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group and clinical reviews [54-56].

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. Coronavirus in Ukraine. <https://index.minfin.com.ua/ua/referencence/coronavirus/ukraine/>
3. The Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine Operative information. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/koronavirusna-infekciya-covid-19>
4. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12. doi: 10.18632/aging.103000.
5. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020 Mar 28. doi:10.1007/s40618-020-01236-2.
6. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, Li Y, Zhao Z, Qin X, Jin D, Zhou M, Tang X, Hu Y, Wang L. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017 Jun 27;317(24):2515-2523. doi: 10.1001/jama.2017.7596.
7. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr*

Metab Cardiovasc Dis. 2020 Jan 3;30(1):84-91. doi: 10.1016/j.numecd.2019.08.017.

8. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Mar 24;8(1):e35. eCollection 2020. Review.

9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

10. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.

11. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, Ge L, Wang F, Chen Q, Zhang Y, Zhao Q. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Apr 3. pii: S1198-743X(20)30177-4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.032.

12. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):382-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.

13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238.

14. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020 Mar 26. pii: 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.

15. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020 Mar 21. doi: 10.1002/jmv.25783.

16. Zhang MQ, Wang XH, Chen YL, Zhao KL, Cai YQ, An CL, Lin MG, Mu XD. [Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):215-218. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.015.

17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

18. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Feb 7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.

19. IDF Diabetes Atlas. 9th Edition 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/>

20. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jan 3;30(1):84-91. doi: 10.1016/j.numecd.2019.08.017.

21. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, Li Y, Zhao Z, Qin X, Jin D, Zhou M, Tang X, Hu Y, Wang L. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017 Jun 27;317(24):2515-2523. doi: 10.1001/jama.2017.7596.

22. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020 Mar 27. doi: 10.1111/joim.13063.
23. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Mar 13;162:108118. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.
24. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 3;69(13):382-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
25. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
26. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020 Mar 27. doi: 10.1111/joim.13063.
27. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol.* 2020 Mar 16:e2103. doi: 10.1002/rmv.2103.
28. He XW, Lai JS, Cheng J, Wang MW, Liu YJ, Xiao ZC, Xu C, Li SS, Zeng HS. [Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020 Mar 15;48(0):E011. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
30. Korean Society of Infectious Diseases and Korea Centers for Disease Control and Prevention. Analysis on 54 Mortality Cases of Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020 Mar 30;35(12):e132. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e132.
31. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
32. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med.* 2020 Feb 20;9(2). pii:E575. doi: 10.3390/jcm9020575.
33. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238.
34. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar 31:e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321.
35. Fu R, Li SD, Song CX, Yang JA, Xu HY, Gao XJ, et al. Clinical significance of diabetes on symptom and patient delay among patients with acute myocardial infarction-an analysis from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry. *J Geriatr Cardiol.* 2019 May;16(5):395-400. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.05.002.
36. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
37. Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Prokscha A, Naim HY, Müller MA, et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 21;9(1):155-168. doi: 10.1080/22221751.2020.1713705.
38. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013 Mar 14;495(7440):251-4. doi: 10.1038/nature12005.
39. Ilias I, Zabulienė L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Med Hypotheses.* 2020 Mar 26;139:109699. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109699.
40. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res.* 2020 Apr 8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
41. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, Aggarwal CS, Vunnam RR, Sahu N, Bhatt D, Jones K, Golamari R, Jain R. COVID-19 And Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Apr 7. doi: 10.1111/jgs.16472.
42. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Mar 27. doi: 10.1002/jmv.25785.
43. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al.; FinnDiane Study Group. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens.* 2012 Feb;30(2):375-83. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
44. Gilbert A, Liu J, Cheng G, An C, Deo K, Gorret AM, Qin X. A review of urinary angiotensin converting enzyme 2 in diabetes and diabetic nephropathy. *Biochem Med (Zagreb).* 2019 Feb 15;29(1):010501. doi: 10.11613/BM.2019.010501.
45. Stein R. COVID-19: Risk Groups, Mechanistic Insights, and Challenges. *Int J Clin Pract.* 2020 Apr 7:e13512. doi: 10.1111/ijcp.13512.
46. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
47. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension.* 2020 Mar 25:HYPERENSIONAHA12015082. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
48. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>
49. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar 31:e3319. doi:10.1002/dmrr.3319.
50. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Mar 10;14(3):211-212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.

51. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020 Apr 11. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
52. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be re-considered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr 10;108146. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108146.
53. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S193-S202. doi: 10.2337/dc20-S015.
54. Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Camacho P, Correa R, Figaro MK, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Protocol for standardized production of clinical practice guidelines, algorithms, and checklists – 2017 Update. *Endocr Pract*. 2017 Aug;23(8):1006-1021. doi: 10.4158/EP171866.GL.
55. Flanagan D, Dhataria K, Kilvert A; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group and Guidelines writing group. Self-management of diabetes in hospital: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2018 Aug;35(8):992-996. doi: 10.1111/dme.13677.
56. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019 May 29;365:l1114. doi: 10.1136/bmj.l1114.

SUMMARY

COVID-19 IN DIABETES PATIENTS IN UKRAINE: LESSONS FOR DOCTORS AND PATIENTS

Mankovsky B., Halushko O.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

World Health Organization recognized coronavirus disease 2019 (COVID-19) as a pandemic on 11 March 2020. The first case of COVID-19 in Ukraine was confirmed on 3 March 2020 in Chernivtsi and the first lethal case was reported on 13 March 2020. As of 22 April 2020 6592 cases of COVID-19 have been reported in Ukraine, among these cases 174 caused death (2.64% lethality), 467 patients (7.08% of cases) have recovered. The feature of COVID-19 pandemics in Ukraine is that the age of patients is lower (50-59 years old, 40-49 years old and 30-39 years old) than in China and other European countries. Another feature of COVID-19 epidemiology in Ukraine is that virus cause disease in women (56.0%) more often than in men (44.0%). But there are more male patients in other countries. Although there are more male deaths (51.7%) than female (48.3%) in Ukraine. Deaths have occurred in 30-49 years old patients (14%), in 50-69 years old patients (48%), in 70 years old and older patients (38%). 85% of all deaths were over 50 years of age. 79% of patients who died from COVID-19 had severe cardiovascular diseases, diabetes mellitus, neoplasms, renal diseases, respiratory disorders and obesity. In total, co-morbidities (one or several) have been cardiovascular diseases (74%), diabetes mellitus (22%), lungs diseases (9%), neoplasms (8%), renal diseases (7%). In this article we analyzed epidemiology and causes of negative influence of diabetes mellitus on COVID-19 progress in world and Ukraine. We also made recommendations

on prophylaxis and patients treatment in cases of COVID-19 and diabetes mellitus co-morbidity.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus, complication, prophylaxis, treatment.

РЕЗЮМЕ

COVID 19 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В УКРАИНЕ: УРОКИ ПАНДЕМИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ПАЦИЕНТОВ

Маньковский Б.Н., Галушко А.А.

Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

11 марта 2020 Всемирная организация здравоохранения объявила коронавирусную болезнь 2019 (COVID-19) пандемией. В Украине COVID-19 впервые был диагностирован 3 марта 2020 в Черновцах, и уже 13 марта был зафиксирован первый летальный случай в результате коронавирусной инфекции. На 22 апреля 2020 в Украине насчитывалось 6592 случая заболевания, из них 174 летальных (летальность - 2,64%), выздоровели - 467 пациентов (7,08% от всех заболевших). Особенностью распространения COVID-19 в Украине является то, что наиболее часто подвержены заражению вирусом пациенты в более молодом возрасте (50-59 лет, 40-49 и 30-39 лет), чем в Китае и странах Европы. Еще одной особенностью распространения COVID-19 в Украине является более частое поражение женщин, чем мужчин: 56,0% против 44,0%, соответственно, в то время как в других странах чаще болеют мужчины. Однако среди летальных случаев в Украине преобладают мужчины - 51,7% против 48,3%. По возрастным показателям летальные случаи распределились следующим образом: 30-49 лет - 14%, 50-69 лет - 48%, 70 и старше - 38%. В общем, среди умерших преобладают лица старше 50 лет (85%). Из всех умерших от COVID-19 в Украине 79% больных имели тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, новообразования, заболевания почек, легких и ожирения. В целом доля болезней составила (одна или несколько): сердечно-сосудистые заболевания - 74%, сахарный диабет - 22%, заболевания легких - 9%, новообразования - 8%, заболевания почек - 7%. В статье проанализированы эпидемиологические данные и причины негативного влияния сахарного диабета на возникновение и развитие коронавирусной болезни (COVID-19) в мире и Украине и сформулированы рекомендации по профилактике и лечению больных в случае сочетания инфекции с сопутствующим сахарным диабетом.

რეზიუმე

COVID 19 შავრიანი დიაბეტით დაავადებულებში უკრაინაში: პანდემიის გაკვეთილები ექიმებისა და პაციენტებისათვის

ბ.მანკოვსკი, ა.გალუშკო

პ.შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

2020 წლის 11 მარტს ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციამ კორონავირუსული დაავადება (COV-

ID-19) გამოაცხადა პანდემიად. უკრაინაში COVID-19 პირველად დიაგნოსტირებულ იქნა 2020 წლის 3 მარტს ჩერნოვიციში, 13 მარტს კი უკვე კორონავირუსული ინფექციის მიზეზით დაფიქსირდა პირველი ლეტალური შემთხვევა. 2020 წლის 22 აპრილისათვის უკრაინაში ირიცხებოდა დაავადების 6592 შემთხვევა, მათგან 174 - ლეტალური (ლეტალობა – 2.64%), გამოჯანმრთელდა 467 პაციენტი (დაავადებულთა 7.08%). COVID-19-ის გავრცელების თავისებურებას უკრაინაში წარმოადგენს ის, რომ ვირუსით ინფიცირებას ყველაზე ხშირად ექვემდებარება უფრო ახალგაზრდა ასაკის პაციენტები (50-59 წლის, 40-49 წლის და 30-39 წლის), ვიდრე ჩინეთსა და ევროპის ქვეყნებში. უკრაინაში მის კიდევ ერთ თავისებურებას წარმოადგენს, რომ ვირუსი უფრო მეტად აზიანებს ქალებს, ვიდრე მამაკაცებს: 56.0% vs. 44.0%, შესაბამისად; სხვა ქვეყნებში უფრო ხშირად ავადდებიან მამაკაცები. თუმცა, ლეტალურ შემთხვევათა შორის უკრაინაში სჭარბობენ მამაკაცები – 51.7% vs. 48.3%. ასაკობრივი მჩვენებლების მიხედვით ლეტა-

ლური შემთხვევები განაწილდა შემდეგნაირად: 30-49 წელი - 14%, 50-69 წელი - 48%, 70 წელი და მეტი - 38%. მთლიანობაში, გარდაცვლილთა შორის სჭარბობენ 50 წელზე მეტი ასაკის პირები (85%). COVID-19-ით გარდაცვლილთაგან უკრაინაში 79%-ს ჰქონდა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, შაქრიანი დიაბეტი, ახალწარმონაქმნები, თირკმლების და ფილტვების დაავადებები, სიმუქნე. მთლიანობაში დაავადებების წილი (ერთი ან რამდენიმე) ასეთი იყო: გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები – 74%, შაქრიანი დიაბეტი – 22%, ფილტვების დაავადებები – 9%, ახალწარმონაქმნები – 8%, თირკმლების დაავადებები – 7%.

სტატიაში გაანალიზებულია შაქრიანი დიაბეტის უარყოფითი გავლენის ეპიდემიოლოგიური მონაცემები და მიზეზები კორონავირუსული დაავადების აღმოცენებასა და განვითარებაზე მსოფლიოსა და უკრაინაში, ჩამოყალიბებულია რეკომენდაციები პაციენტთა პროფილაქტიკისა და მკურნალობისათვის ინფექციის შერწყმის შემთხვევაში თანმხლებ შაქრიან დიაბეტთან.

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И РЕНОКАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Саргсян М.В., Минасян А.М., Алавердян Т.Г., Мелконян А.М.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения

Острое нарушение функций почек встречается при остром постстрептококковом гломерулонефрите (ОПСГН), осложненным острым почечным повреждением (ОПП) [2,16,18]. Результаты многочисленных исследований доказано, что у молодых ОПСГН развивается спустя 7-21 день после тонзиллита, фарингита, или стрептодермии [1,8,11]. Основное клиническое проявление ОПСГН - это остро-нефритический синдром (ОНС) (отеки, гипертония, гематурия), который может осложниться ОПП [9,12,13].

В литературе имеются малочисленные публикации, касающиеся поражения сердца с развитием острого ренокардиального синдрома (ОРКС) при остром постстрептококковом гломерулонефрите, осложненным острым почечным повреждением [3,10,16,17]. Острый ренокардиальный синдром - III тип кардиоренального синдрома по классификации С. Ronco et al 2010 г. Это первичное внезапное нарушение функции почек, приводящее к острому нарушению функции сердца (аритмия, ишемия, острая сердечная недостаточность). При этом происходят перегрузка организма, периферическая вазоконстрикция, электролитные нарушения, которые являются причиной дополнительных нарушений функции почек [7,15,19]. В литературе описаны случаи развития кардиогенного шока при ОРКС [2,4,6,14], а также исследования о нару-

шениях функции сердечно-сосудистой системы и почек при ОПП, в зависимости от локализации стрептококковой инфекции [5,12,15].

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилось установление особенности развития ОРКС при ОПСГН с остро-нефритическим синдромом и развитием ОПП и без него у молодых. Задачами исследования сопоставление клинических показателей с лабораторными данными; выявление особенностей поражения сердечно-сосудистой системы при ОРКС методами функциональных исследований (ЭКГ, эхокардиография) и сопоставление полученных данных с клинико-лабораторными показателями ОПСГН; определение роли этиологического фактора с учетом его локализации на особенности течения ОПСГН и связь с развитием ОРКС.

Материал и методы. В Центральном Клиническом Военном Госпитале и МЦ «Сурб Григор Лусаворич» обследованы 220 больных мужского пола с ОПСГН в возрасте от 18 до 20 лет, за период 2014-2018гг. Все больные были госпитализированы на 2-3 день болезни. С учетом функционального состояния почек больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 140 больных с ОПСГН без нарушения функций почек, во вторую - 80 больных с острым почечным повреждением (ОПП).

Таблица 1. Взаимосвязь возраста больных с развитием ОПСГН

Группы больных	Возраст больных							
	Количество больных	%	18 лет, абс.	%	19 лет, абс.	%	20 лет, абс.	%
I группа ОПСГН без ОПП	140	63,6	60	42,8	44	31,4	36	25,7
II группа ОПСГН + ОПП	80	36,4	44	55,1	24	30,1	12	15,01
Всего	220		104		68		48	

Таблица 2. Локализация стрептококковой инфекции и развитие ОПСГН

Группы больных	Количество больных	Стрептококковая инфекция			
		Хронический тонзиллит или фарингит	%	Стрептодермия	%
I группа ОПСГН без ОПП	140	110	78,5	30	21,4
II группа ОПСГН + ОПП	80	29	36,5	51	63,7
Всего	220	139	63,1	81	36,3

Из 220 больных ОПСГН 104 (47,2%) были в возрасте 18 лет, 68 (30,9%) - 19 лет, 48 (21,8%) в возрасте 20 лет (таблица 1). Следовательно, пациенты в возрасте 18 лет более подвержены стрептококковой инфекции. Именно у них отмечался высокий уровень развития ОПП (у 44 из 80 больных - 55%). Возможно это обусловлено снижением защитной функции организма вследствие вакцинации, проведенной за несколько месяцев до начала болезни. В постановке диагноза ОПСГН с ОНС учитывались следующие параметры: анамнестические данные - связь с перенесенной стрептококковой инфекцией, часто на фоне переохлаждения, отсутствие каких-либо указаний на почечную патологию в прошлом, молодой возраст. Клиническим проявлением ОНС были внезапно, за одну ночь, появляющиеся отеки на лице, на ногах, асцит, гидроторакс, гематурия, гипертония. Как правило, болезнь развивалась 7-8 дней после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей в виде фарингита или тонзиллита, или 21-30 дней после стрептодермии. Перенесенная стрептококковая инфекция в виде фарингита или тонзиллита отмечена у 110 (78,5%) из 140 больных первой группы, и у 29 (36,2%) из 80 пациентов второй группы. Стрептодермия в анамнезе указана у 30 (21,4%) больных первой группы и у 51 (63,7%) больного второй группы (таблица 2).

Проведены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, суточная протеинурия, уровень креатинина в крови, клубочковая фильтрация (КФ), уровень антистрептолизина "О" (АСЛО), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), С3 фракция комплемента, электролиты, уровень альбумина и общего белка, определение наличия стрептококка в носоглотке. Проведены ультра-

звуковое исследование почек (УЗИ), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ). Учитывая классическое клиничко-лабораторное проявление ОПСГН с остроснефритическим синдромом, необходимости в проведении пункционной биопсии почек для установления диагноза не возникло. Диагноз ОПСГН верифицирован исключительно по анамнестическим, клиническим и лабораторным данным. Ряд авторов (4,6) не считает обязательным проведение пункционной биопсии почек для постановки диагноза ОПСГН с ОНС.

Результаты и обсуждение. Из 140 больных первой группы у 137 наблюдались умеренные или распространенные отеки, у 3 больных имели место асцит и гидроторакс. Умеренная гипертония отмечалась у 96 (68,5%) больных из 140 (140/70-150/90 мм.рт.ст.), относительно высокая гипертония (151/90-180/110 мм.рт.ст.) наблюдалась у 44(31,4%) больных. В анализах мочи у 110 (78,6%) больных из 140 превалировала микрогематурия, у 30(21,4%) имела место непродолжительная умеренная макрогематурия.

У 80 больных второй группы при поступлении ведущим клиническим проявлением было острое повреждение почек (ОПП). Больные поступили в олигоанурической стадии. Суточный диурез меньше 500 мл наблюдался у 50 (62,5%) больных, и меньше 100 мл у 30 (37,5%). Выраженные отеки на лице, на ногах, асцит, гидроторакс, анасарка имели место у 61 (76,2%) пациента, умеренные отеки - у 19 (23,8%) больных. Макрогематурия- отмечалась у всех 80 больных, из них умеренная - у 1 (1,3%) и выраженная у 79 (98,1%) больных. У 28 больных из 80 (35%) выявлена умеренная гипертония (140/70-150/90 мм.рт.ст.) и у 52 (65%) высокая гипертония (151/91-180/110 мм.рт.ст.) (таблица 3).

Таблица 3. Клинические показатели больных ОПСГН при поступлении

Группы больных	К-во больных	Отеки						Гипертония				Гематурия					
		+		++		+++		140-150/70-90		151-180/91-110		+		++		+++	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа ОПСГН без ОПП	140	26	18,5	86	61,4	28	14,0	96	68,5	44	31,4	56	40,1	54	38,5	30	21,4
II группа ОПСГН +ОПП	80	0	0	19	23,8	61	76,2	28	35,0	52	65,1	0	0	1	1,3	79	98,7
Всего	220	26		105		89		124		96		56		55		109	

примечание: отеки (+) - умеренные, (++) - средней степени, (+++) - выраженные (анасарка, асцит гидроторакс), гематурия (+) -

При сопоставлении данных клинических проявлений болезни с локализацией этиологического фактора выявилась прямая корреляция между тяжестью клинического течения и местом воздействия стрептококковой инфекции. Тяжелое клиническое течение наблюдалось у больных, перенесших стрептодермию, причем, чем длительней был продромальный период (от 2 до 4 недель), тем тяжелее протекала клиника (выраженные отеки, асцит, анасарка, относительно высокая гипертония, макрогематурия). При ОПП продолжительность олигоанурической стадии составила 4-5 дней, полиурической стадии - 30-40 дней. При стрептодермии причиной выраженных клинических проявлений, на наш взгляд, является бурное образование иммунных комплексов в клубочковом аппарате, *in situ*. Не исключается, что в роли антигенов помимо β гемолитического стрептококка выступают также изменившиеся клетки кожи.

У всех 220 больных наблюдалось нарушение функции сердечно-сосудистой системы, которое проявлялось одышкой, чувством нехватки воздуха, особенно в ночное время. При поступлении, у 100 (71,4%) больных из 140 первой группы отмечалась брадикардия (60-65 уд. в/м) и нарушение ритма в виде экстрасистолической аритмии. У 67 больных из 80 (83,7%) второй группы, помимо брадикардии, аритмия иногда протекала в виде кратковременной непароксизмальной тахикардии. Ослабление первого тона на верхушке и акцент второго тона над легочной артерией прослушивались у 83 (59,2%) больных из 140 первой группы и у всех больных второй группы. Систолический шум на верхушке сердца выявлен у 73 (52,1%) больных первой группы и у 78 (97,5%) второй группы. Акцент второго тона над аортой выслушивался у 132 (94,2%) больных первой группы и у всех

80 больных второй группы (таблица 4). У 25 (17,8%) больных первой группы и у всех больных второй группы при поступлении в легких прослушивались застойные влажные хрипы крепитация. Вышеуказанные изменения сердечно-сосудистой системы при ОПСГН объясняются гиперводемией, уменьшением сердечного выброса, гипертонией, приводящей к повышению легочной гипертензии и к развитию сердечной астмы. При этом, не исключается, роль ремоделирования кардиомиоцитов, что является результатом действия циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), образующихся при ОПСГН.

Анализ лабораторных данных выявил умеренную анемию у больных ОПП (Hb-12,11г/л, эритроциты $4,02 \times 10^{12}$ г/л) снижение уровня моноцитов 0,56%, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)-30,6 мм/ч (таблица 5). Умеренная анемия у больных второй группы обусловлена гиперводемией, лабораторным показателем которой является снижение гематокрита. Повышение уровня СОЭ является показателем наличия в организме стрептококковой инфекции. Снижение уровня моноцитов объясняется их участием в образовании иммунных комплексов, что более выражено у больных, перенесших стрептодермию.

Всем больным при поступлении и при выписке проведен общий анализ мочи. Наблюдалось несоответствие между уровнем протеинурии и степенью выраженности отеков. Последние были обусловлены гиперводемией и повышением проницаемости сосудов. Относительно высокая протеинурия имела место у больных второй группы (1,73г/л), особенно в стадии олигоанурии. Гематурия наблюдалась у всех больных. Макрогематурия отмечалась у 30 больных из 140 первой группы и у 79 из 80 второй группы (таблица 6).

Таблица 4. Клинические показатели поражения сердечно-сосудистой системы при ОПСГН

Группы больных	К-во больных	Систолический шум на верхушке сердца		Акцент второго тона над легочной артерией		Акцент второго тона над аортой		Застой в легких	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа ОПСГН без ОПП	140	73	52,1	83	59,2	132	94,2	25	17,8
II группа ОПСГН +ОПП	80	78	97,5	80	100	80	100	80	100
Всего	220	151		163		212		105	

Таблица 5. Изменения показателей периферической крови при ОПСГН

Группы больных	К-во больных	Эритроциты N=4,0-5,0×10 ¹² /л		Гемоглобин N=130-160,0г/л		Лейкоциты N=4,0-9,0×10 ⁹ /л		Моноциты N=3-11%		СОЭ N=2-10мм/ч	
		а М±м	б М±м	а М±м	б М±м	а М±м	б М±м	а М±м	б М±м	а М±м	б М±м
I группа ОПСГН без ОПП	140	4,099±0,47	4,51±0,03	12,0±0,11	4,51±0,03	8,06±0,16	7,13±0,14	1,43±0,73	1,13±0,63	25,06±2,31	12,09±0,62
II группа ОПСГН ОПП	80	4,026±0,061	4,58±0,058	12,11±0,204	13,74±0,14	8,95±0,25	7,25±0,25	0,56±0,02	0,86±0,02	30,67±2,25	8,85±0,47
Общее к-во	220	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

примечание: а-данные при поступлении, б-данные при выписке

Таблица 6. Изменения показателей мочи при ОПСГН

Группы больных	К-во больных	Суточная протеинурия	
		а М±м	б М±м
I группа ОПСГН без ОПП	140	1,19±0,08	0,25±0,24
II группа ОПСГН + ОПП	80	1,73±0,18	0,19±0,02
Общее к-во	220	p<0,01	p<0,01

примечание: а-данные при поступлении, б-данные при выписке

Таблицы 7 и 7а. Изменения показателей биохимического анализа крови при ОПСГН

Группы больных	К-во больных	Альбумин N=35,0-60,0г/л		Общий белок N=65-85г/л		Креатинин N=55-105мкм/л		Клубочковая фильтрация N=90-120мл/м		Гематокрит N=39,8-52,0%	
		а М±м	б М±м	а М±м	б М±м	а М±м	б М±м	а М±м	б М±м	а М±м	б М±м
I группа ОПСГН без ОПП	140	34,34± 0,43	34,57± 0,57	68,62± 0,76	72,66± 0,53	85,34± 1,43	69,39± 1,39	99,0± 12	107± 11	32,95± 2,52	42,14± 0,09
II г ОПСГН+ ОПП	80	32,20± 0,57	40,16± 0,24	64,17± 1,20	74,12± 0,71	154,12± 8,93	82,75± 2,10	48± 18	103± 12	27,09± 0,34	42,04± 0,19
Общее к-во	220	p<0,01		p<0,01		p<0,01		p<0,01		p<0,01	

примечание: а - данные при поступлении, б-данные при выписке

Таблица 7а. Изменения показателей биохимического анализа крови при ОПСГН (продолжение)

Группы больных	К-во больных	С3 фракция комплемента N=0,9-1,8г/л	Антистрепто лизин «О» N<200МЕ	Циркулирующие иммунные комплексы N=4,0-9,0×10 ⁹ /л	Уровень «К» в крови N=3,4-5,3мкм/л	
					а М±м	б М±м
I группа ОПСГН без ОПП	140	0,42±0,02	438,95±30,61	32,02±0,53	5,01±0,12	4,95±0,13
II группа ОПСГН +ОПП	80	0,34±0,03	631,39±32,34	38,49±1,11	6,45±0,01	4,93±0,14
Общее к-во	220	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	

примечание: а - данные при поступлении, б - данные при выписке

В обеих группах соответствия между выраженностью протеинурии и гематурии не наблюдалось. Макрогематурия являлась показателем активности воспалительного процесса в клубочках иммунного характера. У части больных наличие умеренной гипоальбуминемии и гипопротеинемии, обусловлены гиперволемией и не коррелировали со степенью протеинурии.

Повышение уровня креатинина наблюдалось при поступлении у всех 80 больных с ОПП (154,2 мкм/л), сопровождалось снижением СКФ (48мл/м) и уровнем гематокрита (27,09%). Наблюдалась прямая корреляция между клиникой ОПП и лабораторными показателями: снижением уровня С3 фракции комплемента (0,34±0,03г/л), СКФ (48мл/м), повышением уровня АСЛЮ (631,39±32,34МЕ) и ЦИК (38,49±1,11.10-9/л), что более наглядно наблюдалось у больных перенесших стрептодермию. Наблюдавшаяся гиперкалиемия в первые дни ОПП (6,45±0,01 мкм/л) нормализовалась после восстановления диуреза. Изменения всех лабораторных показателей находились в корреляции с выраженностью макрогематурии. (таблица 7, 7а).

У больных ОПСГН в первые дни развития ОПП выявлена гепатомегалия и пульсация шейных вен, которые являлись

признаками правожелудочковой недостаточности. Выявлена взаимосвязь между основными показателями дисфункции почек (снижение уровня С3 фракции комплемента, СКФ, моноцитов, повышение уровня креатинина, ЦИК, АСЛЮ, фибриногена) и правожелудочковой недостаточностью. Все вышеуказанные изменения обусловлены гиперволемией вследствие развития ОПП.

Всем больным ОПСГ при поступлении и в процессе лечения выполнены ЭКГ, ЭхоКГ. У всех 220 больных на фоне брадикардии выявлены определенные изменения функции миокарда, имеющие корреляционные взаимосвязи с некоторыми лабораторными показателями.

Из показателей таблицы 8 следует, что у больных ОПСГН и острым нефритическим синдромом в первые дни заболевания наблюдается удлинение перехода электрического импульса по предсердиям, ввиду чего длительность зубца Р превышает норму на 0.02сек. Длительность интервала PQ и продолжительность комплекса QRS находились в пределах верхней допустимой нормы. Размер ПП превышал норму на 0.88 см, а размер ЛП примерно на 0.98 см. Фракция выброса была ниже нормы на 4-5%. У больных ОПСГН с ОПП кардиальные симптомы более выражены в виде нарушения проводимости

электрического импульса по предсердиям и желудочкам, ввиду этого на ЭКГ регистрировались следующие изменения: небольшое уширение зубца Р на 0.02 с, удлинение интервала PQ

на 0.02 с и комплекса QRS на 0.03 с. У этих больных более выражена дилатация предсердий: ПП на 0.91 см, ЛП на 0.93 см, а фракция выброса ниже нормы на 7-8%.

Таблица 8. Изменения некоторых показателей ЭКГ и ЭхоКГ у больных с ОПСГН в первые 7 дней болезни

Показатели	Больные ОПСГН + ОНС I группа (n=140)	Больные ОПСГН + ОПП II группа (n=80)
Среднее систолическое давление	160±12	155±16
Среднее диастолическое давление	110±14	118±8
ЧСС в/м	58±8	52±10
Продолжительность зубца Р (0,06-0,1 сек.)	0,12±0,02	0,12±0,002
Продолжительность интервала PQ (0,12-0,2 сек.)	0,2±0,02	0,22±0,033
Продолжительность комплекса QRS (0,08-0,09 сек.)	0,09±0,02	0,13±0,003
Размер ПП	4,187±0,19	4,21±0,19
Размер ЛП	4,28±0,24	4,23±0,28
Фракция выброса ЛЖ	51,1±2,93	48,2±4,75

* $p < 0.01$

Таблица 9. Оценка корреляционных взаимосвязей данных ЭКГ, ЭхоКГ и лабораторных исследований при ОПСГН протекающим с ОПП

Параметры	Эритроциты в крови	Лейкоциты в крови	Моноциты	СОЭ	Гематокрит	АСЛО
Продолжительность зубца Р	0,05	0,00	-0,24*	0,1	-0,18	-0,31**
Продолжительность интервала PQ	-0,1	-0,09	0,01	-0,14	-0,04	-0,03
Продолжительность комплекса QRS	-0,09	0,12	0,19	-0,29**	-0,03	0,06
Размер ПП	-0,24*	0,22*	0,24*	-0,09	-0,05	0,07
Размер ЛП	0,00	-0,04	-0,17	0,19	-0,28*	-0,1
Фракция выброса ЛЖ	-0,01	0,02	0,05	-0,32**	0,02	0,06

* - есть корреляционная взаимосвязь ** - сильная корреляционная взаимосвязь

Таблица 9а. Оценка корреляционных взаимосвязей данных ЭКГ, ЭхоКГ и лабораторных исследований при ОПСГН протекающем с ОПП (продолжение таблицы 9)

Параметры	Гематурия	Протеинурия	Клубочковая фильтрация	Продолжительность зубца Р	Продолжительность комплекса QRS	ПП
Продолжительность зубца Р	-0,26*	-0,14	0,05	1	-0,11	0,69**
Продолжительность интервала PQ	0,05	-0,29**	0,12	0,16	0,37**	0,00
Продолжительность комплекса QRS	0,24*	-0,26*	0,07	-0,11	0,37**	0,23*
Размер ПП	0,19	-0,17	0,15	-0,08	0,23*	-0,14
Размер ЛП	-0,22*	-0,04	0,05	0,69**	0,07	-0,01
Фракция выброса ЛЖ	-0,42**	-0,27*	-0,29**	0,08	0,05	-0,29**

* - есть корреляционная взаимосвязь ** - сильная корреляционная взаимосвязь

Из показателей таблицы 9 следует, что при ОПСГН протекающим с ОПП существует корреляционная взаимосвязь между продолжительностью зубца Р и количеством моноцитов (0,24*) в анализе крови, гематурии (0,26*), и наиболее выраженная взаимосвязь с АСЛО (-0,31**) и увеличением размеров правого предсердия (0,69**). Продолжительность интервала PQ корреляционно связана с протеинурией (0,29**) и с продолжительностью комплекса QRS (0,37**). Имеются положительные корреляционные связи между показателями продолжительности комплекса QRS и протеинурией (0,26*), гематурией (0,24*), увеличением размеров правого предсердия (0,23*), и наиболее выра-

женная с СОЭ (0,29**) и продолжительностью комплекса QRS (0,37*). Размер ПП коррелирует с количеством эритроцитов (-0,24*), лейкоцитов (0,22*) и моноцитов (0,24*) в общем анализе крови и продолжительностью комплекса QRS (0,37**). Размер ЛП коррелирует с показателем гематокрита (0,28*) в анализе крови, гематурией (-0,22*) и отмечается выраженная связь с продолжительностью зубца Р (0,69**). Существует сильно выраженная корреляционная связь между фракцией выброса ЛЖ и СОЭ, гематурией, клубочковой фильтрацией и размером ПП (-0,32**, -0,42**, -0,29**, 0,29), корреляционная взаимосвязь с показателем протеинурии равна -0,27*.

Таблица 10. Оценка корреляционных взаимосвязей данных ЭКГ, ЭхоКГ и данных лабораторных исследований при ОПСГН протекающем с ОПП

Параметры	Эритроциты в крови	Лейкоциты в крови	Нб	Гематокрит	СОЭ	Гематурия
Продолжительность зубца Р	-0,07	-0,13	-0,15	0,19*	0,03	0,19*
Продолжительность интервала PQ	-0,14	-0,11	-0,03	0,06	0,17*	0,06
Продолжительность комплекса QRS	-0,27*	-0,29**	-0,17*	0,13	0,01	0,13
Размер ПП	0,01	-0,16	0,04	-0,03	-0,11	-0,03
Размер ЛП	0,03	-0,04	-0,00	-0,05	-0,04	0,17*
Фракция выброса ЛЖ	0,09	-0,22**	0,25**	-0,02	0,07	-0,02

* - есть корреляционная взаимосвязь, ** - сильная корреляционная взаимосвязь

Таблица 10а. Оценка корреляционных взаимосвязей данных ЭКГ, ЭхоКГ и данных лабораторных исследований при ОПСГН протекающем с ОПП (продолжение таблицы 10)

Параметры	Общий белок	Альбумин	АСЛО	ЦИК	Продолжительность зубца Р	Продолжительность PQ	Продолжительность комплекса QRS
Продолжительность зубца Р	-0,11	-0,12	0,1	-0,03	1	0,1	0,31**
Продолжительность интервала PQ	-0,06	-0,18*	0,14	-0,04	0,1	1	0,24**
Продолжительность комплекса QRS	0,1	-0,18*	0,28**	-0,08	0,31**	0,24**	1
Размер ПП	-0,19*	0,03	-0,14	-0,02	0,03	0,01	0,07
Размер ЛП	0,17*	0,12	-0,03	0,18*	0,01	-0,00	0,09
Фракция выброса ЛЖ	-0,12	0,22**	0,01	0,02	-0,05	0,09	-0,03

* - есть корреляционная взаимосвязь, ** - сильная корреляционная взаимосвязь

Из данных таблицы 10 следует, что при ОПП существует корреляционная взаимосвязь между продолжительностью зубца Р и показателями гематокрита (0,19*), гематурии (0,19*) и наиболее выраженная взаимосвязь отмечается с продолжительностью комплекса QRS (-0,31**). Длительность интервала PQ корреляционно связана с СОЭ (0,17*), с показателем альбумина (-0,18*) и с продолжительностью комплекса QRS (0,24**). Продолжительность комплекса QRS коррелирует с уровнем эритроцитов (-0,27*), и лейкоцитов в крови (-0,29**), гемоглобином крови (-0,17*), с показателем альбумина (-0,18*), антистрептолизина (0,28**), выраженная связь определена с продолжительностью зубца Р (0,31**) и интервала PQ (0,24**).

Размер ПП коррелирует с показателем общего белка (-0,19*), размер ЛП - с показателем гематурии (0,17*), с уровнем общего белка (0,17*) и ЦИК (0,18*). Существует выраженная корреляционная связь между фракцией выброса ЛЖ и показателями лейкоцитов (-0,22**), гемоглобина (0,25**) и альбумина в крови (0,22**).

У больных второй группы тяжесть течения ОПП, обусловленная олигоанурией, макрогематурией, гипертензией, распространенными отеками, коррелировала с ЭКГ и ЭхоКГ показателями. При ОПП выраженная гиперволемиа клинически проявлялась левожелудочковой недостаточностью и сердечной астмой с застоем в легких, брадикардией. Нарушение функции сердца обусловлено специфическим ремоделированием кардиомиоцитов как вследствие иммунного воспаления, так и электролитных нарушений и гиперволемии.

При ОПП, ЭКГ изменения проявлялись в виде нарушений внутрисердечной и предсердно-желудочковой проводимости удлинением времени Т зубцов на 0,02 сек., удлинении

интервала PQ, элевация сегмента ST, высокий или отрицательный зубец Т, низкий вольтаж.

Таким образом при ОПСГН наблюдается снижение вольтажа зубцов ЭКГ, удлинение зубца Р, и интервала PQ, уширение комплекса QRS, дилатация правого и левого предсердий. Повышение давления в полости правого предсердия является косвенным показателем повышения центрального венозного давления, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию почечной гипоперфузии. Больше снижается СКФ и увеличивается гиперволемиа. Оформляется и усугубляется порочный круг. Это и есть основное звено прогрессирования ОПКС. Вышеуказанные изменения более выражены в первые дни ОПП. Начиная с 6-7 дня заболевания на фоне лечения клинические проявления регрессируют.

Под нашим наблюдением находились 220 больных с ОПСГН и ОНС мужского пола в возрасте от 18 до 20 лет. У 140 из них (I группа) имела место сохранная функция почек, у 80 пациентов (II группа) развилось ОПП. У всех больных наблюдалась прямая корреляция между локализацией стрептококковой инфекции, временем и тяжестью развития ОПСГН: так поражение почек развилось спустя 7-10 дней после перенесенного фарингита или тонзиллита, и 20-25 дней после стрептодермии. Относительно легкое клиническое течение болезни и сохранная функция почек зафиксированы у 110 (I группа) из 140 больных, отмечавших в анамнезе фарингит или тонзиллит. У остальных 30 больных этой группы с перенесенной стрептодермией ОНС протекал с более тяжелыми клиническими проявлениями.

Среди 80 больных ОПСГН + ОПП (II группа) перенесенная стрептодермия отмечалась у 51. Остальные 29 больных в анамнезе указывали на хронический тонзиллит.

Тяжелое клиническое течение ОПСГН с развитием ОПП после перенесенной стрептодермии, по всей вероятности, является результатом поражения клеток кожи, когда происходят специфические изменения, приводящие к денатурации белков клеток, которые приобретают качества антигенов и дополнительно поражают клубочковый аппарат. Эти предположения требуют дополнительных исследований.

С первых дней развития ОПП выраженность ОНС, гипертония и гиперволемиа являлись основными причинами сердечной астмы и отека легких. Определялась картина острого ренокардиального синдрома (ОРКС). Наблюдалась прямая корреляция между клиническими проявлениями ОРКС и некоторыми лабораторными показателями, а именно, уровнем снижения СЗ фракции комплемента, СКФ, гематокритом, количеством моноцитов, степенью выраженности макрогематурии, повышением уровня АСЛО и ЦИК.

У больных ОРКС поражение сердца клинически проявлялось аритмией, предсердными и желудочковыми экстрасистолами, развитием сердечной астмы.

ЭКГ и ЭхоКГ исследования, проведенные во время приступов сердечной астмы, проявлялись в виде уменьшения вольтажа, уширения зубца Р, удлинения интервала PQ, уширения комплекса QRS, дилатации правого и левого предсердия. Вышеуказанные изменения являются следствием ремоделирования кардиомиоцитов.

По данным ЭхоКГ исследований у больных ОПП с систолической дисфункцией (перегрузкой) правого желудочка и дилатацией полостей, расширение нижней полой вены является признаком повышенного давления в полости правого предсердия и косвенным показателем повышения центрального венозного давления. Последнее, в свою очередь, приводит к прогрессированию почечной гипоперфузии, снижению СКФ, и соответственно увеличению гиперволемии. Это и есть основное звено развития и прогрессирования ОРКС при ОПСГН.

При ОРКС развитие сердечной астмы у больных ОПП можно объяснить следующим фактором: активность иммунного воспаления в почках проявляющаяся острым нарушением всех функций (снижение клубочковой фильтрации, олигоанурия, гиперволемиа, гипертония, гиперкалиемия) приводит к периферической вазоконстрикции, снижению перфузии крови в органах, в первую очередь, в кардиомиоцитах, к нарушению доставки кислорода с развитием ишемии коронарных артерий и нарушением функции миокарда. Эти изменения усугубляют нарушение микроциркуляции и повреждение почечной паренхимы, увеличивая гиперволемию, что приводит к дополнительному нарушению сердечной деятельности и развитию сердечной астмы.

Развивается порочный круг. У больных с ОПСГН без ОПП (первая группа) на фоне гипертонии, периферических отеков, гиперволемии и определенных лабораторных изменений показатели ЭКГ и ЭхоКГ тоже свидетельствуют о нарушении функции кардиомиоцитов, которые клинически проявлялись одышкой, чувством нехватки воздуха, без развития сердечной астмы.

Таким образом: в развитии ОРКС при ОПСГН основную роль играет степень выраженности гиперволемии с гипертонией, как результат активного иммунного воспаления клубочкового аппарата с развитием ОПП.

Как правило, сердечная астма не осложняется отеком легких ОРКС коррелирует со степенью снижения клубочковой фильтрации, СЗ фракцией комплемента, моноцитами, повышением уровня ЦИК и АСЛО, степенью макрогематурии и

гипертонией. ОРКС при ОПСГН с ОНС как правило имеет благополучный исход.

Выводы. 1. Острый ренокардиальный синдром у больных с ОПСГН с ОНС развивается в первые дни ОПП. Клинически проявляется приступами сердечной астмы, брадикардией, нарушением ритма. Как правило не осложняется отеком легких, имеет более благоприятный исход.

2. Наблюдается прямая корреляция между показателями этиологического фактора и клиническим проявлением болезни. Тяжелое течение ОПСГН с ОНС и развитием ОПП имело место при перенесенной стрептодермии.

3. Тяжесть клинических проявлений ОПП и ОРКС коррелирует со степенью макрогематурии и следующими лабораторными показателями: снижением СКФ, СЗ фракции комплемента, уровнем моноцитов и повышением уровня ЦИК, АСЛО. Последний показатель выше при перенесенной стрептодермии.

4. У всех больных с ОПСГН как с развитием ОПП, так и без него, лабораторным показателем активности иммунного воспаления является степень выраженности макрогематурии, а не протеинурии.

5. При ОПСГН с ОПП факторами риска развития ОРКС являются степень снижения СКФ, СЗ фракции комплемента, макрогематурия, гипертония, степень активности болезни.

6. При ОПСГН с ОНС гиперволемиа сопровождается периферической вазоконстрикцией и острой ишемией миокарда с дальнейшим развитием диастолической дисфункции левого желудочка, приводящей к развитию ОРКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Андросова С.О. Под ред. И.Е. Ториевой: Нефрология. М.: Медицина, 2010. 459 с.
2. Батюшин М. М. Повилайтите П. Е. Клиническая нефрология // М.: Джангар, 2010.-682 с. 3. Бенья Ф.М., Харламов А.И. Клинико-иммунологическая характеристика острого гломерулонефрита у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву // Воен.-мед. журн. 2009. - Т. 330, № 2. - сс. 76-77.
4. Бурова Л.А., Гаврилова Е.А., Пигаревский П.В и др. Способность стрептококков группы А типа М12 связывать иммунные комплексы и их роль в патогенезе постстрептококкового гломерулонефрита. // Мед. иммунология. 2014; 8, №5/6: 623-630.
5. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. и др. Острый постинфекционный гломерулонефрит // Новости медицины и фармации. Нефрология. 2009. - № 297. - 101.
6. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Клинико-лабораторные критерии поздних осложнений острого постстрептококкового гломерулонефрита с нефритическим синдромом у детей // Педиатрия: из XIX в XXI век: материалы II Рос. науч. конф. (Санкт-Петербург, окт. 2010 г.). - СПб., 2010. - С. 27
7. Минасян А.М., Клинико-патогенетическая характеристика и фармакотерапия кардиоренального синдрома. кн.- Ереван, 2016г., 21.
8. Ракитянская И.А. и др. Этиологические факторы развития острого пролиферативного гломерулонефрита, - «Нефрология» 2000г. N1, сс.7-9.
9. Рябов С.И. Нефрология. Том 1, сс.106-151. Спецлит. 2013.
10. Шипов Е.И. Нефрология. Клинические рекомендации. Гэотар-медиа 2016; 203-2014.
11. Шулутко Б.И. Острый гломерулонефрит, и не только в XXI веке. - «Нефрология» 2015г.: том 19, N6:14-19.

12. Цыгин А.Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей // Клиническая нефрология. 2009. - № 3. - 47-51.
13. Ahn S.Y., Ingulli T. Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis: an update // Current Opinion in Pediatrics 2008.-Vol. 20. pp.157-162. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e3282f45bfc>
14. Brenner B. et al.-The Renal Abnormality in Hypertension, a Proposed Defect in Glomerular Filtration Surface Area. Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management. Edited by Jaragh I., Brenner B., Raven Press: N4; 990, pp. 1151-1162.
15. Chuasuwan A., Keiium J.A. Cardiorenal Syndrome Type 3; Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. Semin. nephrol, 2012, 1am; 32(1) pp. 31-39.
16. Kingmaetel.-Renocardiac Syndromes, Physiopathology and Treatment Stratagems. Canadian Journal of Kidney Health and Disease. 2015; 2: 41.
17. Malleshappa Pavon.Incidence of Acute Cardiorenal Syndrome Type 3 in India. Division of Nephrology, Department of Medicine, Adichunchangriri Institute of Medical Sciences, B.G.Nagara, Kamatako, India.
18. Roy. R, Arhter A A., Rahman M.A. Hypertensive Cardiogenic Shock in Children with Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis. An Unusual Presentation. A Case Report. I. Ped. Nephrology 2015. 3(4); 170-173.
19. Tushar Jdhate, Syed Ahmed Zaki, Pretty Shanbag "Cardiac Status in Children with Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis. Saudi J.Kidney Dis transl. 2017; 28(4); 830-835.

SUMMARY

CORRELATION ANALYSIS BETWEEN CLINICO-LABORATORY AND INSTRUMENTAL INDICATORS OF CARDIAC INVOLVEMENT IN YOUNG ADULTS SUFFERING FROM ACUTE POST-STREPTOCOCCAL GLOMERULONEPHRITIS WITH ACUTE RENO-CARDIAL SYNDROME

Sargsyan M., Minasyan A., Alaverdyan T., Melkonyan A.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia

Study goal - to study the characteristics of the development of acute reno-cardial syndrome (ARCS) and correlation analysis between clinic-laboratory and instrumental indicators of cardiac involvement in young adults in acute post-streptococcal glomerulonephritis (APSG) with acute nephritic syndrome (ANS) complicated by acute kidney injury (AKI) and without it, to identify the role of the etiological factor on the course of APSG.

220 male patients with APSG with ANS aged 18-20 were examined. The patients were divided into 2 groups based on the functional state of kidneys. The first group included 140 patients with APSG without ANS, the second group included 80 patients with AKI.

Impairment of cardiovascular function was observed in all 220 patients. In 71.4% of group I patients bradycardia occurred, in 83.7% of group II patients, in addition to bradycardia, extrasystolic arrhythmia was observed. Lung congestion occurred in 17.8% of patients of group I and in all patients of group II. ECG and Echocardiography studies conducted during the cardiac asthma attacks occurred as a decrease of voltage, broadening of the P wave, lengthening of the PQ interval, broadening of the QRS complex, dilatations of the right and left atrium.

Thus in the development of acute reno-cardial syndrome (ARCS) the degree of manifestation of hypervolemia with hy-

per-tension, as a result of active immune inflammation of the glomerular apparatus with the development of AKI, plays the main role in the development of ARCS with APSG. ARCS is clinically manifested by cardiac asthma attacks, bradycardia, and rhythm disorders. The severity of clinical manifestations of AKI and ARCS correlates with the degree of macrohematuria, GFR decrease, complement C3 fraction, monocyte level and increased levels of CEC (ЦИК), ASLO. As a rule ARCS in case of APSG with ANS in young adults has a successful outcome. There is a direct correlation between the indicators of the etiological factor and clinical manifestation of the disease. The course was severe in case of previously occurred streptoderma.

Keywords: acute nephritic syndrome, cardiac involvement in young adults, remodeling of cardiomyocytes, correlation analysis.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И РЕНОКАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Саргсян М.В., Минасян А.М., Алавердян Т.Г., Мелконян А.М.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения

Цель исследования - изучить особенности развития острого ренокардиального синдрома (ОРКС) сердца и корреляционный анализ клинико-лабораторных и инструментальных показателей у молодых при остром постстрептококковом гломерулонефрите (ОПСГН) с остроснефритическим синдромом (ОНС) осложненным острым почечным повреждением (ОПП) и без него.

Обследованы 220 больных ОПСГН с ОНС мужского пола в возрасте от 18 до 20 лет. На основании функционального состояния почек больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 140 больных с ОПСГН без ОПП, во вторую - 80 больных с ОПП.

Нарушение функций сердечно-сосудистой системы наблюдалось у всех 220 больных. У 71,4% больных I группы имела место брадикардия, у 83,7% больных II группы, помимо брадикардии, наблюдалась экстрасистолическая аритмия. Застой в легких отмечался у 17,8% больных I группы и у всех больных II группы. ЭКГ и ЭхоКГ исследования, проведенные во время приступов сердечной астмы, проявлялись в виде уменьшения вольтажа, уширения зубца Р, удлинения интервала PQ, уширения комплекса QRS, дилатациями правого и левого предсердия. Таким образом, в развитии ОРКС при ОПСГН основную роль играет степень выраженности гипervолемии с гипертонией, как результат активного иммунного воспаления клубочкового аппарата с развитием ОПП. ОРКС при ОПСГН с ОНС у молодых, как правило имел благополучный исход. ОРКС клинически проявляется приступами сердечной астмы, брадикардией, нарушением ритма. Тяжесть клинических проявлений ОПП и ОРКС коррелирует со степенью макрогематурии, снижением СКФ, С3 фракции комплемента, уровнем моноцитов и повышением уровня ЦИК, АСЛО.

რეზიუმე

გულის დაზიანების კლინიკურ-ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მახვევლებების კორელაციური ანალიზი ახალგაზრდა პაციენტებში მწვავე პოსტსტრეპტოკოკური გლომერულონეფრიტით რენოკარდიალური სინდრომით

მ.სარგსიანი, ა.მინასიანი, ტ.ალავერდიანი, ა.მელკოიანი

ერევნის მკურნალობის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის მწვავე რენოკარდიალური სინდრომის განვითარების თავისებურებების განსაზღვრა და ახალგაზრდა პაციენტებში მწვავე პოსტსტრეპტოკოკური გლომერულონეფრიტით და მწვავე ნეფრიტული სინდრომით, თირკმლის მწვავე დაზიანებით და მის გარეშე.

გამოკვლეულია 18-20 წლის 220 პაციენტი-მამაკაცი მწვავე პოსტსტრეპტოკოკური გლომერულონეფრიტით და მწვავე ნეფრიტული სინდრომით. თირკმლების ფუნქციური მდგომარეობის გათვალისწინებით პაციენტები დაიყო 2 ჯგუფად. I ჯგუფში გაერთიანდა 140 პაციენტი მწვავე პოსტსტრეპტოკოკური გლომერულონეფრიტით თირკმლის მწვავე დაზიანების გარეშე, II-ში – პაციენტები თირკმლის მწვავე დაზიანებით.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის დარ-

ღვევები აღენიშნა 220-ვე პაციენტს. I ჯგუფის პაციენტთა 71.4%-ს აღენიშნა ბრადიკარდია, II ჯგუფის პაციენტთა 83.7%-ს, ბრადიკარდიის გარდა - ექსტრასისტოლური არიტმია. შეგუბება ფილტვებში აღენიშნა I ჯგუფის პაციენტების 17.8%-ს და II ჯგუფის ყველა პაციენტს. გულის ასთმის შეტევის მომენტში ნატარებული ეკგ- და ექოკარდიოგრაფიული კვლევებით გამოვლინდა ვოლტაჟის შემცირება, P კბილის და PQ ინტერვალის გახანგრძლივება, QRS-კომპლექსის გაფართოება, მარჯვენა და მარცხენა წინაგულის დილატაცია.

ამრიგად, მწვავე რენოკარდიალური სინდრომის განვითარებაში მწვავე პოსტსტრეპტოკოკური გლომერულონეფრიტის დროს ძირითად როლს ასრულებს პიპერვოლემიის და პიპერტონიის გამოხატულების ხარისხი, როგორც გორგლოვანი აპარატის აქტიური იმუნური ანთების შედეგი თირკმლის მწვავე დაზიანების განვითარებით.

მწვავე რენოკარდიალურ სინდრომს მწვავე პოსტსტრეპტოკოკური გლომერულონეფრიტით და მწვავე ნეფრიტული სინდრომით ახალგაზრდებში, როგორც წესი, აქვს კეთილსაიმედო გამოსავალი. მწვავე რენოკარდიალური სინდრომი კლინიკურად ვლინდება გულის ასთმის შეტევებით, ბრადიკარდიით, რიტმის დარღვევებით. კლინიკური გამოვლინებების სიმძიმე კორელირებს მაკროჰემატურიის ხარისხთან, გორგლოვანი ფილტვაციის სინქარის, კომპლემენტის C3 ფრაქციის, მონოციტების შემცირებასთან.

АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ МЫШЕЧНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ У ЛИЦ С ГЕНОМНЫМИ АББЕРАЦИЯМИ

¹Кочакидзе Н.Г., ²Мдивани Н.В.

¹Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта, кафедра анатомии, физиологии, биологии и биохимии; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Синдром Дауна, как особенная форма хромосомной аномалии, приводящая к умственной отсталости и ограничению фенотипических возможностей организма, впервые описан Л. Дауном в 1886 году.

С тех времен заболевание остается в центре внимания ученых, так как число лиц, страдающих синдромом Дауна неуклонно возрастает, одновременно увеличивается количество и направленность научных и методических разработок в области этиологии, генеза и лечения синдрома Дауна. Однако публикаций, посвященных реабилитации лиц с синдромом Дауна в том числе с использованием физических нагрузок, немного. Вопрос относительной реабилитации больных на основе физических нагрузок остается практически неизученным, формируя определенный методический лечебный и научно-практический «вакуум» в разделе патологий, обусловленных хромосомными аномалиями.

Доминирующее по сей день мнение о низкой выживаемости детей, страдающих синдромом Дауна, является несостоятельным, т.к. сведения о высокой показателях смертности относятся только к случаям с тяжелыми врожденными си-

стемными пороками, в частности, со стороны сердца и сосудов; однако, и в этих случаях непосредственной причиной летального исхода обычно является инфекция, осложнившая общий тяжелый фон, вызванный неполноценностью системы кровообращения.

Таким образом, увеличение частоты рождаемости детей с синдромом Дауна [3,11,13,15,36,37] и распространенности данной патологии [12,14,16,19,33] ставят перед необходимостью проведения исследований по целенаправленной терапии и реабилитации этих детей.

Определение синдрома Дауна как сложного комплекса факторов: задержки развития, в том числе эндокринной и нервной систем, наличие ментального дефекта недостаточность и развитие вторичных дистрофически-дегенеративных изменений диктует необходимость разработки методов терапии лиц с данной аномалией. Основным принципом является стимуляция процессов развития организма с одновременным усилением гормональной деятельности и метаболизма, устраняющих ментальный дефицит с превращением физического и интеллектуального одряхления. Наряду с ме-

дикаментозной терапией, особая роль в процессе реабилитации отводится лечебной физкультуре.

В связи этим, многолетние наблюдения больных синдромом Дауна, многофакторное изучение индивидуального генеза, данные собственных научно-практических трудов, а также многих исследователей [1,2,4,6,7,14,17,18,32,33] легли в основу рабочих предположений о целесообразности применения реабилитационных физических упражнений в качестве фактора восстановления гомеостаза у лиц с синдромом Дауна в комплексе со специальной стимулирующей терапией.

Предполагалось, что эти два метода терапии, воздействуя одновременно, могут стимулировать эффект медикаментозной терапии. В тоже время известно, что лекарственное воздействие наряду с небольшим эффектом, в некоторых случаях приводит к ощутимым побочным явлениям (диспептические симптомы, психомоторное перевозбуждение, раздражение кожных покровов и слизистых оболочек рта, усиление зубного кариеса) [8,10,18,21,22,26,31]. Следует подчеркнуть, что в реабилитационном режиме физические упражнения успешно применяются при совершенно разных по форме и тяжести заболеваниях, т.к. общеизвестно, что под влиянием регулярных физических упражнений в организме человека формируется комплекс структурных и функциональных изменений, в которых мышечной активности принадлежит ведущая роль в развитии нервной системы, мышечного и костного скелета и внутренних органов [9,23,25,34].

Отмечено, что физиологическая сущность занятий физическими упражнениями заключается в формировании комплекса прогрессивных изменений под влиянием многократно совершаемой мышечной работы с постепенно увеличивающейся нагрузкой. Эти изменения лежат в основе общего совершенствования организма и повышения его работоспособности в результате тренировки [5,27,29].

Важно также, что в процессе тренировки устанавливаются новые оптимальные взаимоотношения в деятельности всех систем, благодаря улучшению координирующей роли центральной нервной системы [20,24,27,28,30,35].

Вышеперечисленные положительные сдвиги, вызванные физическими упражнениями, составили основу наших предположений о возможном восстановительном воздействии физических упражнений на организм больных с синдромом Дауна.

Целью исследования явилось познание сущности физиологических механизмов и определение оптимальной мощности физической нагрузки для разработки специального комплекса физических упражнений.

Задачи исследования: 1) определить сущность перестройки физиологических систем при использовании специально разработанного комплекса физических упражнений на мышечную и вегетативную нервную системы.

Материал и методы. Исследованы лица с синдромом Дауна, старшего школьного возраста. Клинический диагноз подтвержден на основании обнаружения трисомии по 21-ой хромосоме. Анамнезные данные у исследуемых практически не отличались: во всех наблюдениях имелся порок сердца, стеноз магистральных сосудов, аномалии скелета и соматической мышечной системы, нарушения анатомо-физиологических функций.

Контрольную группу составили лица с клиническим диагнозом - синдром Дауна, с подтвержденным кариотипом – трисомия по 21-ой хромосоме. У лиц обеих групп были схожие данные анамнеза и режим жизнедеятельности.

Лица, объединенные в контрольную группу, получали лишь медикаментозную терапию.

В исследуемой группе физическая нагрузка (в качестве реабилитационного средства) применялась в течение двух лет. Интенсивность нагрузки поэтапно менялась от минимума к максимуму, с учетом функциональных возможностей исследуемых, через каждые шесть месяцев, поэтому весь процесс исследования был разделен на четыре этапа.

Полученную информацию обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента в программе SPSS 20.0.

В ходе исследования, для подсчета частоты сердечных сокращений (ЧСС) определяли интервалы R-R и подсчитывали частоту сердечных сокращений по формуле $ЧСС = \frac{60}{R-R}$.

Для определения артериального давления применяли аускультативный метод.

Для определения индекса Кердо использовали формулу $ИК = \frac{A}{\Pi}$, где Д-давление, П-пульс.

Коэффициент экономизации кровообращения (КЭК) вычисляли по формуле $КЭК = (СД - ДД) \cdot \Pi$, где СД-систолическое давление, ДД-диастолическое давление, П-пульс.

Жизненную емкость легких (ЖЕЛ) определяли методом спирометрии на сухом спирометре. Измеряли объем воздуха, полученный при максимальном выдохе, после максимального вдоха (спирометр портативный «ССП», Baseline (Fabrication Enterprises Inc.) США).

Максимальное потребление кислорода (МПК) определяли косвенным методом по методике В.Л. Карпмана. Работу проводили на велоергометре «Монарк», Монарк, Швеция) с силой механического тормоза 2 кп, работой одного оборота – 2,6=12 кгм.

Силовой индекс (СИ) вычисляли по формуле:

$$СИ = \frac{\text{Величина силы}}{\text{Масса}} \cdot 100\%$$

Величину силы измеряли ручным динамометром «ДПР-120», массу на весах «ВМ 150».

Для определения электропроводимости кожи применяли метод исследований кожно-гальванической реакции (КГР) по методу И.Р. Тарханова. Значения потенциалов фиксировали чувствительным гальванометром.

В качестве реабилитационной физической нагрузки применяли составленный нами комплекс физических упражнений.

При составлении комплекса физических упражнений для лиц с синдромом Дауна учитывались следующие параметры: аномалии развития и дисфункция физиологических систем, которые характерны для синдрома Дауна; характеристика учреждений, где находились исследуемые лица; условия и место проведения реабилитационных упражнений; уровень умственного развития исследуемых для выбора сравнительно простых, легко выполнимых упражнений. Мощность физической нагрузки рассчитывали по формуле: $N = \frac{A}{t} - \text{кгм/с}$, где А – количество выполненных движений, t – единица времени.

Результаты и обсуждение. Мышечная система

Результаты наших исследований показывают, что применение физической нагрузки мощностью $N=30$ кгм/с в течение шести месяцев в исследуемой группе вызвало повышение индекса силы, в среднем, на 1,4 ($\bar{X}=1,4$), с квадратическим отклонением $\pm 0,9$, фактическое значение t критерия $t_{\phi}=6,4$ (достоверность $p=0,05$, $t_{\phi} > t_{\phi}$).

На протяжении следующих шести месяцев в качестве

реабилитационного средства применяли физическую нагрузку мощностью $N=50$ кгм/с, что привело к увеличению индекса силы, в среднем, на 2,2 ($\bar{X}=2.2$) с квадратическим отклонением $\pm 0,32$, фактическое значение t критерия $t_{\phi}=6,4$ (достоверность $p=0,05$, $t_{\phi}>t_r$).

На основе морфо-функционального состояния больных исследуемой группы, мощность физической нагрузки увеличили - $N=70$ кгм/с, вследствие этого индекс силы увеличился, в среднем, на 2,2 ($\bar{X}=2.2$) с квадратическим отклонением $\pm 0,6$, фактическое значение t критерия $t_{\phi}=15,5$ (достоверность $p=0,05$, $t_{\phi}>t_r$).

За два года исследований у больных с синдромом Дауна, объединенных в контрольную группу, показатель деятельности мышечной системы не менялся, проверка показала, что индекс силы больных контрольной группы равен, в среднем, $31,5 \pm 8,6$ (рис. 1).

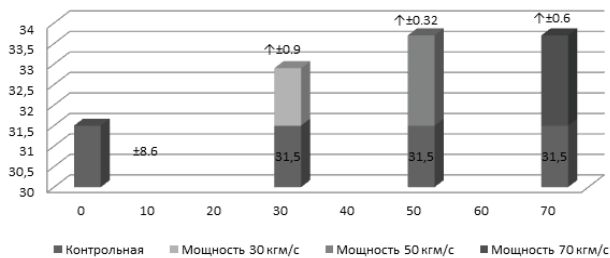


Рис. 1. Показатели СИ у пациентов с синдромом Дауна после физической терапии

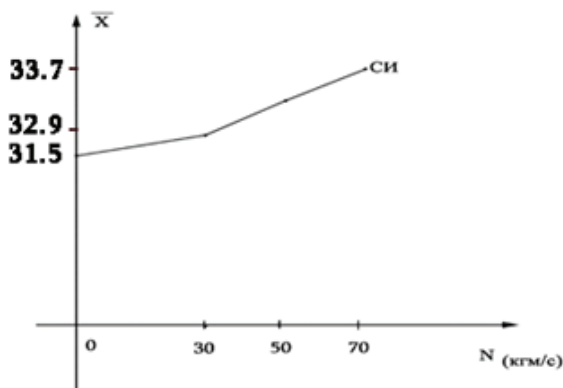


Рис. 2. Изменение СИ больных синдромом Дауна при мощности физической нагрузки 30, 50, 70 кгм/с

Из соображений наглядности изображения по осям абсциссы и ординаты выбран разный масштаб

На фоне реабилитации функционирования мышечной системы физическая нагрузка у пациентов с синдромом Дауна вызвала уменьшение мышечной контрактуры, предупреждение деформации различных частей тела, улучшение координации. Эти изменения, по всей вероятности, обусловлены определенными биохимическими сдвигами, происходящими в организме пациентов под влиянием физической нагрузки. А именно, существенным повышением активности ферментов, которые определяют скорость оборота расще-

пления и ресинтез фосфогенов (АТФ, АДФ, АМФ, КРФ), в частности, миекинази и криагин-фосфокиназы, В свою очередь, деятельность реабилитированных внутренних систем должна оказывать рефлекторное влияние на функциональное состояние скелетной мускулатуры (висцеро-моторные, обеспечить высокую функцию проприорецепторов, возбуждающихся при сокращениях скелетных мышц и являющихся начальным звеном рефлекторной регуляции их напряжения и интенсивности сокращения (таблица 1, рис. 2).

Вегетативная нервная система. Полученные экспериментальные данные (рис. 3), показали, что под физической нагрузкой мощностью 30 кгм/с электропроводимость кожи (ЭПК) пациентов с синдромом Дауна, объединенных в исследуемой группе, повысилась, в среднем, на 2,1 ($\bar{X}=2,1$), с квадратическим отклонением $\pm 0,5$, фактическое значение t критерия $t_{\phi}=2,1$ (достоверность $p=0,05$, $t_{\phi}>t_r$).

У тех же больных, на протяжении следующих шести месяцев переменная физическая нагрузка мощностью $N=50$ кгм/с вызвала повышение электропроводности кожи, в среднем, на 2,4 ($\bar{X}=2,4$), с квадратическим отклонением $\pm 0,8$, фактическое значение t критерия $t_{\phi}=2,02$ (достоверность $p=0,05$, $t_{\phi}>t_r$).

В конце исследований, после применения физической нагрузки мощностью $N=70$ кгм/с ЭПК у больных исследуемой группы возросла, в среднем, на 2,1 ($\bar{X}=2,1$), с квадратическим отклонением $\pm 0,9$, фактическое значение t критерия $t_{\phi}=2,6$ (достоверность $p=0,05$, $t_{\phi}>t_r$).

Во всех трех случаях, естественно, КГР уменьшилась на соответствующие ЭПК величины.

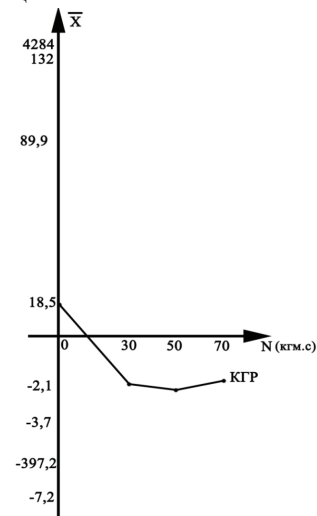


Рис. 3. Изменение КГР пациентов с синдромом Дауна при мощности физической нагрузки 30, 50, 70 кгм/с на соображений наглядности изображения, по осям абсциссы и ординат выбран разный масштаб

Электропроводимость кожи у пациентов с синдромом Дауна контрольной группы за время исследований не менялась. Проверка показала, что у пациентов контрольной группы ЭПК равна, в среднем, $18,5 \pm 1,6$ (Рис. 4).

Таблица 1. Коэффициент корреляции СИ пациентов с синдромом Дауна от мощности физической нагрузки

X_i	Y_i	$X_i - \bar{X}$	$Y_i - \bar{Y}$	$(X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$	$(X_i - \bar{X})^2$	$(Y_i - \bar{Y})^2$
30	1.4	-20	-0.5	10	400	0.25
50	2.2	0	0.3	0	0	0.09
70	2.2	20	0.3	6	400	0.09

$$R_{xy} = 0.8$$

Таблица 2. Коэффициент корреляции ЭПК (КГР) пациентов с синдромом Дауна от мощности физической нагрузки

X_i	Y_i	$X_i - \bar{X}$	$Y_i - \bar{Y}$	$(X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$	$(X_i - \bar{X})^2$	$(Y_i - \bar{Y})^2$
30	2.1	-20	-0.1	2	400	0.01
50	2.4	0	0.1	0	0	0.01
70	2.1	20	-0.1	-2	400	0.01

$$R_{xy} = -0.83$$

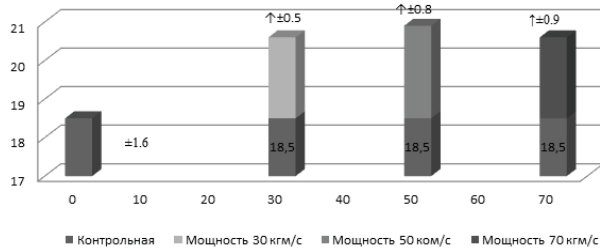


Рис. 4. Изменение КГР пациентов с синдромом Дауна при мощности физической нагрузки 30, 50, 70 кгм/с

Для выяснения значения фактора мощности в структуре реабилитации – это расчет коэффициента корреляции. Нами использована корреляционная связь, когда одному (фактическому) значению признака (аргумента) соответствует несколько значений функций.

Коэффициент корреляции R_{xy} кожно-гальванической реакции от мощности физической нагрузки представляет собой отрицательное число, приближенное к единице (таблица 2).

В вегетативной нервной системе организма пациентов с синдромом Дауна, под действием физической нагрузки, по всей вероятности, происходит улучшение процесса, вовлечение всех звеньев вегетативной нервной системы в ответные реакции, возникновение и закрепление выгодных для организма пациентов приспособительных изменений, развитие функциональной перестройки вегетативной нервной системы. Целенаправленная регулярная мышечная работа улучшает согласованную деятельность двигательных и вегетативных центров, а высшие отделы ЦНС обеспечивают при этом достаточный уровень регуляции вегетативной службы через моторно-висцеральные влияния. Улучшаются адаптационно-трофические влияния симпатической нервной системы, обуславливающие уровень общего неспецифического возбуждения, тонусов высших отделов центральной нервной системы, а также возбудимость и лабильность скелетных мышц, рецепторов и других периферических органов.

Вегетативная нервная система, парасимпатические и симпатические ее отделы, реабилитационные воздействия на организм осуществляют посредством холино- и адренорецепторов, которые выделяют медиаторы (ацетилхолин, адреналин и норадреналин), вызывающие возбуждение эфферентных клеток. В основе этого процесса лежит химическое взаимодействие медиатора с хеморецепторными белками, вследствие чего изменяется структура хеморецепторных белков, повышается ионная проницаемость в постсинаптической мембране и возбуждение эфферентных клеток [38]. Медиаторы вегетативных нервных волокон разрушаются сравнительно медленно, и поэтому длительное время действуют на эфференты, вызывая продолжительную деполяризацию мембраны эфферентных клеток, тем самым способствуя возникновению длительного возбуждения.

ЛИТЕРАТУРА

- ქონაკიძე ნ.გ. დნმ არაგემიური სინდრომისა და ქრომოსომების შესწავლა დაუნის სინდრომით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში. საბჭოთა მედიცინა, თბილისი, (1981), №1.
- ქონაკიძე ნ.გ. ქრომოსომულ დარღვევათა ფორმები და დედის ასაკი დაუნის სინდრომით დაავადებულთა ავადმყოფებში. საქ. უმაღლესი სასწავლებლების ბიოლოგთა III რესპუბლიკური სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია/თეზისები. თბილისი, 1982.
- ქონაკიძე ნ.გ. დაუნის სინდრომით დაავადებულ ბავშვთა შობადობის დამოკიდებულება დედის ასაკზე. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე, თბილისი, 1985, №2.
- A world without Down's syndrome? By Alison Gee BBC News Magazine. 29 September 2016. <https://www.bbc.com/news/magazine-37500189>
- Abou Elmagd, Mohammed. General physiological concepts in physical education and sports. International Journal of Physiology, Nutrition and Physical Education. 2016. 29. 29-32. <http://www.journalofsports.com/archives/2016/vol1/issue2/1-2-3>
- Asim1, A., Kumar1, A., Srinivasan, & Agarwal1, S.. "Down syndrome: an insight of the disease". (2015, June 11) Retrieved from <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-015-0138-y>.
- Bull, M. J. Health Supervision for Children With Down Syndrome. Pediatrics, 2011, 128(2), 393–406. doi: 10.1542/peds.2011-1605.
- Bull, M. J. Improvement of Outcomes for Children with Down Syndrome. The Journal of Pediatrics, 2018, 193, 9–10. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.014
- Chahar, O. S. Physiological basis of growth and development among children and adolescents in relation to physical activity. Am J Sports Sci Med, 2014, 2(5), 17-22. !!!
- Children with Down Syndrome: Health Care Information for Families. (n.d.). Retrieved from <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/developmental-disabilities/Pages/Children-with-Down-Syndrome-Health-Care-Information-for-Families.aspx>.
- Cuckle, H. S. Primary prevention of Down's syndrome. Retrieved from Int J Med Sci. 2005; 2(3): 93–99. Published online 2005 Jul 1. doi: 10.7150/ijms.2.93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1168873/>.
- Data and Statistics on Down Syndrome. Centers for Disease Control and Prevention. 2019, September 19. Retrieved from <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/data.html>.
- Down syndrome. 2018, March 8. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/down-syndrome/symptoms-causes/syc-20355977>.
- Down Syndrome. (n.d.). National Institutes of Health. 6/21/2018. Retrieved from <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/downsyndrome>.

15. Etiology of Down Syndrome: Evidence for Consistent ... (n.d.). Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/26298918_Etiology_of_Down_Syndrome_Evidence_for_Consistent_Association_Among_Altered_Meiotic_Recombination_Nondisjunction_and_Maternal_Age_Across_Populations.
16. Genetics of Down Syndrome: An Update. *Down Syndrome Children - An Update*, 2015, 45–60.
17. Ghosh, S., Feingold, E., Dey, S. K.. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. 2009, July. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2732749/>.
18. Gratiyas Tom Mundakel, MBBS, DCH Attending Neonatologist, Kings County Hospital; Clinical Assistant Professor, Department of Pediatrics, State University of New York Downstate Medical Center. Purushottam Lal, MD Resident Physician, Department of Pediatrics, Children's Hospital at SUNY Downstate. *Down Syndrome*. Apr 30, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/943216-overview#a1>.
19. Kazemi, M., Salehi, M., & Kheirollahi, M. Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. 2016. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125364/>.
20. Ken Pitetti, Tracy Baynard, Stamatis Agiovlasis: Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. *Journal of Sport and Health Science*. Volume 2013: 2 (1): 47-57 <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2012.10.004>
21. Kessler Anna (UK) and Sawtell Mary (UK). The Genetics of Down's Syndrome. 2016, May 3. Retrieved from <http://www.intellectualdisability.info/diagnosis/articles/the-genetics-of-downs-syndrome>.
22. Kreicher, K. L., Weir, F. W., Nguyen, S. A., & Meyer, T. A. (2018, February). Characteristics and Progression of Hearing Loss in Children with Down Syndrome. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174076>.
23. Lloyd, M., Burghardt, A., Ulrich, D. A., & Angulo-Barroso, R. (2019, May 15). Physical Activity and Walking Onset in Infants With Down Syndrome in: *Adapted Physical Activity Quarterly* Volume 27 Issue 1. 2010. Retrieved from <https://journals.humankinetics.com/view/journals/apaq/27/1/article-p1.xml>.
24. Mendonca, G. V., Pereira, F. D., & Fernhall, B. Effects of combined aerobic and resistance exercise training in adults with and without Down syndrome. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2011, 92(1), 37-45.
25. Nazarenko, L. D., Kolesnik, I. S., & Osipov, D. A. Physiological basis of sports training system development among boxers. Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта, 2017, 12(4 (eng)).
26. Nightengale, E., Yoon, P., Wolter-Warmerdam, K., Daniels, D., Hickey, F. Understanding hearing and hearing loss in children with Down syndrome. *Am J Audiol*. 2017; 26:301–308.
27. Patrick M. Cowley, Lori L. Ploutz-Snyder, Tracy Baynard, Kevin S. Heffernan, Sae Young Jae, Sharon Hsu, Miyoung Lee, Kenneth H. Pitetti, Michael P. Reiman & Bo Fernhall. The effect of progressive resistance training on leg strength, aerobic capacity and functional tasks of daily living in persons with Down syndrome, *Disability and Rehabilitation*, 2011, 33:22-23, 2229-2236, DOI: 10.3109/09638288.2011.563820
28. Phil E. Esposito, Megan MacDonald, Joseph E. Hornyak, Dale A. Ulrich. Physical Activity Patterns of Youth with Down Syndrome. *Intellectual and Developmental Disabilities: April* 2012, Vol. 50, No. 2, pp. 109-119.
29. Physical activity patterns in children with and without Down syndrome. (n.d.). Retrieved from <https://www.tandfonline.com>
30. Pitetti, K., Baynard, T., & Agiovlasis, S.. Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. 2012, November 8. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254612000786>.
31. Shott, S.R., Joseph, A., Heithaus, D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 61:199–205.
32. Simmons J. *The Down Syndrome Transition Handbook: Charting Your Child's Course to Adulthood*. Bethesda, MD: Woodbine House; 2010.
33. Thomas, J. Down Syndrome: Facts, Statistics, and You. (2019, May 13). Retrieved from <https://www.healthline.com/health/down-syndrome/down-syndrome-facts#1>.
34. Vogiatzis, I., & Zakyntinos, S. The physiological basis of rehabilitation in chronic heart and lung disease. *Journal of Applied Physiology*, 2013, 115(1), 16-21.
35. Wajuhian, S.O. (n.d.). Down syndrome: An overview. Retrieved from <https://avehjournal.org/index.php/aveh/article/view/346/545>.
36. What is Down Syndrome?: National Down Syndrome Society. (n.d.). Retrieved from <https://www.ndss.org/about-down-syndrome/down-syndrome/>.
37. Бабаян В.В. Клинико-функциональная и метаболическая характеристика детей с синдромом Дауна. Москва. 2013, 152. <https://www.dissercat.com/content/kliniko-funktsionalnaya-i-metabolicheskaya-kharakteristika-detei-s-sindromom-dauna>
38. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Иванова И.В., Бобылова М.Ю., Красильщикова Т.М. Клинико-Электроэнцефалографические, Нейровизуализационные Характеристики И Эффективность Антиэпилептической Терапии Синдрома Веста У Пациентов С Синдромом Дауна (Результаты Собственных Наблюдений). Ж. Фарматека. Издательство: Бионика Медиа, Москва, 2015. eLIBRARY ID: 24295090 <https://elibrary.ru/item.asp?id=24295090>

SUMMARY

ABERRATION GENOMS HAVING PEOPLE'S REHABILITATION IN SOME ASPECTS OF MUSCULAR AND VEGETATIVE SYSTEM

¹Kochakidze N., ²Mdivani N.

¹Georgian State University of Physical Education and Sport, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Rehabilitation influences of adaptive physical exercises are based on interrelation of impellent and also vegetative and muscular functions. In particular at corrective picked up physical exercises according to functionalities of an organism muscular and vegetative system causes positive changes in work of internal bodies.

The purpose of our experiment was to study the role of physical exertion in the process of comparative restoration of impaired homeostasis of individuals with limited abilities (Down syndrome), along with drug therapies; establishing the form and power of physical impact.

Received data of researching and control group, allows conclude, that the complex adaptive exercises and correct by selected power of physical load, with the accounting of time, causes comparative rehabilitation of muscular and vegetative systems for people with congenital aberration of genes, which is very important for their vital activity, from our point of view.

Keywords: aberration, rehabilitation, vegetative functions, motor-visceral reflex, gemone, muscular and vegetative system, physical therapy, capacity, optimal physical load, trisomia, limited ability, down syndrome, phenotype.

РЕЗЮМЕ

АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ МЫШЕЧНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ У ЛИЦ С ГЕНОМНЫМИ АББЕРАЦИЯМИ

¹Кочакидзе Н.Г., ²Мдивани Н.В.

¹Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта, кафедра анатомии, физиологии, биологии и биохимии; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Реабилитационные влияния адаптивных физических упражнений основаны на взаимосвязи двигательных, а также вегетативных и мышечных функций. В частности при правильно подобранной физической нагрузке мышечная деятельность моторо-висцеральными рефлексам вызывает положительные изменения в работе внутренних органов.

Целью исследования являлись наряду с медикаментозной терапией, определение роли физических нагрузок в процессе сравнительного восстановления нарушенного гомеостаза у лиц с ограниченными возможностями (синдром Дауна), установление формы и мощности физического воздействия.

Исследования проводились в течение двух лет в исследуемой и контрольной группах. Мощность физической нагрузки (количество движений, требуемые для выполнения простых упражнений) менялась через каждый шесть месяцев. В этом же временном интервале осуществлялась проверка физиологических данных.

Полученные данные исследовательской и контрольной групп позволяют сделать вывод, что комплекс адаптивных упражнений и установленная в результате исследования оптимальная мощность физических нагрузок с учетом времени воздействия на организм обуславливает сравнительную реабилитацию мышечной и вегетативной систем у лиц с врожденной абберацией генома, т.е. лиц с ограниченными возможностями (синдром Дауна), что весьма значимо для их повышения качества их жизни.

რეზიუმე

კუნთოვანი და ვეგეტატიური ნერვული სისტემის რეაბილიტაციის ზოგიერთი ასპექტი გენომური აბერაციების მქონე პირებში

¹ნ.კოჩაკიძე, ²ნ.მდივანი

¹საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ადაპტაციური ფიზიკური ვარჯიშების სარეაბილიტაციო ზემოქმედება ემყარება კუნთური, ვეგეტატიური და სამოდრო ფუნქციების ურთიერთკავშირს. სწორად შერჩეული ფიზიკური თერაპიის გამოყენების შემთხვევაში, კუნთური მუშაობა მოტორო-ვისცერული რეფლექსების მეშვეობით იწვევს შინაგანი ორგანოების მუშაობაში დადებით ცვლილებებს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მედიკამენტოზური თერაპიის პარალელურად ფიზიკური დატვირთვის როლის განსაზღვრა დარღვეული ჰომეოსტაზის აღდგენის პროცესში შეზღუდული შესაძლებლობების პირებში (დაუნის სინდრომი), ფიზიკური ზემოქმედების ფორმის და სიძლიერის დადგენა რეაბილიტაციის პროცესში.

გამოსაკვლევე და საკონტროლო ჯგუფებში კვლევა ტარდებოდა 2 წლის განმავლობაში. დატვირთვის სიმძლავრე (მარტივი ვარჯიშების შესასრულებლად წარმოებული მოძრაობის რაოდენობა) იცვლებოდა ყოველ ექვს თვეში. დროის ასეთსავე ინტერვალში მოწმდებოდა საკვლევე და საკონტროლო ჯგუფებში გაერთიანებულ პირთა ფიზიოლოგიური მონაცემები.

საკვლევე და საკონტროლო ჯგუფებში მიღებული კვლევის შედეგები იძლევიან საფუძველს დასკვნისთვის, რომ მარტივი ფიზიკური დატვირთვების კომპლექსი და გამოკვლევის პროცესში დადგენილი ფიზიკური დატვირთვების სიმძლავრე, ორგანიზმზე მათი ზემოქმედების დროის გათვალისწინებით, განაპირობებენ საკვლევე პირთა (აბერაციული გენომის, ანუ შეზღუდული შესაძლებლობების – დაუნის სინდრომი) კუნთოვანი და ვეგეტატიური ნერვული სისტემების შედარებით რეაბილიტაციას, რაც, ჩვენის აზრით, ძალიან მნიშვნელოვანია მათი ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებისათვის.

THE PECULIARITIES OF AVERAGE VALUES OF THE INDICES OF NON-VIRUS LABORATORY MARKERS OF ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Abrahamovych U., Abrahamovych O., Guta S., Tsyhanyk L., Romaniuk O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Epstein Barr Virus (EBV) originates from the subgroup of herpes viruses which have infected more than 90,0 % of adults worldwide [1,5]. A special importance is attached to its affection of the patients with (up to 98,5% [2]) Systemic Lupus Erythematosus (SLE). This is a chronic autoimmune illness which arises as a result of the violation of the mechanisms of immune regulation process and is characterized with multisystem damage and is potentially dangerous for the patients.

These verity of the problem is conditioned by the fact that in the process of infection along with active replication, EBV may change the manifestation of SLE. When it causes the changes, they are mostly non - specific, that is why the doctors of the primary range at the early stages of SLE patient's examination apply a basic complex of laboratory tests as they do not have any reasons to suspect EBV and prescribe expensive serological virus tests. We still have not found out which indices of active virus infection for SLE patients are the most productive and in- formative.

The aim of the research - To find out the peculiarities of average values of the indices of non-virus laboratory markers of active Epstein Barr virus infection for the patients with Systemic Lupus Erythematosus.

Material and methods. Under the diagnosis of SLE and along with pre-certification we conducted a random research (a complex clinical, laboratory and instrumental research of all the organs and systems till the beginning of the treatment according to the orders by Ministry of Health of Ukraine 12.10.2006 № 676 «On the Validation of the Protocols of the First Aid by the certification «Rheumatology»), after the written agreement was provided and a complex examination was fulfilled, according to the principles of Helsinki Declaration of Human Rights, European Board Convention on human rights and biomedicine and corresponding laws of Ukraine, we have involved 120 patients (15men (12,50%) and 105 women (87,50%) aged from 18 to 69 years old (average age 39,38±12,40 of the year)), who were in the department of Rheumatology of Communal Non - profit Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Clinical Hospital» in 2013–2016 ys. All the patients with SLE had all the routine laboratory tests done, including general blood test, biochemical blood test (total cholesterol content, creatinine, glucose, total bilirubin, aspartate aminotransferase (AsT), alanine aminotransferase (AIT), C-reactive protein (CRP), antistreptolysin-O (ASLO)), proteinogram, and also specific immunological tests (the determination of the antibodies caption to double - stranded deoxyribonucleic acid (antibodies to double-stranded deoxyribonucleic acid-anti-dsDNA, antinuclear antibodies (antinuclear antibody-ANA), antiphospholipid antibodies IgM, antiphospholipid antibodies IgG, the index of total complement). Apart from this, to diagnose EBV infections we have conducted the test for IgM and IgG antibodies to the virus in blood serum (by the method of immune ferment analysis with the use of immune chemical electrocheluminiscent analyzer Cobas e411, Roche Diagnostics, Switzerland).

All the patients (16 women (13,33%) at the age from 23 to 69 years old (average age 43,94±3,20 years)) with an increased cap-

tion of IgM had a confirmed EBV replication determined by deoxyribonucleic acid (DNA) of the virus on the mucous membrane of a mouth cavity and in the blood by the method of polymerase chain reaction by amplifier Rotor-Gene 6000, «Corbett Research», Australia) and they made a research group (RG). Other (85,83%) 103 patients (women at the age from 18 to 69 years (average age 39,38±1,23 years), 15 men at the age from 19 to 54 years (average 39,93±2,71 years) without active EBV (caption IgM within norm, high caption of IgG) made a group of contrast (CG). The first (0,83 %) patient (a woman aged 32) had her EBV antibodies within norm.

To achieve the aim of the research we have fulfilled four steps: the first, dedicated to the analysis of deviations in general blood tests of SLE patients of the RG having compared them with analogic indices of the patients of CG, the second one is the comparison of certain indices of biochemical blood test, the third was dedicated to the changes of protein gram and the fourth – to the indices of specific immunological research.

The statistical analysis has been conducted on the personal computer in MS Excel and SPSS on the basis of the lists of conjugation along with the calculation of the indices of diagnostic value and also Statistica 6.0 software with the use of descriptive data and Student t-criterion (William Silly Gosset) to compare the samples with a normal distribution. When $p < 0,05$, $p < 0,01$ and $p < 0,001$, then the difference was considered statistically reliable.

Results and discussion. The results of the first step of the research have been provided in the Table 1.

Analyzing the changes of the indices of general blood test we have found out that the average number of erythrocytes of the patients with active EBV infection ($3,86 \pm 0,14 \times 10^{12}/l$) was to some extent lower than of the ones without active infection ($4,10 \pm 0,56 \times 10^{12}/l$, $p > 0,05$). The average content of hemoglobin for the patients with SLE out of RG was $105,19 \pm 4,65$ g/l, which is certainly ($p < 0,05$) less than for the patients out of CG ($117,64 \pm 1,87$ g/l). The average number of leukocytes for the patients with active EBV infection ($6,70 \pm 0,74 \times 10^9/l$) was also a little lower than in the group of patients without active infection ($6,48 \pm 0,29 \times 10^9/l$, $p > 0,05$). The average number of leukocytes for the patients of RG and in CG almost did not differ ($1,60 \pm 0,24$; $1,62 \pm 0,10 \times 10^9/l$). We have also found out a credibly ($p < 0,05$) higher average number of monocytes for the patients of RG ($0,52 \pm 0,07 \times 10^9/l$), than for the patients of CG ($0,34 \pm 0,02 \times 10^9/l$). In the group of patients with active EBV infection the average number of thrombocytes was a little lower than in the group of patients without one. ($229,53 \pm 20,08 \times 10^9/l$; $226,79 \pm 8,96 \times 10^9/l$, $p > 0,05$). The average value of ESR of the patients of RG and CG did not differ ($26,31 \pm 3,69$ mm/hr; $25,47 \pm 1,56$ mm/hr respectively, $p > 0,05$).

So, the results of the evaluation of change of blood test indices testify to the fact that the patients with active EBV infection had their average content of hemoglobin a lot higher ($105,19 \pm 4,65$ g/l), when an average number of monocytes was a lot higher (however, it was within referential indices), than in the group of patients with SLE without active infection of EBV.

The study of certain indices of biochemical blood test for the second step of our research has been provided in the Table 2.

Table 1. Average value of the indices of general blood test for the patients with systemic lupus erythematosus with the active Epstein Barr viral infection (M±m; p)

The names of the indices of general blood test and their referential values	Average value, M±m		Credibility, p
	RG	CG	
Erythrocytes (f/m 3,90-5,20/4,30-5,75x10 ¹² /l)	3,86±0,14	4,10±0,56	p>0,05
Hemoglobin (f/m120,00-140,00/130,00-160,00g/l)	105,19±4,65	117,64±1,87	p<0,05
Leukocytes (4,00-9,00 x10 ⁹ /l)	6,70±0,74	6,48±0,29	p>0,05
Lymphocytes (1,10-4,50 x10 ⁹ /l)	1,60±0,24	1,62±0,10	p>0,05
Monocytes (0,10-0,80 x10 ⁹ /l)	0,52±0,07	0,34±0,02	p<0,05
Thrombocytes (140,00-440,00 x10 ⁹ /l)	229,53±20,08	226,79±8,96	p>0,05
ESR (f/m 0,00-15,00/0,00-12,00mm/hr)	26,31 ±3,69	25,47±1,56	p>0,05

Table 2. Average value of certain indices of biochemical blood test for the patients with systemic lupus erythematosus with active Epstein–Barr virus infection (M±m; p)

The names of the indices of biochemical blood test and their referential values	Average value, M±m		Credibility, p
	RG	CG	
Total cholesterol (0,00 - 5,20mmol/l)	5,74±0,43	5,57±0,17	p>0,05
Creatinine (f/m0,00 – 80,00/0,00 – 06,00mcmml/l)	63,14±5,05	62,22±2,16	p>0,05
Glucose (4,10-5,90mmol/l)	4,84±0,19	5,09±0,08	p>0,05
Total bilirubin (0,00 - 18,70mcmml/l)	15,45±0,86	16,02±0,39	p>0,05
AsT (f/m0,00 – 31,00/0,00 – 37,00un/l)	33,21±8,96	25,09±1,73	p>0,05
AIT (f/m 0,00 – 33,00/0,00 – 41,00un/l)	41,28±9,65	24,11±1,78	p<0,05
C-RP (0,00-5,00mg/l)	15,93±3,17	9,82±1,19	p<0,05
ASLO (0,00-200,00 AO)	176,01±15,66	179,36±10,96	p>0,05

Table 3. Average value of the indices of proteinogram for the patients with systemic lupus erythematosus with active Epstein –Barr virus infection (M±m; p)

The names of the indices of protein graph and their referential values	Average value, M±m		Reliability, p
	RG	CG	
Total albumin (64,00 – 83,00 g/l)	75,03±1,48	70,60±0,76	p<0,05
Albumin (52,00 – 65,00g/l)	52,09±2,08	52,09±0,81	p>0,05
α ₁ -globulines (2,50-5,00g/l)	3,36±0,34	4,29±0,17	p<0,05
α ₂ -globulines (7,00-13,00g/l)	9,53±0,79	10,76±0,33	p>0,05
β-globulines (8,00-14,00g/l)	13,79±0,57	12,86±0,26	p>0,05
γ-globulines (12,00-22,00g/l)	21,67±1,38	19,92±0,64	p<0,05

The analysis of the changes of some indices of biochemical blood test for the patients with SLE provided in the table 2, allows claiming that the average content of total cholesterol for the patients with SLE and active EBV infection and without it did not credibly differ (5,74±0,43 mmol/l; 5,57±0,17 mmol/l respectively, p>0,05). The average content of creatinine for the patients of RG was to some extent higher than for the ones of CG (63,14±5,05 mcmml/l; 62,22±2,16 mcmml/l respectively, p>0,05). The average content of glucose for the patients of RG and CG did not differ radically as well (4,84±0,19 mmol/l, 5,09±0,08 mmol/l respectively, p>0,05). The average content of bilirubin and AsT (33,21±8,96 un/l, 25,09 ±1,73 un/l respectively) for the patients with SLE with active EBV infection for the patients with SLE with active EBV infection did not differ radically (p>0,05). We have found out that AsT (33,21±8,96 un/l, 25,09±1,73 un/l respectively) did not differ radically (p>0,05).

We have found out that the average content of AIT of the patients with SLE with active EBV infection amounted to 41,28±9,65 un/l, which was reliably higher (p<0,05) (24,11±1,78 un/l) than of those without it. The data we have received coincides with the results of American researchers [6], who have found out hypertransferraseemia of the patients infected by EBV and suspect autoimmune hepatitis. We have found out that the average content of C-RP for the patients of RG was also reliably (p<0,05) higher, than in CG (15,93±3,17 mg/l, 9,82±1,19 mg/l respectively). The results of our research coincide with the ones of American [4] and Egyptian [3] researchers who also describe reliably higher values of C-RP for the patients infected with SLE.

The average caption of ASLO for the patients with active EBV infection and without it did not reliably differ (176,01±15,66 IU; 179,36±10,96 IU respectively, p>0,05).

Table 4. Average value of some immunological indices for the patients with systemic lupus erythematosus with active Epstein-Barr virus infection (M±m; p)

The names of immunological indices and their referential values	Average Value, M±m		Reliability, p
	RG	CG	
Anti-dsDNA (0,00-25,00IU/ml)	58,30±6,83	39,02±3,05	p<0,01
ANA (0,00-1,00)	4,04±0,57	2,37±0,21	p<0,01
Antiphospholipidantibodies IgM (0,00 -10,00IU/ml)	7,31±1,41	7,86±1,51	p>0,05
Antiphospholipidantibodies IgG (0,00-10,00IU/ml)	8,38±2,62	5,64±1,18	p>0,05
General complement (50,00-60,00)	33,50±7,67	49,56±3,37	p<0,05

The alterations of some indices of biochemical blood test discovered in the process of our research testify to the fact that the patients with active EBV infection had the average content of AIT (41,28±9,65 un/l) and C-RP (15,93±3,17 mg/l) was radically higher than in the group of patients without active EBV infection.

The results of the third step of our research which lay in the analysis of proteinogram change for the patients with SLE have been provide in the Table 3.

According to the results of the deviations in proteinogram for the patients with SLE we have discovered that the average content of total albumin was reliably higher than for the patients with active EBV infection than without it (75,03±1,48 g/l; 70,60±0,76 g/l; p<0,05). The average content of albumin for the patients of RG and CG did not differ (52,09±2,08 g/l; 52,09±0,81 g/l respectively, p>0,05). We have also found out that the average content of α1-globulines in the group of patients with active EBV infection amounted to 3,36±0,34 g/l, which is reliably (p<0,05) lower, than in the group of patients without it (4,29±0,17 g/l). The patients with active EBV infection and without it had their content of α2-globulines (9,53±0,79 g/l; 10,76±0,33 g/l respectively) and the average content of β-globulines (13,79±0,57 g/l; 12,86±0,26 g/l respectively) did not reliably differ (p>0,05). However, the average content of γ-globulines (p<0,05) was higher for the patients of RG than of the ones of CG (21,67±1,38 g/l; 19,92±0,64 g/l respectively).

The results we have received as a result of the analysis of the indices of proteinogram testify to the fact that the patients suffering from SLE with active EBV infection had their content of total albumin and of γ-globulines reliably higher than the patients with SLE, but without active EBV infection, but within their referential indices. The results of specific immunological research for the patients with SLE, fulfilled at the fourth step of our research have been represented in the Table 4.

According to the results of the analysis of anti-ds DNA for the patients of RG was reliably (p<0,01) higher than of the ones of CG (58,30±6,83 IU/ml; 39,02±3,05IU/ml respectively). Average caption of ANA was to large extent higher in the group of patients with active EBV than without it (4,04±0,57; 2,37 ±0,21 respectively; p<0,01). However, the average caption of antiphospholipide antibodies IgM (7,31±1,41 IU/ml; 7,86±1,51 IU/ml respectively) and average caption of antiphospholipide antibodies IgG (8,38±2,62 IU/ml; 5,64±1,18 IU/ml respectively) in the group of patients with active EBV infection and in the group without one did not differ statistically (p>0,05). We have also discovered that the average index of general complement in the group of patients with active EBV infection was reliably (p<0,05) lower, than in the group without it (33,50±7,67; 49,56±3,37 respectively).

Having analyzed the results of immunological research of the patients with SLE we have found out the reliably higher val-

ues of anti-ds DNA (58,30±6,83 IU/ml) and ANA (4,04±0,57) for the patients with active EBV infection and a lower value of the index of a total complement (33,50±7,67), which can testify to a negative influence of active virus on the state of immune system of the patients with SLE.

Conclusions. The patients with Systemic Lupus Erythematosus with active Epstein –Barr infection have the features of the average values of non-viral laboratory markers which are reliably higher than for those infected without active virus replication and they are the indices of hyperalaninaminotransferaseemia (to 41,28±9,65 un/l), the content of C-reactive protein (to 15,93±3,17 mg/l), of the average caption of antibodies to double-stranded deoxyribonucleic acid (to 58,30±6,83 IU/ml) and the caption of antinuclear antibodies (to 4,04±0,57); the average values of the indices of average content of hemoglobin are also reliably lower (to 105,19±4,65 g/l) as well as the index of a total complement (to 33,50±7,67).

The regularities of changes of the indices of the conducted research discovered in the process of our research allow us to suspect active Epstein –Barr Virus Infection for the patients with systemic lupus erythematosus. The ultimate verification of this needs the application of direct serological tests.

REFERENCES

1. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. // *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:370516. doi:10.1155/2012/370516
2. Esen BA, Yılmaz G, Uzun S, et al. Serologic response to Epstein-Barr virus antigens in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):79-83. doi:10.1007/s00296-010-1573-4
3. Fakhreldin S et al. Predictive potential of the disease activity index and C-reactive protein for infection in systemic lupus erythematosus patients // *The Egyptian Rheumatologist* 2015;37(4):171-175.
4. Littlejohn E., Marder W., Lewis E., Francis S., Jackish J., McCune W.J., Somers EC
The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever // *Lupus.* 2018 Jun; 27(7): 1123–1129. DOI:10.1177/0961203318763732
5. Longnecker R.M., Kieff E., Cohen J.I. Epstein-Barr virus. (eds. Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, et al.). *Fields Virology*, 5th edn. WoltersKluwer/LippincottWilliams&Wilkins, Philadelphia, PA, 2013; 1898–959.
6. Wada Y, Sato C, Tomita K, Ishii-Aso R, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito T, Ueno Y. Possible autoimmune hepatitis induced after chronic active Epstein-Barr virus infection. // *Clin J Gastroenterol.* 2014;7(1):58-61.

SUMMARY

THE PECULIARITIES OF AVERAGE VALUES OF THE INDICES OF NON-VIRUS LABORATORY MARKERS OF ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Abrahamovych U., Abrahamovych O., Guta S.,
Tsyhanyk L., Romaniuk O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Epstein Barr Virus (EBV) originates from the subgroup of herpes viruses which have infected more than 90,0 % of adults worldwide. A special importance is attached to its affection of the patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). We still have not found out which indices of active virus infection for SLE patients are the most productive and informative. We have involved 120 patients with the diagnosis of SLE. The results of the evaluation of changes in blood parameters indicate that in patients with active EBV infection the average hemoglobin content is significantly lower, and the average number of monocytes, the average content of ALT, C-RP, total protein and γ -globulins is significantly higher than in patients without active EBV infection. There are also significantly higher values of anti-dsDNA and ANA in patients in the experimental group and a lower average value of the total complement, which may indicate a negative effect of the active virus on the immune system in patients with SLE. The patients with SLE with active EBV infection have the features of the average values of non-viral laboratory markers which are reliably higher than for those infected without active virus replication and they are the indices of hyperalaninamino- transferaseemia, the content of C-reactive protein, of the average caption of antibodies to double-stranded deoxyribonucleic acid and the caption of antinuclear antibodies; the average values of the indices of average content of hemoglobin are also reliably lower as well as the index of a total complement. The regularities of changes of the indices of the conducted research discovered in the process of our research allow us to suspect active EBV Infection for the patients with SLE. The ultimate verification of this needs the application of direct serological tests.

Keywords: systemic lupus erythematosus, Epstein – Barr virus, diagnostics, laboratory studies.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ АКТИВНОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Абрагамович У.О., Абрагамович О.О., Гута С.И.,
Циганьк Л.В., Романюк О.Т.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

Вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) является одним из семейства герпесвирусов, которым инфицировано более 90,0% взрослого населения в мире. Особое внимание исследователей занимает инфицирование вирусом больных системной

красной волчанкой (СКВ). По сей день окончательно не установлено какие показатели являются наиболее информативными о наличии у больных СКВ активной вирусной инфекции. В исследование приняли участие 120 больных с диагнозом СКВ. Результаты оценки изменений показателей крови свидетельствуют о том, что у больных с активной ЭБВ инфекцией среднее содержание гемоглобина достоверно меньше, а среднее количество моноцитов, среднее содержание АЛТ, С-РП, общего белка и γ -глобулинов достоверно больше, чем у больных без активной ЭБВ инфекции. Отмечены также достоверно большие значения anti-dsDNA и ANA у больных исследуемой группы и более низкие средние значения показателя общего комплемента, что может свидетельствовать о негативном влиянии активного вируса на состояние иммунной системы у больных СКВ. У больных системной красной волчанкой с активной Эпштейн-Барр вирусной инфекцией отмечены достоверно более высокие показатели гипераланинаминотрансфераземии, С-реактивного белка, среднего титра антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте, титра антинуклеарных антител и достоверно более низкие показатели общего комплемента в сравнении с пациентами без активной вирусной репликации.

Установленные закономерности изменений в показателях проведенных исследований позволяют обоснованно заподозрить у больных системной красной волчанкой наличие активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции, окончательная верификация которой требует использования прямых серологических тестов.

რეზიუმე

ეპშტეინ-ბარის აქტიური ვირუსული ინფექციის არა-ვირუსოლოგიური ლაბორატორიული მარკერების საშუალო მაჩვენებლების თავისებურებანი სისტემური წითელი მგლურით პაციენტებში

უ.აბრამოვიჩი, ო.აბრამოვიჩი, ს.გუტა, ლ.ციციანიკი,
პ.რომანიუკი

ლვოვის დანილო გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ეპშტეინ-ბარის (EBV) ვირუსი - ერთ-ერთი პერპეტივირუსების ოჯახიდან, რომლითაც ინფიცირებულია მსოფლიოში ზრდასრული მოსახლეობის 90,0%-ზე მეტი. მკვლევარები განსაკუთრებულ ინტერესს იჩენენ იმ ავადმყოფების მიმართ, რომლებიც სისტემური წითელი მგლურით (SLE) არიან დაავადებულნი. დღემდე დადგენილი არ არის ასეთი პაციენტებისთვის აქტიური ვირუსული ინფექციის რომელი მაჩვენებელი უფრო ინფორმატიულია.

კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 120 პაციენტმა სისტემური წითელი მგლურის დიაგნოზით. სისხლის მაჩვენებლების ანალიზის შედეგების შედეგად დადგინდა, რომ პაციენტებში ეპშტეინ-ბარის ვირუსის აქტიური ინფექციით პემოგლობინის საშუალო შემადგენლობა სარწმუნოდ უფრო დაბალი იყო, ხოლო მონოციტების და ALT, C-RP საშუალო რაოდენობა, ზოგადი ცილის და γ -გლობულინების მაჩვენებლები დანამდვილებით უფრო მაღალია, ვიდრე პაციენტებში, რომელთაც არ აღენიშნება აქტიური ეპშტეინ-ბარის ვირუსული ინფექცია.

საკვლევი ჯგუფის პაციენტებს ჰქონდათ სარწმუნოდ უფრო მაღალი anti-DNA და ANA მანვენებლები და უფრო დაბალი ზოგადი კომპლემენტის მანვენებლები, რაც მიუთითებს აქტიური ვირუსის უარყოფით გავლენაზე SLE-ით დაავადებულ პაციენტების იმუნური სისტემის მდგომარეობაზე .

სისტემური წითელი მგლურით დაავადებულ პაციენტებს აქტიური ეპსტეინ-ბარის ვირუსული ინფექციით აღენიშნებათ უფრო მაღალი ჰიპერალამინამინიტრანსფერაზემიის, C-რეაქტიული ცილის, ორმაგი სპირალის დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავის ანტისხეულების საშუალო ტიტრის და ანტინუკლეარული ან-

ტისხეულების ტიტრის მანვენებლები და სარწმუნოდ უფრო დაბალი ჰემოგლობინის საშუალო შემადგენლობის და ზოგადი კომპლემენტის მანვენებლები იმ ინფიცირებულ პირებთან შედარებით, რომელთაც არ აღენიშნებათ ვირუსის აქტიური რეპლიკაცია.

ჩატარებული გამოკვლევის შედეგად დადგენილი კანონზომიერების ცვლილებები საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ სისტემური წითელი მგლურით დაავადებულ პაციენტებში აქტიური ეპსტეინ-ბარის ვირუსული ინფექციის არსებობა, რომლის საბოლოო ვერიფიკაცია საჭიროებს პირდაპირი სეროლოგიური ტესტების ჩატარებას.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ «ПАЗАРИТ-ХОЗЯИН» ПРИ ТОКСОПЛАЗМОЗЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Бокова Е.О., Купцова М.А., Горожанина Е.С., Богомоллов Д.В., Беречикидзе И.А., Гринев А.Б.

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России*

Токсоплазмоз по сей день является одним из наиболее социально-значимых заболеваний. Данный паразитоз широко распространен во всем мире. По данным ВОЗ, в Африканском регионе фиксируется 63500 случаев заболевания, в Американском – 23317, в Средиземноморском 34750, в Европейском 11570, в регионе юго-восточной Азии – 31830 и в западной части Тихого океана – 25160 случаев заражения за один год [37]. Согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в Российской Федерации регистрируется до 500 случаев токсоплазмоза ежегодно. В 2017 году зафиксировано 486 случаев токсоплазмоза (0,33 на 100 тысяч населения) в 48 субъектах Российской Федерации против 465 случаев токсоплазмоза (0,32 на 100 тысяч населения) в 38 субъектах Российской Федерации в 2016 году [6].

Однако стоит заметить, что скрининговые исследования на наличие токсоплазмоза ведутся только среди определенных категорий граждан, что приводит к недостатку актуальной информации в рамках широких популяций. *T. gondii* также обнаруживают при проведении патологоанатомических исследований.

Только у двух групп пациентов берут специфические анализы на антитела IgM, IgG, IgA - это женщины, проходящие пренатальную диагностику, или беременные, встающие на учет, а также больные ВИЧ-инфекцией. Во многих странах сдача анализов на выявление токсоплазмоза является обязательной для женщин ввиду серьезности последствий заражения *T. gondii* для плода. Паразит вызывает значимые мутации, которые в первом триместре часто приводят к самопроиз-

вольному аборту, во втором – к мертворождению, в последнем триместре - к нарушениям, несовместимым с жизнью, или к врожденному токсоплазмозу, что так же смертельно опасно для ребенка в первые дни после рождения [3,4].

Нехватка популяционных данных связана с латентной формой течения заболевания, при которой у зараженного токсоплазмозом человека выраженной симптоматики в течении длительного промежутка времени не отмечается. Следует отметить, что при снижении количества CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов возникает характерная симптоматика, объясняемая массивным цистированием паразитов в мозгу, глазах, мышцах, легких и других органах. Она проявляется головной болью, головокружением, повышенной утомляемостью, общей слабостью, судорогами, ощущением давления в висках и глазных яблоках, нарушением зрения (вплоть до его полной потери), болью в мышцах и груди, гепатоспленомегалией, одышкой, кашлем, лихорадкой [5].

Вышеизложенное диктует необходимость воспринимать токсоплазмоз не только как самостоятельную, но и как на значимую оппортунистическую инвазию.

Клинический случай. Мужчина, 49 лет, поступил в ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы с признаками быстро нарастающего общемозгового синдрома и вторичными бульбарными нарушениями. На МРТ верифицированы множественные очаги токсоплазмоза в обоих больших полушариях головного мозга и дистальных отделах червя мозжечка (рис. 1). В приведенном случае токсоплазмозная инфекция

привела к окклюзии путей оттока ликвора на уровне IV желудочка, что повлекло за собой развитие окклюзивной гидроцефалии.

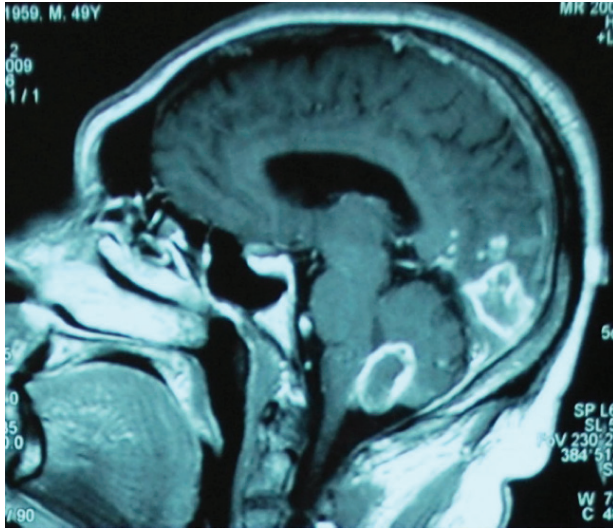


Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастированием больного с токсоплазмозом с локализацией очагов в нижних отделах червя мозжечка (1) и затылочной доле головного мозга (2)

Диагноз токсоплазмоза подтвержден на основании результатов лабораторного исследования, выявившего наличие IgM и высокий титр IgG к *Toxoplasma gondii*. Пациенту выполнено хирургическое лечение путем проведения вентрикулоперитонеального шунтирования.

Токсоплазмоз является самой часто встречаемой оппортунистической инфекцией и причиной летальных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов. В данном разделе подробнее рассматриваются механизмы взаимодействия *T. gondii* с клеткой хозяина, а также особенности течения токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

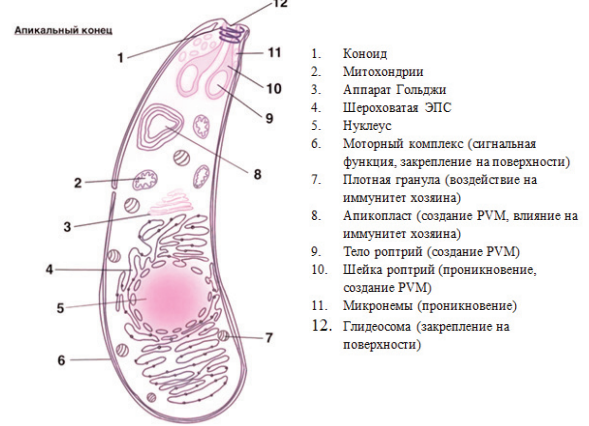
Особенности проникновения *T. gondii* в клетку хозяина. В любую из стадий своего жизненного цикла *T. gondii* проникает в клетки организма хозяина щадящим способом, не повреждая их (по принципу, схожему с фагоцитозом), что позволяет паразиту долго оставаться незамеченным для иммунной системы [2].

Практически все органеллы токсоплазмы, так или иначе, задействованы именно в механизме внедрения в клетку хозяина. Только на стадии тахизоита у *T. gondii* появляются собственные митохондрии, необходимые для обеспечения продолжительной независимости (для полового размножения вне клетки хозяина) [1]. Все остальные зонты могут существовать исключительно внутри чужих клеток. Соответственно, в собственных структурах, не связанных с внедрением в клетки хозяина, токсоплазма не нуждается.

На сегодняшний день в общей сложности изучены более 40 белков, которые поочередно задействует *T. gondii* в зависимости от окружающих условий для осуществления механизма “щадящего внедрения”. Сам процесс внедрения в клетку можно описать по стадиям.

Предподготовка включает в себя синтез белков и распределение их по соответствующим структурам. Синтез происходит на шероховатой эндоплазматической сети (ЭПС), далее транспорт к аппарату Гольджи и последующее распределение к органеллам (рис. 2) [9].

Тахизоит *Toxoplasma gondii*



1. Коноид
2. Митохондрии
3. Аппарат Гольджи
4. Шероховатая ЭПС
5. Нуклеус
6. Моторный комплекс (сигнальная функция, закрепление на поверхности)
7. Плотная гранула (воздействие на иммунитет хозяина)
8. Апиколаст (создание PVM, влияние на иммунитет хозяина)
9. Тело роптрий (создание PVM)
10. Шейка роптрий (проникновение, создание PVM)
11. Микронемы (проникновение)
12. Глидеосома (закрепление на поверхности)

Рис. 2. Строение тахизоита *Toxoplasma gondii*

За счет сигнальных белков семейства SAG's (пример группы glycosylphosphatidylinositol - GPI) моторного комплекса на поверхности всей *T. gondii* паразит перед внедрением определяет клетку, рядом с которой находится (рис. 2) [1,2,9]. Далее токсоплазма закрепляется на мембране клетки хозяина за счет белков миозинового семейства, основным из которых является Acto-MyoA.

Для дальнейшего проникновения необходима ориентация апикальным концом. Тем же моторным комплексом выделяются белки скольжения MIC (Myosin IC), одновременно с этим глидеосома продуцирует на поверхность белки, позволяющие прикрепиться к внутреннему мембранному аппарату клетки хозяина (MyoA-glideosome) (рис. 3) [20].

Внедрение *T. gondii* в клетку

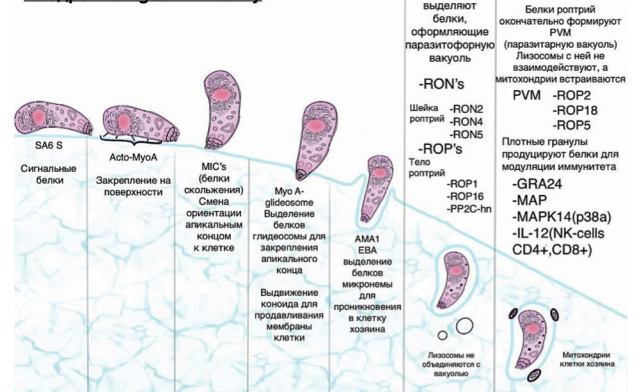


Рис. 3. Внедрение *T. gondii* в клетку

После закрепления апикальным концом структура, состоящая из спирально организованных молекул тубулина, – коноид (в остальное время он свернут и находится в мембранном мешке) мягко продавливает мембрану клетки хозяина внутрь, не повреждая последнюю [16]. Для инициации данного выдвигания выделяется белок MyoH, который также необходим для секреции белков микронемы и шейки роптрий на первых стадиях проникновения [2,9,16]. После активации MyoH и выпрямления коноида активируется микронема и выделяет белки AMA1 (apical membrane antigen 1) и EBA (erythrocyte binding antigen), задействующие актин-миозиновый комплекс на мембране клетки хозяина [16,20].

На данном этапе *T. gondii* находится внутри клетки хозяина, окруженная вакуолярной мембраной. Для модификации данной вакуоли выделяются белки шейки роптрий, превращающие её в паразитарную: RON2, RON4, RON5 и белки апикопласта PP2C-hn, отвечающие за количество мембран паразитофорной вакуоли. Белки тела роптрий ROP's (ROP1, ROP16) влияют на мембрану вновь образованной вакуоли, предотвращая ее слияние с лизосомами [9,10,16,29]. Токсоплазма оказывается внутри клетки хозяина и при этом не распознается как чужеродный объект [1].

Перестройка паразитофорной вакуоли заканчивается выделением телом роптрий белков ROP2, ROP5 и ROP18, которые заставляют стягиваться к токсоплазме и встраиваться в паразитофорную вакуолярную мембрану (PVM) митохондрий клетки хозяина [2,20].

Взаимодействия в системе «паразит-хозяин» после проникновения *T. gondii* в клетку. Для поддержания роста и репликации в клетке хозяина паразит влияет на механизмы мембранного транспорта, транскрипцию и передачу сигналов в клетке хозяина (рис. 4) [9].

Выделяют несколько генотипов токсоплазм: тип I, II и III. В основе классификации лежит степень вирулентности штаммов у мышей: тип I в 100% случаев приводит к смерти лабораторных животных вне зависимости от дозы, в то время как типы II и III, обычно, не вирулентны для мышей. Тип II является наиболее распространенной разновидностью токсоплазм, паразитирующей у человека, и ассоциирована с формированием цист [19].

В 1972 году Т.С. Jones и J.G. Hirsch [22] впервые описано взаимодействие между органеллами клетки хозяина и паразитофорной вакуолю. Последняя формируется из липидов плазматической мембраны клетки хозяина, протеинов, связанных с гликозилфосфатидилинозитолом, и периферических белков клеточной мембраны. Трансмембранные белки не принимают участие в формировании

вакуоли [9]. Направляя везикулы эндолизосом и аппарата Гольджи к паразитофорной вакуоли, паразит консумирует жиры (холестерол и сфинголипиды) [32].

В формировании ответа на заражение токсоплазмозом играют роль как конституциональные, так и приобретенные факторы иммунитета, регуляторами которых могут быть микроРНК (миРНК) [26,35]. Можно условно разделить разновидности миРНК на две группы: провоспалительные, активирующие иммунный ответ организма-хозяина, и противовоспалительные - ингибирующие иммунный ответ. Из них наиболее изученными являются миРНК-155-5р, миРНК-146а, миРНК-29-3р и миРНК-125b-5р, относящиеся к первой группе, и миРНК-21-5р, принадлежащие ко второй группе.

Медиаторы иммунной системы, такие как INF- γ и TNF- α , регулируют работу микроРНК-155-5р, которые стимулируют макрофагальный и моноцитарный ответ хозяина в ответ на паразитарную инвазию [27,36]. В регуляторных Т-лимфоцитах активно секретируются миРНК-146а и миРНК-29-3р, которые необходимы для иммунного ответа Т1-клеток, индуцируемого интерферон- γ [23,25,35]. Функции приобретенного иммунитета реализуются через стимуляцию выработки INF- γ под воздействием миРНК-29-3р [23,35]. МиРНК-125b-5р стимулируют ответ на интерферон- γ путем воздействия на макрофаги [11]. Антагонистом перечисленных разновидностей миРНК является миРНК-21-5р, которая выступает ключевым противовоспалительным медиатором, воздействующим на выработку IL-10 и TNF- α [34].

Основными типами программируемой клеточной гибели являются апоптоз и пироптоз с участием инфламмасом – белковых комплексов, формирующихся при взаимодействии рецепторных белков клетки хозяина с паразитом. Токсоплазмы воздействуют, в основном, на механизмы пироптоза, при этом не воздействуют на апоптоз клеток хозяина (рис. 5).

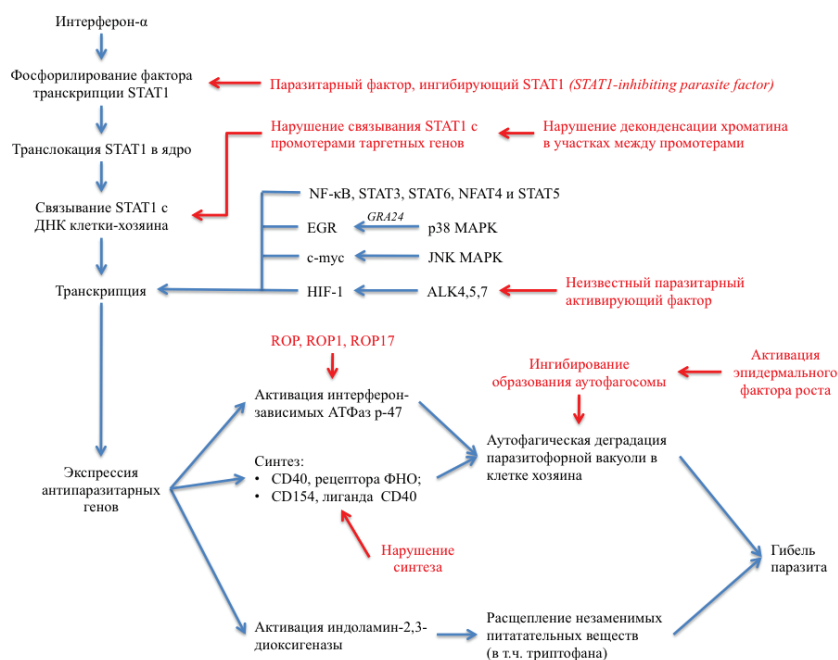


Рис. 4. Механизм иммунной защиты организма хозяина в ответ на заражение токсоплазмозом. Черным цветом отмечены физиологические механизмы иммунитета, красным цветом – звенья-мишени паразита



Рис. 5. Механизмы программируемой клеточной гибели клетки хозяина при токсоплазмозе. FasL – Fas-лиганд

Основным фактором иммунной защиты при заражении токсоплазмозом является интерферон- α [9]. Выраженность иммунного ответа зависит от воздействия полиморфных факторов транскрипции, регулирующих секрецию NF- κ B, STAT3, STAT6, NFAT4 и STAT5, а также полиморфных транскрипторных факторов HIF-1, с-мус, EGR [21,24,31,33,38].

В 1972 году Т.С. Jones и J.G. Hirsch [22] предложена гипотеза, согласно которой митохондрии хозяина являются источником питательных веществ для токсоплазмы. При заражении токсоплазмами типа I происходит рекрутирование митохондрий хозяина на паразитофорную вакуоль паразита. Медиатором данного процесса является MAF-1 (mitochondrial association factor), экскретируемый в цитозоль клетки хозяина. L. Pernas et al. [30] предполагают возможность участия белков TLR (toll-like receptors) или компонентов системы передачи сигналов интерферона во взаимодействии патогена и митохондрий хозяина. MAF-1 также регулирует синтез провоспалительных цитокинов CXCL2, CSF2, IL-6 и экспрессию генов, индуцированных INF- γ .

Токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных пациентов. Токсоплазмоз является самой часто встречаемой оппортунистической инфекцией и причиной очаговых поражений мозга (в 50% случаев), комы и смерти больных ВИЧ. В организме иммунокомпрометированного пациента паразит переходит в тканевую форму – формирует цисты в тканях хозяина, обуславливая развитие пожизненной хронической инфекции. При нормальном иммунном статусе токсоплазмоз протекает в бессимптомной хронической форме, в то время как у пациентов с иммунодефицитом, при концентрации лимфоцитов CD4⁺ менее 200 кл/мм³, происходит активация латентной инфекции, а также развиваются осложнения со стороны ЦНС [8,18]. Известно, что токсоплазмы не продуцируют токсины. Опасные для жизни осложнения развиваются в результате некроза и последующего воспаления жизненно важных органов, таких как глаза, сердце и надпочечники. Примерно на третьей неделе после заражения токсоплазмозом тахизоиты мигрируют из внутренних органов, персистируя в нервных и мышечных тканях. В спинном и головном мозге паразиты присутствуют дольше, так как в данных структурах менее выражена иммунная защита [14]. Вероятно, именно этот факт является причиной раз-

вития осложнений со стороны нервной системы, в частности энцефалита, хориоретинита и других заболеваний. Церебральные, подкорковые или корковые повреждения приводят, главным образом, к гемипарезу и речевым нарушениям [8,18]. При отсутствии необходимого лечения энцефалита возникают судорожные припадки, ступор и кома. Пневмония, ретинохориоидит и полиорганные нарушения развиваются вследствие диссеминации инфекции и редко наблюдаются у пациентов, страдающих СПИД, в отличие от других групп больных [18]. Основными факторами тяжелого течения токсоплазмоза у иммунокомпрометированных пациентов являются сниженное количество CD4⁺ клеток в плазме крови, гипопродукция IL-12 и INF- γ , а также нарушение цитотоксической активности Т-лимфоцитов [8,12]. Примерно в 75–79% случаев у пациентов наблюдается снижение числа лимфоцитов CD4⁺ ниже 100 кл/мм³, при котором показана профилактика токсоплазмозного энцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц [7,28]. Первичная профилактика включает в себя комбинированные препараты для предотвращения токсоплазмоза и пневмоцистной пневмонии (сульфаметоксазол/триметоприм), так как инфекция, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, ассоциирована с токсоплазмозом у иммунокомпрометированных пациентов. Наибольший риск осложнений представляет концентрация CD4⁺ < 50 клеток в мкл [17,18]. Концентрация CD4⁺ менее 50 кл/мм³, наличие у пациента одной или более оппортунистических инфекций (например, токсоплазмоза), а также мужской пол являются предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ВИЧ-инфекцией [15].

У пациентов со сниженным иммунным ответом (в частности, у ВИЧ-инфицированных и больных после трансплантации) необходимо проводить серотипирование для профилактики и, при обнаружении антител к токсоплазмам, лечение токсоплазмозной инфекции [14].

Выводы. Токсоплазмоз является одной из самых распространенных инфекций у ВИЧ-позитивных лиц, приводящей к летальным осложнениям у данной группы пациентов. У таких больных происходит реактивация инфекции вызванной *T.gondii*, что приводит к ее локализации в тканях органов, в том числе в головном мозге. Основным фактором, влияющим на развитие тяжелого течения токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных пациентов является снижение концентрации CD4⁺ лимфоцитов. При этом нарушается баланс

между паразитарной пролиферацией и иммунным ответом хозяина. Предполагается, что более детальное изучение молекулярно-генетического взаимодействия в системе «паразит-хозяин» при заболевании токсоплазмозом поможет лучше понять и осложненное течение данной паразитарной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев ВП. Токсоплазмоз: этиология, эпидемиология, принципы диагностики и профилактики. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007;3(19):112-6.
2. Бейер ТВ, Свежова НВ. Принцип троянского коня, или как протозойный патоген проникает в живую клетку. Природа 2004; 5:13-9.
3. Бодня ЕИ. Симпозиум № 161 «Токсоплазмоз и беременность». Актуальная инфектология 2014; 1(2).
4. Зуева ГП, Артымук НВ, Орлов НМ. Клинический случай врожденного токсоплазмоза у новорожденного. Мать и дитя в Кузбассе 2007(1):38-40.
5. Михайлова НР., Калинина ТН, Тучков ДЮ, Лосин ЕИ, Абакумов ГГ. Токсоплазмоз головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией в городе Оренбурге. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015;1 (176):138-43.
6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О заболеваемости протозоозами в Российской Федерации. Письмо Роспотребнадзора. 2018(01/16095-2018-27).
7. Anuradha B, Preethi C. Seroprevalence of Toxoplasma IgG antibodies in HIV positive patients in and around Khammam, Telangana State. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2014;8(9):DL01.
8. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: an overview // Tropical parasitology. – 2016;6(2):129.
9. Blader IJ, Coleman BI, Chen CT, Gubbels MJ. Lytic cycle of Toxoplasma gondii: 15 years later. Annual review of microbiology. 2015;69:463-85.
10. Bradley PJ, Ward C, Cheng SJ, Alexander DL, Coller S, Coombs GH, et al. Proteomic analysis of rhoptry organelles reveals many novel constituents for host-parasite interactions in Toxoplasma gondii. Journal of Biological Chemistry. 2005;280(40):34245-58.
11. Chaudhuri AA, So AYL, Sinha N, Gibson WS, Taganov KD, O'Connell RM, Baltimore D. MicroRNA-125b potentiates macrophage activation. The Journal of Immunology. 2011;187(10):5062-8.
12. Cohen O, Weissmal D, Fauci KS. The immune pathogenesis of HIV infection. In: Paul WE, editor. Fundamental Immunology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. pp. 1455–509.
13. Crawford MJ, Thomsen-Zieger N, Ray M, Schachtner J, Roos DS, Seeber F. Toxoplasma gondii scavenges host-derived lipoic acid despite its de novo synthesis in the apicoplast. The EMBO journal. 2006;25(13):3214-22.
14. Dubey J. Toxoplasmosis in animals and humans. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. p. 47.
15. Evans D, Menezes C, Mahomed K, Macdonald P, Untiedt S, Levin L, et al. Treatment outcomes of HIV-infected adolescents attending public-sector HIV clinics across Gauteng and Mpumalanga, South Africa. AIDS research and human retroviruses. 2013;29(6):892-900.
16. Graindorge A, Frenal K, Jacot D, Salamun J, Marq JB, Soldati-Favre D. The conoid associated motor MyoH is indispens-

able for Toxoplasma gondii entry and exit from host cells. PLoS pathogens. 2016;12(1):e1005388.

17. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2009;58(RR-4):10-4 Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/tr5804.pdf>.
18. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2020. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
19. Howe DK, Sibley LD. Toxoplasma gondii comprises of parasite three clonal lineages: Correlation with human disease genotype. The Journal of Infectious Diseases. 1995;172(6):1561-6.
20. Hunter CA, Sibley LD. Modulation of innate immunity by Toxoplasma gondii virulence effectors. Nature Reviews Microbiology. 2012;10(11):766-78.
21. Jensen KD, Hu K, Whitmarsh RJ, Hassan MA, Julien L, Lu D, et al. Toxoplasma gondii rhoptry 16 kinase promotes host resistance to oral infection and intestinal inflammation only in the context of the dense granule protein GRA15. Infection and immunity. 2013;81(6):2156-67.
22. Jones TC, Hirsch JG. The interaction between Toxoplasma gondii and mammalian cells: II. The absence of lysosomal fusion with phagocytic vacuoles containing living parasites. The Journal of experimental medicine. 1972;136(5):1173-94.
23. Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, Lin LL, Taganov KD, Hanada T, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses. Cell. 2010;142(6):914-29.
24. Ma F, Xu S, Liu X, Zhang Q, Xu X, Liu M, et al. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon- γ . Nature immunology. 2011;12(9):861-9.
25. Ma JS, Sasai M, Ohshima J, Lee Y, Bando H, Takeda K, Yamamoto M, et al. Selective and strain-specific NFAT4 activation by the Toxoplasma gondii polymorphic dense granule protein GRA6NFAT4 activation by Toxoplasma GRA6. The Journal of experimental medicine. 2014;211(10):2013-32.
26. Meira-Strejevitch CS, de Siqueira Pereira I, Hippólito DDC, Maia MM, Cruz AB, Gava R, et al. Ocular toxoplasmosis associated with up-regulation of miR-155-5p/miR-29c-3p and down-regulation of miR-21-5p/miR-125b-5p. Cytokine 2020;127:154990.
27. O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D, et al. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104(5):1604-9.
28. Osunkalu VO, Akanmu SA, Ofomah NJ, Onyiaorah IV, Adediran AA, Akinde RO, Onwuezobe IA. Seroprevalence of Toxoplasma gondii IgG antibody in HIV-infected patients at the Lagos University Teaching Hospital. HIV/AIDS (Auckland, NZ). 2011;3:101.
29. Pellegrini E, Palencia A, Braun L, Kapp U, Bougdour A, Belrhali H., et al. Structural basis for the subversion of MAP kinase signaling by an intrinsically disordered parasite secreted agonist. Structure. 2017;25(1):16-26.
30. Pernas L, Adomako-Ankomah Y, Shastri AJ, Ewald SE, Treeck M, Boyle JP, Boothroyd JC. Toxoplasma effector MAF1 mediates recruitment of host mitochondria and impacts the host response. PLoS biology. 2014;12(4):e1001845.

31. Phelps ED, Sweeney KR, Blader IJ. Toxoplasma gondii rhoptry discharge correlates with activation of the early growth response 2 host cell transcription factor. Infection and immunity. 2008;76(10):4703-12.
32. Roiko MS, Svezhova N, Carruthers VB. Acidification activates Toxoplasma gondii motility and egress by enhancing protein secretion and cytolytic activity. PLoS pathogens. 2014;10(11):e1004488.
33. Rosowski EE, Lu D, Julien L, Rodda L, Gaiser RA, Jensen KD, Saeij JP. Strain-specific activation of the NF- κ B pathway by GRA15, a novel Toxoplasma gondii dense granule protein. Journal of Experimental Medicine. 2011;208(1):195-212.
34. Sheedy FJ. Turning 21: induction of miR-21 as a key switch in the inflammatory response. Frontiers in immunology. 2015;6:19.
35. Steiner DF, Thomas MF, Hu JK, Yang Z, Babiarz JE, Allen CD, et al. MicroRNA-29 regulates T-box transcription factors and interferon- γ production in helper T cells. Immunity. 2011;35(2):169-81.
36. Tili E, Michaille JJ, Cimino A, Costinean S, Dumitru CD, Adair B, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF- α stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. The Journal of Immunology. 2007;179(8):5082-9.
37. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bulletin of the World Health Organization. 2013;91:501-8.
38. Wiley M, Sweeney KR, Chan DA, Brown KM, McMurtrey C, Howard EW, et al. Toxoplasma gondii activates hypoxia-inducible factor (HIF) by stabilizing the HIF-1 α subunit via type I activin-like receptor kinase receptor signaling. Journal of Biological Chemistry. 2010;285(35):26852-60.

SUMMARY

PECULIARITIES OF INTERACTION IN THE "PARASITE-HOST" SYSTEM IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH TOXOPLASMOSIS: LITERATURE AND CLINICAL CASE REVIEW

Bokova E., Kuptsova M., Gorozhanina E., Bogomolov D., Berechikidze I., Grinev A.

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

The article presents a review of current literature data on the development of opportunistic toxoplasmosis in patients suffering from HIV infection and a clinical case of an immunocompromised patient with toxoplasmosis. Current information concerning the incidence of toxoplasmosis in Russia and other countries are presented. Special attention is paid to the Toxoplasma gondii interactions with the host cell in HIV-infected people. The mechanism of parasite penetration into the host cell and subsequent modifications that the parasite makes with the occupied cell are analyzed in detail. The significance of the chosen topic is illustrated by the description of a clinical case of toxoplasmosis in an HIV-infected patient. The authors hope that the article will help to attract attention of the professional community to the problem of opportunistic infections in HIV/AIDS carriers, and in particular to the mechanisms of the "parasite-host" interactions in patients with toxoplasmosis.

Keywords: toxoplasmosis; Toxoplasma gondii; HIV; AIDS; epidemiology; pathogenesis; diagnostics.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ «ПАЗАРИТ-ХОЗЯИН» ПРИ ТОКСОПЛАЗМОЗЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Бокова Е.О., Купцова М.А., Горожаннина Е.С., Богомолов Д.В., Беречикидзе И.А., Гринев А.Б.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

В статье представлен обзор современной научной литературы по проблеме развития оппортунистического токсоплазмоза у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, а также клинический случай иммунокомпрометированного больного токсоплазмозом. Приведены актуальные данные по заболеваемости токсоплазмозом как в России, так и в других странах. Отдельное внимание в работе уделено взаимодействию Toxoplasma gondii с клеткой хозяина на фоне развития ВИЧ-инфекции. Подробно проанализирован механизм проникновения паразита в клетку хозяина и последующие модификации, которые паразит совершает с занятой им клеткой. Значимость выбранной темы статьи проиллюстрирована описанием клинического случая развития токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Коллектив авторов надеется, что данная работа поможет привлечь как можно большее внимание профессионального сообщества к проблематике оппортунистических инфекций при носительстве ВИЧ (в том числе при наличии СПИД) и в частности, к особенностям взаимодействия в системе «паразит-хозяин» при токсоплазмозе у ВИЧ-инфицированных пациентов.

რეზიუმე

ურთიერთქმედების თავისებურებანი სისტემაში "პარაზიტი-მასპინძელი" ტოქსოპლაზმოზის დროს აივინფიცირებულ პაციენტებში: ლიტერატურის მიმოხილვა და კლინიკური შემთხვევის აღწერა

ე.ბოკოვა, მ.კუპცოვა, ე.გოროჯანიანა, დ.ბოგომოლოვი, ი.ბერეჩიკიძე, ა.გრინევი

მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

სტატიის მიზანშეწონილია თანამედროვე კვლევების მიმოხილვა ოპორტუნისტული ტოქსოპლაზმოზის განვითარების შესახებ აივინფიცირებულ პაციენტებში, ასევე, ტოქსოპლაზმოზით იმუნოკომპრომეტირებული ავადმყოფის კლინიკური შემთხვევა. მოტანილია აქტუალური მონაცემები ტოქსოპლაზმოზით ავადობის შესახებ რუსეთსა და სხვა ქვეყნებში. ყურადღება გამახვილებულია Toxoplasma gondii-ის ურთიერთქმედებას მასპინძელ უჯრედზე აივინფექციის განვი-

თარების ფონზე. დაწვრილებითაა განხილული პარაზიტის შეღწევის მექანიზმი მასპინძლის უჯრედში და შემდგომი მოდიფიკაციები, რომელსაც პარაზიტი ასრულებს მის მიერ დაკავებულ უჯრედში. არჩეული თემის აქტუალობა ილუსტრირებულია ტოქსოპლაზმოზის განვითარების შემთხვევით აივ-ინფიცირებულ პაციენტში. ავტორთა კოლექტივი იმედოვნებს,

რომ ეს ნაშრომი ხელს შეუწყობს პროფესიული თანამეგობრობის ყურადღების მიპყრობას ოპორტუნისტული ინფექციების მიმართ აივ-მტარებლობის დროს (მათ შორის - შიდსის არსებობისას) და, კერძოდ, ურთიერთქმედების თავისებურებათა მიმართ სისტემაში "პარაზიტი-მასპინძელი" ტოქსოპლაზმოზის დროს აივ-ინფიცირებულ პაციენტებში.

FEATURES OF DECISIVENESS IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT EMOTIONAL DISPOSITION

¹Sannikova O., ¹Sannikov O., ²Husak L.

¹State Institution: K.D. Ushynsky South Ukrainian National Pedagogical University, Odessa;

²Lesya Ukrainka Eastern European National University, Lutsk, Ukraine

The article reviews the results of the theoretical and empirical study of decisiveness (a leading personality trait, vital in decision-making) of the individuals who differ in the emotional dispositions. The issue of decision-making is one of the most attractive scientific problems for scientists in various fields of knowledge. Psychology occupies a prominent place in the decision-making domain since it is always an individual who makes a choice. It is the person's subjective choice that elucidates the features, abilities, and capabilities of the decision-maker most clearly. The issue is of great scientific importance due to the essential social-cultural transformations in modern Ukrainian society, characterized by socio-economic changes and the growing dynamism of the socio-political life in the country. Rapidly occurring changes bring about increased demands and challenges to the individuals' internal resources, stimulate their ability to make adequate life decisions quickly and independently, and carry out them effectively in the embarrassing situations of the instability of the society. The key findings indicate that, depending on the type of emotionality, decisiveness acquires individual specificity, which manifests itself in a unique qualitative-quantitative combination of its multilevel indicators. The article seeks to substantiate the uniqueness of the individual-psychological features of decisiveness, presenting them as a multi-component integral property of personality.

In the publications of the psychological literature, devoted to the problem of decision-making, the emphasis is laid on the concept of *resoluteness*, and not on the paronymic concept of *decisiveness*, which is associated with the principle of the activity-based approach, in which the volitional personality traits play a decisive role as the behavior regulators. It is generally recognized that resoluteness, as a personality trait and volitional quality, influences the individual's behavior in life. The specialized literature of the second half of the 20th century describes the personality quality of decisiveness as the fundamental element of the psychological decision-making systems [5,16]. *Decisiveness* is interpreted as one of the strong-willed personality traits and, at the same time, one of the characteristics of resoluteness, which manifests itself in the tendency to move vigorously towards a goal, regardless of obstacles (internal or external) and complications arising in the course of the adopted decision implementation [7].

It seems to be essential to consider in detail systemic mainstay for making a life decision, which is substantive and conceptual for all its varieties and types. In the context of this study, "decisiveness" acts as such a systemic basis. A good way to begin is to specify that in this study, decisiveness, in contrast to its paronymic term of resoluteness, is interpreted as a complex integral personality trait. This property involves a set of features that ensure successful decision-making, namely analysis of the alternatives in the selection process, conscious and independent adoption of an adequate decision, its implementation, monitoring and evaluation of the selected option [11]. Decisiveness, as a multi-component, multi-level trait of a personality, reflects his/her ability to make decisions consciously, maturely, purposefully, and independently, using psychological resources selectively.

A generalization of even a small number of works devoted to this problem indicates the complexity, versatility, and psychological depth of this phenomenon [2-4,8]. "Decisiveness" as an integral property is not only a manifestation of internal disposition, but it also directs and induces/encourages a person to make confident choices and take final decisions in conditions of uncertainty and risk. A decisive personality is distinguished by the use of flexible strategies and tactics, an original vision of a life situation, and making a life decision.

This understanding of decisiveness, firstly, affirms that we deal with a complex multidimensional structure rather than one dominant feature of a human activity in a situation of choice. Secondly, decision-making in a specific life situation actually depends on a limited number of individual personality traits. Thirdly, in every specific situation of choice, a person consolidates a peculiar set of his/her personality traits that form an integrated structure.

It is this understanding of decisiveness that is reflected in numerous studies, in which the authors predominantly identify individual aspects of its manifestation, its various types, ways or styles of decision-making, and argue that they do not contradict but complement each other [7,10,12].

When choosing the term "decisiveness" as a multidimensional personality trait that enables decision-making (life choices), we relied on the following reflections:

- personality traits in a situation of choice can be better de-

scribed by a combination of the properties that manifest themselves in a situation of choice, where these properties are actually the components of decisiveness;

- every component of decisiveness is a bipolar continuum;
- the distinctness of this or that individual property is determined by a specific value, measured in the range between its two poles;
- in the psychological decision-making system, scholars distinguish several patterns of various characteristics associated with personality traits, which correspond to person's ideas about the particularities of the adopted decision option implementation, reflect the interaction of the situation and the person making life decisions;
- there are individual psychological differences between individuals, lying in the specifics of decisiveness, which is caused by multiple variants of qualitatively-quantitative combinations of the studied characteristics that are a part of its structure [12].

We have chosen emotionality as the basis for finding out individual psychological differences between people by their decisiveness manifestations.

It is common knowledge that emotions characterize the individual's attitude to the world. The objects and the phenomena of the world around are reflected in emotions and cognitive processes. Moreover, we are able to manifest our attitudes to the surrounding realities only via emotions. Emotions handle the fundamental qualities of the reflected reality content with a focus on the subject's needs and motives and stimulate him to the activities aimed at the object or away of it [1,6,17-19].

It is important to emphasize that along with the instantaneous (situational, transitional) feelings that all people experience in a genuinely emotional situation, emotionality is also related to those emotional reactions, which an individual experiences in emotionally-neutral situations. At different stages of this problem development, we diversify the approaches to the interpretation of emotionality. First, it was considered along with psychic experience as the most important characteristic of the individual, which determines the temperament, then - as an integrated multi-level quality of a person, which involves a great variety of personal traits. The set of features or properties also involves the formal-dynamic parameters of emotional experiences, namely, strength, intensity, duration, flow rate, change of emotions, the qualitative characteristics which reflect information about the modality and emotional experience, and the content-related aspect of emotionality. The most significant parameter among all indicators of emotionality is the emotional experience, chiefly its modality (patterns of such emotions as joy, anger, fear, and sadness) and the attributes (positive and negative) [13].

The key findings of the systemic analysis of emotionality, formulated by one of the authors of this paper, argue that:

- emotionality is an integral, structural formation of the personality, characterized by a combination of its multilevel indicators;
- emotional portrait of every person is a peculiar combination of four basic discrete modalities - joy, anger, fear, sadness, focused/concentrated in the space of the features under study;
- individual stable dominance of some particular modality characterizes the psychological type of emotionality, respectively mono-modal (a clear superiority of the pattern of one of the modalities) or poly-modal (distinctness of several modalities);
- emotionality as a personality trait, formed at a certain period of mental development, under the influence of biological (physical state, properties of the nervous system) and social (evolution in the process of life activities) factors, impacts the

personality development at all levels systemically. Emotionality sets the boundaries and determines the range of possible individual responses to events and the individual mode of activity. Emotionality manifests itself in various qualitative-quantitative combinations of diverse personality traits [14].

The above conclusions suggest that there is a direct interdependence between emotionality and decisiveness. We can assume that emotionality is a system-forming factor of such a personality trait as decisiveness. In other words, an individual's emotional disposition determines the individual-psychological differences in the decisiveness specificity of people (each type of emotionality corresponds to a specific feature of decisiveness).

The purpose of this article is to provide and discuss the results of the theoretical and empirical study of the individual-psychological features of the decisiveness of individuals with different emotional dispositions.

Material and methods. The study examines emotionality with the help of the Psycho-Diagnostic Four-Modality Emotionality Test-Questionnaire [13,15], aimed at revealing the person's stable inclination to experience such emotion modalities as *joy, anger, fear, sadness*. We conducted the latest testing in 2018.

Decisiveness, as an integral quality of the individual, was examined by the original psychodiagnostic method of Self-Assessment of the Decisiveness Components [12]. This technique allowed to diagnose multilevel indicators of decisiveness, having engaged the principle of continuity in the research [14,20]. The discussion of the studied indicators deals with the analysis of the relevant literature [2,4,5,16], and the findings of our empirical studies (observations and interviews with respondents, content-analysis of written self-reports on the personal manifestations of decisiveness) [11,12,20,21]. At this stage of the study, 15 professional psychologists and 20 senior students of the Psychology department participated in the experiment. The findings of the study contribute to better understanding of the issue of decisiveness and interpret it as a system of multi-level indicators of personality traits that complement one another and form peculiar functional subsystems (blocks). Each of the identified indicators is regarded as a bipolar continuum:

a) *block of the achievement settings indicators* (the setting component reflects an individual disposition towards the achievement of the goal and indicates his/her choice preferences):

- goal/target-oriented disposition (GR+) - intentionality, orientation, vector orientation of mental activity, attention, thoughts, needs, interests, motives which concentrate and direct a person to an assessment of life situation and making life decisions. The characteristics of the negative pole (lack of disposition (GR-) represent the opposite qualities;

- independence (IR+) - self-sufficiency, independence, ability to make a life decision without the help of other people, paying no attention to the impact of situations or circumstances. The opposite pole (IR-) involves the dependence of choice on various outside influences;

- tolerance (TnR+) - accepting uncertainty, complexity, unambiguity while searching for the alternatives in the decisions-making, tolerant attitude towards novelty, unpredictability of life situations and changes, patience to and acceptance of other people's opinions. Intolerance (TnR-), as the negative pole, is a manifestation of intolerant attitude to everything that does not coincide with your own views;

b) *block of psychophysiological indicators:*

- activeness (AR+) - activity, a source of energy that ensures the activation of the psychological system, characterizes

the degree, level of the inclusion of the individual in the life decision-making system. Opposing manifestations characterize passiveness;

- spontaneity (SpR+) - ease, spontaneity, immediacy (without a will or influence from outside), and unexpectedness of the choice and decision-making. Difficulty (perplexity or uncertainty) (SpR-) – lethargy, retardation in a decision-making and its implementation are the characteristic features of the negative pole of this indicator;

- stability (StR+) - consistency of choice, the reliability and durability of the decision made, even under the changeable conditions, resistance to the influence and pressure of the others, firmness in the choice. Instability (StR-) characterizes the variability, inconstancy of choice, non-compliance between the choice of alternative, the decision made and its implementation, lack of one's own position;

c) *block of cognitive indicators:*

- rationality (RR+) – rationality, prudence, reasonableness, cold calculation, thoughtfulness, analysis of alternatives, balance in the search for solutions. Irrationality (RR-) – irrationality, the prevalence of emotional, intuitive decisions made without intellectual efforts;

- far-sightedness (FR+) – forethought, prudence, predictability, the use of strategies to achieve the goal, focus on possible consequences, pragmatism in decision-making. Features of the opposite pole lack of foreseeing (FR-) – groundlessness, haste in making decisions, the ill-considered results, the inconsistency of the decision made and its implementation;

- thoroughness/accuracy (ThR+) – involves careful consideration of the decision choice and its implementation, taking into account all pros and cons, collecting necessary information and meticulous analysis of it, which facilitates the effectiveness of the solution to a problem, working out the details of the choice. The negative pole - carelessness/ fragmentation (ThR-) - is characterized by frivolity, incompleteness, and lack of thoroughness.

d) *block of personal decisiveness components* (a set of personality traits that ensure the acceptance of a life situation, the specification of choices, and the adoption of vital decisions):

- adventurism (AdR+) – a stable personality trait, the psychological essence of which manifests itself in the expectation of easy and quick success, relying on good luck in achieving the final, attractive to the individual, goal but without a thorough analysis of actual external circumstances and personal capabilities

(resources), impulsive ways to solve the problem. The opposite quality - non-adventurism (AdR-) – implies the lack of inclination for adventurous behavior in decision-making;

- assertiveness (AsR+) – independence of a personal position, upholding a life decision, resisting the pressure of other people and social conditions, conviction and social courage, responsibility for the choice and its consequences; opposite characteristics describe non-assertiveness (AsR-);

- risk-taking (RkR+) – risk propensity – an initiation of projects and taking decisions that may lead to failure, which are taken blindly, at random, are fraught with danger and which imply risks. Risklessness (RkR-) means a lack of risk propensity.

It is important to note that the qualitatively-quantitative combination of all these indicators reflects the individual psychological characteristics of the decisiveness of each person (theoretically, the number of possible combinations is equal to n!).

In addition to the above mentioned psychodiagnostic techniques, the study used the statistical methods for processing empirical data using the computer program SPSS 21.0 for Windows (correlation analysis, the “aces” and “profiles” method) [9].

Results and discussions. The empirical study of the issue under discussion was carried out on the basis of the K.D. Ushinsky South Ukrainian National Pedagogical University (Odessa) and Lesya Ukrainka Eastern European National University (Lutsk). The study involved postgraduate students and senior students (255 persons) aged from 23 to 35.

Table 1 presents a quantitative analysis of the results with the focus on correlation coefficients between the indicators of emotionality and decisiveness.

The data in the table illustrate a positive correlations between the indicator J (joy) and almost all indicators of decisiveness, mainly at the 1% level, except for the StR (stability) and ThR (thoroughness) indicators. The study has revealed an ambiguous relationship between emotionality and decisiveness concerning indicator A (anger). A significant positive relationship was revealed in terms of the indicators GR (goal-oriented), IR (independence), AR (activeness), SpR (spontaneity), AdR (adventurism) and AsR (assertiveness), while indicators of TnR (tolerance), SpR (spontaneity)) and FR (far-sightedness) manifested more negative relationship between emotionality and decisiveness. The correlation coefficients between other indicators of emotionality and decisiveness are also ambiguous in terms of level and patency. The indicator F (fear) is positively associ-

Table 1. Significant correlation coefficients between indicators of emotionality and decisiveness

Emotionality	Indicators										
	Decisiveness										
	GR	IR	TnR	AR	SpR	StR	FR	ThR	AdR	AsR	RkR
J	256*	248*	151	188*	155		138		244*	240*	208*
A	226*	134	-178	190*	176*	-161	-141		150	160	198*
F	148	245*		130	-132	148	188*	155			209*
S	-154	231*		142	-145	128	134	148		255*	152

note: 1) N=255; 2) nulls and commas are omitted; 3) without marking – $r \leq 0,05$; marking * – $r \leq 0,01$; 4) hereinafter the following abbreviations are used: a) indicators of decisiveness: GR – goal-oriented disposition, IR – independence, TnR – tolerance,

AR – activeness, SpR – spontainety, StR – stability, RR – rationality, FR – farsightedness, ThR – thoroughness,

AdR – adventurism, AsR – assertiveness, RkR – riskness; b) indicators of emotionality (modality):

J – the joyful, A – the angry, F – the fearful, S – the sad

ated ($p \leq 0.01$) with such features of decisiveness as IR (independence), FR (far-sightedness) and RkR (risk-taking), and at 5% ($p \leq 0.05$) level - with the indicators of GR (goal-oriented), AR (activeness), StR (stability), and ThR (thoroughness). We detected a negative relationship ($p \leq 0.05$) in the data regarding the indicators of F (fear) and SpR (spontaneity). The emotionality indicator S (sadness) almost repeats the relationship of the modality F with all the decisiveness indicators, except for the indicator GR (goal-oriented), with which S shows a negative relationship ($p \leq 0.05$) and with AsR (assertiveness) the indicator S is associated positively ($p \leq 0.01$).

The next stage was a qualitative analysis, with the help of which we sought out the individual psychological characteristics of the respondents' decisiveness, depending on their emotional dispositions, which is the purpose of this study. Preliminarily, each indicator points of all respondents expressed in "raw" scores were converted into percentiles to get a conventional distribution curve [13,20,21].

Among the entire sample ($n=255$), we selected the participants with a clear dominance of one of the emotional modalities (representatives of monomodal type). One-modality dominance is assigned to those respondents whose only one indicator points correlate with the fourth quartile of the distribution (from 75 to 100 percentiles) against the low intensity degree background

for other emotionality indicators (up to the 50 percentile). Thus, four groups were formed: 24 persons entered the group J (the joyful); 18 people – the group A (the angry); 15 people – the group F (the fearful), and 32 persons – the group S (the sad).

Fig. 1 represents the averaged profiles of the decisiveness indicators, manifested by the representatives of the four selected groups. The indicators indexes are given in percentiles. The midline of the series goes through the 50th percentile. The numerical indexes of the indicators of decisiveness above the midline of the series indicate an inclination to the positive pole, those that are below – to the negative pole.

Regarding each indicator as a bipolar continuum, the development rate was determined by the absolute value deviation from the midline of the series and ranged from larger magnitudes to smaller ones. Table 2 shows the ranks of the most concise decisiveness indicators per each experimental group.

The in-depth analysis of the study findings argues that representatives of the J-group (the joyful) are primarily characterized by the goal-oriented mental activity in the decision-making process and always manifest a desire for a successful realization of this decision (intentionality). Joyful people express the thoughts, needs, and experiences that focus and motivate a person to assess life situations while choosing and making decisions (GR+). Such people are energetic and quickly and easily included in the

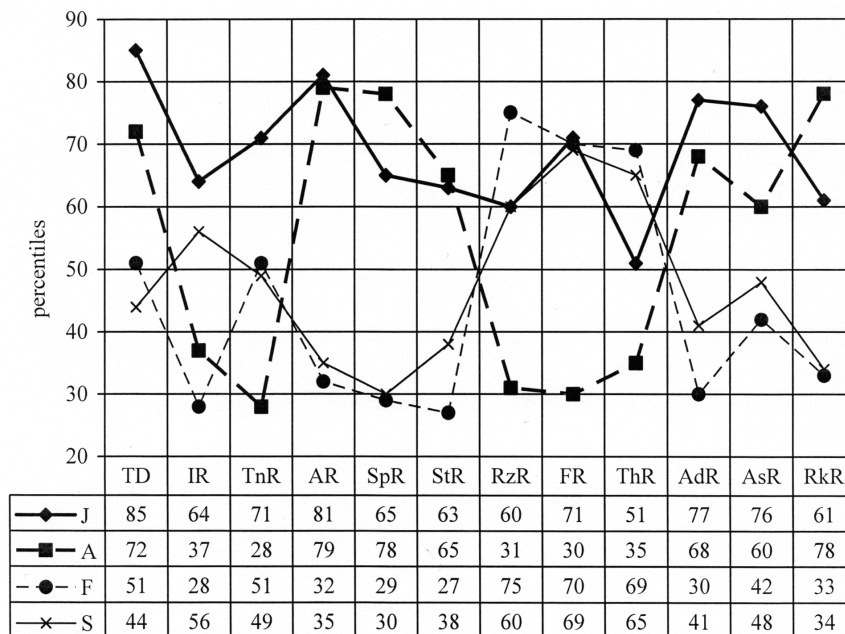


Fig.1. Profiles of decisiveness indicators of the individuals with a monomodal type of emotionality
Note: representatives of the groups of monomodal type: J – the joyful, A – the angry, F – the fearful, S – the sad

Table 2. Ranks of the most pronounced decisiveness indicators per each experimental group

Decisiveness indicators ranks	Groups of persons with a monomodal type of emotionality			
	Group J	Group A	Group F	Group S
1	GR+	AR+	RzR+	SpR-
2	AR+	SpR+, RkR+	IR-	FR+
3	AdR+		FR+, AdR-	ThR+, AR-, RkR-
4	TnR+, FR+	GR+, TnR-		
5				

decision-making system (AR+). To some extent, they are adventurous, which is manifested in their pursuit of the desired, striving for an easy and quick success in making and implementing decisions, however, very often without a comprehensive analysis of real circumstances, neglecting their preparedness and personal resources necessary for the implementation of choice (AdR+). Representatives of this group are tolerant of uncertainty and ambiguity in the search for the solution alternatives, tolerable to the novelty and unpredictability of life situations, and are indulgent towards the ideas of others (TnR+). However, these individuals can be farsighted, prudent, and pragmatic in making and implementing decisions (FR+).

Representatives of group A (the angry) are primarily energetic, which ensures their active involvement in the decision-making system (AR+). Choice and decision-making are easy for them, often spontaneous, ungrounded, sometimes unexpected for the angry people themselves (SpR+). Perhaps that is the reason why such individuals take risks in making decisions, which are fraught with danger and can lead to failure, especially when the choice is made blindly. It significantly increases the risk of a misleading result (RkR+). Still, they are not devoid of the targeted focus on making life decisions. The experiences, thoughts, interests, aspirations direct a person to decision-making (GR+). However, the risk propensity, the ill-conceived choice of alternatives, and the ways of implementing the decision, combined with intolerance (TnR-), impatience to everything that does not coincide with the personal ideas of every particular person, can lead to dangerous results or consequences.

Persons with a dominance of the emotional modality F (the fearful), on the one hand, are distinguished by rationality, prudence, thoughtfulness in the search for decision options (RzR+); prudence, predictability, considerate attitude to the possible consequences, pragmatism in decision making and foresight (FR+). The representatives of this type carefully plan the choice and its implementation, they are meticulous in the collection and analysis of information and show thoroughness (ThR+), which ensures the success of a decision variant. However, on the other hand, as the results of our study show, the choice of such people largely depends on various external influences, the influences of situations, circumstances, social conditions. They make decisions relying on the opinions of others (IR-). The probability of an adventurous attitude to decision-making (AdR-) is quite low because they expect the outside help, approval, and support. Their life position is weak, and we even revealed the cases of its absence in a situation of choice. All the above features, when combined with the desire for a thorough analysis of live alternatives, external circumstances impact, and the individual capabilities, determine the type of the decisiveness modality.

Respondents with a strong inclination to experience emotions of the S pattern (the sad) demonstrate inhibition or hesitation, they are slow in decision-making, and unconcerned about its implementation (SpR-). They manifest passivity, a low level of personal involvement in the decision-making system (AR-). However, sometimes they are able to make decisions on the basis of foresight, prudence, and predictability. The representatives of this group are distinguished by an inclination to assess and evaluate possible consequences and are predominantly pragmatic in decision-making (FR+). Careful planning of the choice and its implementation, working out the choice details, identifying all pros and cons, accuracy and thoroughness in gathering and analyzing information (ThR+), all these factors facilitate an effective solution to the problem and eliminate the risks in the decision-making or its implementation (RkR-).

Thus, the study has revealed that the individuals belonging to the same emotional group (e.i having the same emotional dispositions) manifest a similar feature of decisiveness. But yet, they may also have slight differences in these emotional dispositions manifestation when compared to the other groups. The explanation of this lies in the psychological nature of emotions. The emotions of different qualities vary in terms of their relation to the object, which expresses itself in the signs of dominant emotions. It is the quintessence of the psychological nature of emotions. Positive emotional dispositions are distinguished by the acceptance, approval of the object, in other words moving towards it (or its image) openly in active (possibly in passive) interaction, while negative emotions imply rejection, turning away from the object in various interaction modes (both active and passive).

Consequently, the quality of emotions can define global forms of interaction with the surrounding reality, and hence some activity options and the relationship of the personality characteristics and activities, including professional activities, since they express the essential features of emotions – attitudes of the subject to the reflected. It is the qualitative characteristics of emotionality that can explain not only differences in the structure of decisiveness but also the differences in the “psychological price” of choice, in the behavior modes of people while decision-making and its implementation. The latter manifests itself in the individual differences in decision-making or in the selection of the preferable combination of the decisiveness parameters.

Conclusions:

1. The analysis of the scientific literature has provided the theoretical framework to specify the concept of decisiveness, elucidating it as a multi-component, integral property of an individual, distinguished by a focus on searching for relevant and rational choices to achieve the goal. Decisiveness is the inclination and ability to pragmatic (reasonable) analysis and assessment of the decision-making situation, ability to take into account own capabilities (resources), readiness to uphold the decision made, independently and firmly implement it, taking into account possible consequences.

2. Decisiveness is characterized by a system of multilevel features, which, in their turn, form specific functional subsystems, called blocks in this study: block of settings indicators, reflecting the attitudes of the individual and the choice course (goal-oriented mindset, self-efficacy, independence, tolerance); block of psycho-physiological indicators (activeness, spontaneity, stability); block of cognition indicators (rationality, farsightedness, thoroughness); block of personal decisiveness components (personality traits that ensure the acceptance of a life situation, the specification of choices, and handling vital decisions which implies adventurism, assertiveness, risk-taking).

3. The study has revealed significant multiple correlation relationships between the indicators of emotionality and decisiveness. Every qualitative-quantitative combination of the studied indicators represents individual psychological peculiarities of the decisiveness manifestations of every person.

4. The comprehensive analysis of the individual differences of decisiveness depending on emotional disposition contributes to better understanding of the issue under study. The key findings of the research prove that emotionality operates as a system-forming factor of decisiveness as a personality trait. Emotionality determines the individual psychological otherness of people, manifested in the specificity of their being decisive.

5. The article elucidates only the study findings regarding the correlation between decisiveness and emotionality of the indi-

viduals with a clear dominance of one of the emotional modalities (mono-modal type). This problem needs further in-depth scientific and psychological analysis of the decisiveness features of people who belong to a group with a multi-modal type of emotional disposition, and persons with emotional sphere disorders (alexithymia, depression, manic states).

REFERENCES

1. Вилюнас В. К. Психология развития мотивации. СПб. : Речь. 2006; 458.
2. Джемс У. Воля. Психология. М. : Академический проект. 2011; 318.
3. Дубовицкая Т. Д., Уварова С.Я. Жизненно важные проблемы старшеклассников и пути их решения // Современные проблемы науки и образования. 2012; № 3; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6117>.
4. Епископ Феофан. Что есть духовная жизнь и как на нее настроиться? М. : Духовное преображение. 2016; 352.
5. Иванников В. А., Шляпников В. Н. Особенности волевой регуляции у представителей разных этнокультурных групп // Экспериментальная психология. 2019; 12; № 1; 70-84. doi:10.17759/exppsy.2019120106.
6. Ильин Е. П. Эмоции и чувства. 2-е изд. СПб. : Питер. 2013; 783.
7. Калина Н. Ф. Психология личности: Учебник. М. : Академический проект. 2015; 216.
8. Канеман Д. Думай медленно... решай быстро. М. : АСТ. 2013; 625.
9. Наследов А. Д. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: Профессиональный статистический анализ данных. СПб. : Питер. 2013; 413.
10. Помиткіна Л. В. Психологічні механізми переживання особистості у процесі прийняття стратегічних життєвих рішень // Проблеми сучасної психології. 2016; № 31; 341-354.
11. Санников А. И. Теоретические модели личностного регулирования принятия решений профессионалом // Наука і освіта. Одеса. 2014; № 9/СХХVI; 211-222.
12. Санников А. И. Психология жизненного выбора личности. Одесса : Изд-во ВМВ. 2015; 440.
13. Санникова О. П., Кузнецова О.В. Системный анализ адаптивности личности: Монография. Одесса: Изд-во ВМВ. 2017; 392.
14. Санникова О. П. Континуально-ієрархічна модель особистості. Психологія і суспільство. Тернопіль. 2018. № 3-4 (73-74). С. 166-177.
15. Sannikova Olga. Individual-typical variations of narcissism. Наука і освіта. Одеса. 2017. № 11/CLXIV; 179-186. DOI: <https://doi.org/10.24195/2414-4665-2017-11-24>
16. Чумаков М. В., Хвостова С. А. Эмоционально-волевая регуляция в контексте безопасности социального взаимодействия. Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та. 2018; 149.
17. Scarantino A. How to define emotions scientifically. Emotion Review. 2012; № 4(4); 358-368.
18. Izard C.E. The many meanings/aspects of emotion: Definitions, functions, activation, and regulation. Emotion Review. 2010; № 2(4); 363-370.
19. Paula M. Niedenthal and François Ric. Psychology of Emotion. Second Edition. N.Y. & London: Psychology Press. 2017; 308.
20. Sannikova O. P. Continuity principle in the structure of personality characteristics. Science and Education a New Di-

mension. Pedagogy and Psychology. 2015; III (21); Issue 43; 62-66.

21. Sannikova O. P., Sannikov A. I. Psychological insight of the individuals prone to domination. International scientific professional periodical journal «The Unity of science». Vienna, Austria, October. 2017; 46-49.

22. Sannikova O. P., Sannikov A. I., Melenchuk N. I. Diagnostics of adventurousness: presentation of the original technique. International scientific professional periodical journal «The Unity of science». Vienna, Austria, February. 2016; 2; 66-69.

SUMMARY

FEATURES OF DECISIVENESS IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT EMOTIONAL DISPOSITION

¹Sannikova O., ¹Sannikov O., ²Husak L.

¹State Institution: K.D. Ushynsky South Ukrainian National Pedagogical University, Odessa; ²Lesya Ukrainka Eastern European National University, Lutsk, Ukraine

The article elucidates the findings of a theoretical and empirical study of the decisiveness features of the individuals who differ in their emotional disposition. The study is of great scientific importance in view of the social and cultural transformations in modern society, which demand an individual's ability to make choices in the utterly difficult situations of social instability. The scientific approach to the development of this issue implies the search for psychological resources, indicators of decisiveness, and the study of its individual-typological features of people with different emotional disposition, and subsequently, those with disorders in the emotional sphere.

The study approaches decisiveness as a complex, integral personality trait that ensures successful decision-making. The decisiveness pattern embraces several blocks of indicators: a block of setting indicators, a block of psychophysiological indicators, a block of cognition indicators, a block of the personality-related components of decisiveness. Certain qualitative and quantitative combinations of these indicators correlate with the individual psychological features of decisiveness. Emotionality is chosen as the basis for finding out individual differences of decisiveness since psychology interprets it as one of the dominant characteristics of humans, along with the mental activity. The diagnosing of decisiveness components was carried out using an original methodology of the Multidimensional Scale of Decision-Making, while emotionality was studied on the basis of the Psychodiagnostic Four-Modality Emotionality Test-Questionnaire. The study has revealed that emotionality has a systemic influence on the individual psychological structure of decisiveness. The key findings indicate that, depending on the type of emotionality, decisiveness acquires individual specificity, which manifests itself in a unique qualitative-quantitative combination of its multilevel indicators. The article seeks to substantiate the uniqueness of the individual-psychological features of decisiveness, presenting them as a multi-component integral property of personality.

Keywords: resoluteness, decisiveness, decision-making ability, emotionality, emotional disposition, system-forming factor, individual psychological characteristics, personality.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РЕШИМОСТИ ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПОЗИЦИЕЙ

¹Санникова О.П., ¹Санников А.И., ²Гусак Л.Е.

¹ГУ «Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Одесса; ²Восточноевропейский национальный университет им. Леси Украинки, Луцк, Украина

В статье презентуются результаты теоретико-эмпирического исследования проявлений решимости лиц, различающихся по эмоциональности. Актуальность разработки проблемы вызвана социокультурными превращениями в обществе, требующими от личности способности осуществлять выбор в крайне сложных условиях нестабильности социума. Научный интерес в разработке проблемы состоит в поиске психологических ресурсов, факторов решимости и изучении ее индивидуально-типологических особенностей у лиц с разной эмоциональной диспозицией, а в дальнейшем, и с нарушениями в эмоциональной сфере личности.

Решимость рассматривается как сложное, интегральное свойство личности, обеспечивающее успешность принятия решения. Структура решимости охватывает: блок установочных показателей; блок психофизиологических показателей; блок когнитивных показателей; блок личностных компонентов решимости. Качественно-количественная комбинация указанных показателей отражает индивидуально-психологические особенности решимости каждой личности. В качестве основания для поиска индивидуальных различий решимости избрана эмоциональность.

Эмоциональность, наряду с психической активностью, рассматривается в психологии как одна из ведущих характеристик индивидуальности. Диагностика компонентов решимости осуществлялась с помощью оригинальной методики «Мультидимензиональная шкала принятия жизненных решений», эмоциональность изучалась «Психодиагностическим четырех-модальным тест-опросником эмоциональности». Установлено, что эмоциональность системно влияет на индивидуально-психологическую структуру решимости. Доказано, что в зависимости от типа эмоциональности решимость приобретает свою специфику, которая проявляется в качественно-количественном сочетании ее разноуровневых показателей. Презентована уникальность индивидуально-психологических особенностей решимости как интегрального свойства личности.

რეზიუმე

სხვადასხვა ემოციური დისპოზიციის მქონე პირთა გადაწყვეტის უნარის თავისებურებანი

¹ო.სანნიკოვა, ¹ა.სანნიკოვი, ²ლ.გუსაკი

¹სამხრეთ უკრაინის კუშინსკის სახელობის ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი; ²აღმოსავლეთ ევროპის ლესი უკრაინკის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, ლუცკი, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია თეორიულ-ემპირიული კვლევის შედეგები განსხვავებული ემოციურობის მქონე პირთა გადაწყვეტის უნარის შესახებ. პრობლემის დამუშავების აქტუალობა განპირობებულია სოციოკულტურული გარდაქმნებით საზოგადოებაში, რაც პიროვნებისაგან არჩევანის გაკეთებას მოითხოვს არასტაბილური სოციუმის მეტად რთულ პირობებში. პრობლემის დამუშავების სამეცნიერო ინტერესი მდგომარეობს ფსიქოლოგიური რესურსების, გადაწყვეტის ფაქტორებისა და მისი ინდივიდუალ-ტიპოლოგიური თავისებურებების შესწავლაში სხვადასხვა ემოციური დისპოზიციის, შემდგომში კი - ემოციური სფეროს დარღვევების მქონე პირებში. გადაწყვეტის უნარის სტრუქტურა მოიცავს: განწყობითი მანევრებლების ბლოკს, ფსიქოფიზიოლოგიური მანევრებლების ბლოკს, კოგნიტიური მანევრებლების ბლოკს, გადაწყვეტის პიროვნული კომპონენტების ბლოკს. ამ მანევრებლების თვისობრივ-რაოდენობრივი კომბინაცია ასახავს ცალკეული პიროვნების გადაწყვეტის უნარის ინდივიდუალურ-ფსიქოლოგიურ თავისებურებებს. გადაწყვეტის უნარის ინდივიდუალურ განსხვავებათა ძიების საფუძვლად შერჩეულია ემოციურობა. ემოციურობა ფსიქოლოგიაში განიხილება, როგორც ინდივიდუალობის დამახასიათებელი ერთ-ერთი წამყვანი ფაქტორი, ფსიქიკურ აქტიურობასთან ერთად. გადაწყვეტის უნარის კომპონენტების დიაგნოსტიკა ხორციელდებოდა “ცხოვრებისეული გადაწყვეტილებების მიღების მულტიდემენზიური სკალის” ორიგინალური მეთოდით; ემოციურობა შეისწავლებოდა “ემოციურობის ფსიქოდიანოსტიკური ოთხმოდული ტოპ-კითხვარით”. დადგენილია, რომ ემოციურობა სისტემურად მოქმედებს გადაწყვეტის უნარის ინდივიდუალურ-ფსიქოლოგიურ სტრუქტურაზე. დამტკიცებულია, რომ, ემოციურობის ტიპზე დამოკიდებულებით, გადაწყვეტის უნარი იძენს სპეციფიკას, რაც ვლინდება მისი სხვადასხვა დონის მანევრებლების თვისობრივ-რაოდენობრივ შერწყმაში. სტატიაში წარმოდგენილია გადაწყვეტის უნარის, როგორც პიროვნების ინტეგრალური თვისების, ინდივიდუალურ-ფსიქოლოგიური თავისებურებების უნიკალურობა.

PSYCHOPATHOLOGICAL DISORDERS AS COMORBIDITY IN PATIENTS WITH PSORIASIS (REVIEW)

Bolotna L., Sarian O.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Psoriasis is a common, chronic inflammatory skin disease with a complex etiology involving genetic risk factors and environmental triggers. The reported prevalence of psoriasis in countries ranges between 0.09% and 11.43%, making psoriasis a serious global problem with at least 100 million individuals affected worldwide [24,29]. Patients with early onset, or type I psoriasis, tended to have more relatives affected and more severe disease than patients who have a later onset of disease or type II psoriasis. Psoriasis vulgaris (plaque psoriasis) is the most common form of the disease (affecting 70% of the patients) and usually presents as symmetrical erythematous papules or plaques covered with thick silvery scales located on the extensor side of the elbows and knees, scalp, and lumbosacral area.

The serious medical and social relevance of the problem is determined by the increase in morbidity, damage of various tissues and organ systems, development of resistance to traditional therapy, and decrease in the quality of life of patients [3,6,16]. Psoriasis is often referred to as a group of so-called “diseases of civilization”. This is due to the appearance of “scissors” between the possibilities of the biological nature of man and living conditions at the present stage of development of society (fast pace of life, increased emotional stress, requiring tremendous nervous and intellectual effort).

Psoriasis arises through interactions between hyperproliferative keratinocytes and infiltrating, activated immune cells. The cellular and molecular contributions to the overactive immune response were further elucidated. It was found that T-cells, particularly those with Th1 and Th17 polarization, are heavily present in psoriatic lesions. Psoriatic skin is infiltrated by a myriad of other immune cells including macrophages and innate immune cells, as well as an increased amount of endothelial cells (angiogenesis); these other cell types may certainly also play a role in psoriasis pathogenesis [10,12,29].

To date, large-scale epidemiological studies in many countries have shown that one third of all current diseases seen in studied populations meet the diagnostic criteria of more than one disorder. Possible coexistence of two and/or more syndromes (trans-continental comorbidity) or diseases (trans-syndrome comorbidity) in one patient pathogenetically interrelated or coincident in time (chronological comorbidity). The development of comorbidity is most likely based on the interplay of the pathogenesis of combined diseases and tends to increase with age. Coexistence and mutual influence of diseases, as a rule, complicate the diagnosis, which reflects the essence of the pathological process and becomes more and more important in the assessment of the disease from different point of views – medical, legal, insurance. Registration and correction of changes in the physical health of patients with psoriasis become more relevant and can significantly affect the parameters of disease management.

Psoriasis has also been identified as a multisystem chronic inflammatory disorder associated with multiple comorbidities. Psoriatic arthropathy as a classic autoimmune association is registered in 15-45% of cases. Examples of other comorbidities that are more common in individuals with psoriasis and may warrant intervention include obesity, metabolic syndrome, hypertension, diabetes mellitus, Crohn's disease, multiple sclerosis and others

[2,6,24,25].

Significant lack of knowledge remains with respect to the characteristics of psychopathological disorders in patients with psoriasis and their effect on the course of dermatoses, despite the large number of publications on concomitant pathology. The aim of the study is to discuss psychological and mental disorders in patients with psoriasis and identify possible common mechanisms of pathogenesis based on the analysis of data of relevant scientific literature.

Results and discussion. Psychological and mental disorders are observed in 40-70% of dermatologic patients according to the results of research [2,3,22]. The results of a multicenter study involving about 5 thousand people showed that depression, anxiety and suicidal inclinations were 10.1, 17.2 and 12.7% in patients with skin diseases, compared with 4.3, 11.1 and 8.3% in the control group respectively [13].

Psoriasis has stronger associations with mental disorders than other dermatological diseases. Patients may have specific psychopathological features that do not correspond to the degree of skin damage. A controlled study showed that 84% of patients with psoriasis had concomitant mental disorders [22].

Skin diseases are characterized by a number of general characteristics (duration and unpredictability of the disease, a strong feeling of itching, pronounced rash, lack of social support), leading to neuroticism, the development of depressive states. Loneliness and irritability, which can cause indignation and aggression, expressed distrust of others, a firm belief in the exogenousness of their disease complicate the life of the patient and his family, communication with doctors, adherence to the therapeutic regime [2,8].

About 80% of patients with psoriasis indicate a negative impact of the disease on quality of life. These are feelings associated with external manifestations, especially in open areas (frustration, anxiety and low self-esteem, impaired functioning as an active member of society, self-isolation), pronounced scaling, burning and tingling sensation, joint pain, emotional distress, sleep disturbance, physical disability in severe clinical forms, dissatisfaction and disappointment with treatment outcomes, which often require significant material costs and time loss [7, 15, 18]. There is a decrease in the mental and physical quality of life in patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis, and the degree of change in the indicators is closely related to the age of patients, the duration of the disease, the frequency of exacerbations and the presence of concomitant pathologies [8, 24]. Psoriasis patients are characterized by psychological maladaptation, decreased levels of subjective well-being, stress of psychological protection by type of denial and displacement. Hysterical and hypochondriacal conditions, excessive cruelty, suspicion, heightened conflict, negative assessment of prospects, distrust are determined [2, 17].

Psoriasis patients are less socially active. They refuse to visit the pool (72%), public baths (64%), are ashamed of their condition (55%), avoid places crowded with people (50%), report the effects of psoriasis in an intimate life, wear unattractive clothes, try to hide rash (46%), avoid sports (40%), do not use hairdressing services (34%), afraid of losing their job (15%) [7, 9]. Al-

most half of patients consider treatment and everything related to it a much bigger problem than psoriasis itself, which affects quality of life. The decline in the quality of life of patients with psoriasis can be compared to a similar rate in some diseases (diabetes, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cancer) [29].

Study of psychoneuroimmune interactions in modern dermatology is one of the priority directions. Research indicates that up to 40% of dermatology outpatients possess an underlying psychiatric disorder that either contributes to or is caused by a skin complaint, and in depth studies of skin biology are consistent in reporting the link between compromised epidermal barrier function and psychological stressors [32]. It is proved that the skin not only contains the receptors of almost all neurotransmitters and peptide hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, but also can synthesize them.

It has been established that many characteristic signs of psoriasis are the Koebner phenomenon, the horizontal alternation of layers of parakeratosis in psoriatic plaques, the symmetry of rashes, where itching can occur due to the release of neuropeptides by nerve fibers, which, if possible, are a connecting link between neurological and inflammatory reactions. Neuropeptides such as substance P, a peptide associated with the calcitonin gene, and others, are released from the nervous tissue under the influence of exogenous and endogenous stimuli. These substances activate macrophages, lymphocytes and inflammatory mediators, initiate a chain of immune and metabolic processes (release of histamine, heparin, leukotriene, prostaglandin D₂, proteinase), which leads to increased vascular permeability and vasodilation, promoting the development of isomorphic reactions. At the same time, the number of nerve growth factor receptors on the surface of damaged epidermal cells is increasing [28].

Dermatologists and patients alike have long been aware of the complex interplay between mind and skin. Cutaneous disease has not only the potential to considerably influence one's mental and emotional wellbeing, but may also be stimulated by the detrimental effects of various negative psychological states itself. The importance of stress in the development of psoriasis is indisputable. However, the mechanisms that influence the onset of a debut or relapse remain poorly understood. Probably inflammation is a unifying factor [16, 31]. It is established that psychological stress increases the level of inflammatory markers – C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha (TNF α), some interleukins (IL), which over time increases the inflammatory potential of circulating cells of the immune system and leads to exacerbation of psoriasis.

Mental disorders in patients with psoriasis today are at the center of attention of researchers. The main comorbidities of psoriasis of the psychological and psychiatric profile include alexithymia, anxiety and depression [7, 17, 18]. The development of psoriasis is associated with severe mental upheavals and severe negative emotions in more than 50% of patients, with the interval between cause and effect ranging from several days to 2-3 weeks. In addition to the temporal relationship between the effect of emotional stress and the manifestations of skin pathology, there is often a clear parallelism between the severity of the disease, the prevalence, the duration, the intensity of emotional disorders, the association with clinical depression, clinical anxiety and the thought of suicide [3, 23, 31]. Psychiatric rigidity is characteristic of patients with psoriasis. They have increased constitutional anxiety, a greater tendency to depression than patients with atopic dermatitis [5].

It would be noted that mental disorders are especially severe when psoriasis develops in childhood. Sick children face behavioral constraints, are unsure of themselves, introverted, prone to mood swings, have difficulty communicating with their parents and other people and the opposite sex, and have difficulty in pursuing a professional career [9, 31]. Inadequate behaviors such as the protective cognitive and emotional mechanisms inherent in childhood are very common in psoriasis and increase the risk of anxiety disorders.

The early onset of psoriasis may be associated with personality traits, namely, anxiety (difficulty recognizing and describing their own emotions), which determine the high sensitivity of patients to stress factors. It is believed that psoriasis beginning after age of 50 years has a high chance of human development changes in personality traits and a greater likelihood of development of hypochondria. Men show increased emotional tension, instability, depressive tendencies, somatization of anxiety, and similar tendencies for women, but autism, impracticality and subjectivism are more commonly recorded [2]. It is noted that in some cases the manifestations of psoriasis may be significantly reduced or completely disappeared without the specific therapy on the background of treatment with psychotropic drugs that improve the mental state of patients [23].

According to studies, from 5 to 23% of the healthy population exhibit certain alexithymic traits. Alexithymia was found to be present in 50-60% of patients with psoriasis [5, 17]. Patients with psoriasis have a lower emotional background, dissatisfaction with the life situation and emotional tension with the elements of agitation, as well as fatigue, lethargy, passivity and fatigue more pronounced than in patients with atopic dermatitis. Currently, depression is considered to be a multi-faceted mental disorder characterized by depressed mood, mental and cognitive impairment, changes in psychomotor activity, as well as various somatic complaints (headache, insomnia, appetite disorders, etc.). Thus, a study using Beck Depression Inventory – a methodology for qualitative and quantitative assessment of depression showed that 12-24% and 48% of patients with psoriasis had severe depression and anxiety respectively [13]. The frequency of cases of depression and anxiety in patients with psoriasis is significantly higher than in the general population, as well as in other chronic dermatoses (pemphigoid, vitiligo, atopic dermatitis, etc.) [5, 22].

Depression may be due to the presence of a chronic skin disease or the cause of its occurrence, severe course. Some authors believe that in patients with psoriasis dominated by «secondary» depressive states, the emergence of which is associated with the underlying disease, any depression can adversely affect the course of psoriasis [2, 3]. Low self-esteem and social maladaptation lead to patients' inability to cope with the social consequences of psoriasis, which in turn leads to depression. Physical defects and stigmatization, low socio-cultural level, loneliness and female sex were the reason for the increased risk of dermatosis depression [22]. Symptoms of depression are more common in patients with facial and genital defects, correlated with PASI and dissatisfaction with treatment outcomes [15].

From all the psychiatric comorbidities reported in the literature, the most prevalent seem to be sexual and sleep disorders. Sexual disturbances (71.3%) and sleep disturbance (more than 50%) are among the most common psychiatric abnormalities in patients with psoriasis [4, 19]. Sleep disorders (initial insomnia, increased number of nocturnal awakenings, early morning awakening and daytime sleepiness) in psoriasis may be secondary to depression. Sleep changes directly through nocturnal itching

and pain that results in movement disorders, circadian rhythm or interrupted sleep, causing breathing difficulties in sleep.

One of the most common causes of insomnia is an increase in the level of proinflammatory cytokines (TNF α , IL-6) during night apnea in psoriasis [19]. Psoriatic arthritis, plaque forms of psoriasis, localization of the process on the palms, soles, or head may further interfere with the quality of sleep associated with severe itching and pain syndrome [7].

Addiction and abuse of psychoactive substances, somatoform disorders, schizophrenia or other psychoses, bipolar disorders are also often associated with psoriasis [17].

Depression and psoriasis may coexist without obvious causal relationships, jointly developing along general biological mechanisms. The role of substance P as a connecting link between psoriasis, itching and depression is emphasized. Depression leads to an increase in the level of this neurotransmitter, which causes proliferation of keratinocytes, inflammation of the skin, activation of lymphocytes and increases the severity of psoriasis [28].

Different physiological pathways can be involved in the relationship between exacerbations of psoriasis and mood disorders such as depression, anxiety. One of them, more characteristic of depressive states, includes pathological activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system [32]. There is an activation of the cascade of neurohormonal processes with increased synthesis of corticotropin-releasing hormone, proinflammatory peptides that modulate transcription of DNA cells and immune reactions in response to stress factors (ultraviolet irradiation, bacterial and viral infections, etc.). Immunohistochemical studies have shown that keratinocytes are involved in the development of confirmed inflammation increased expression of corticotropin-releasing hormone in the psoriasis skin.

On the other hand, the sympathetic nervous system, mainly α -adrenergic receptors, is involved in the formation of inflammation and the synthesis of proinflammatory cytokines. Norepinephrine secretion revealed in response to stress in patients with psoriasis compared with healthy subjects [1]. Depression and anxiety can contribute to the exacerbation of inflammatory skin disorders, activating both the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathetic nervous systems. Effects of chronic stress on the development of immunosuppression or immunoregulation are available [26].

The high level of proinflammatory cytokines, TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, interferon γ , prostaglandin E₂, C-reactive protein is a common phenomenon for psoriasis and depression within the vicious circle [10]. Depression increases the level of proinflammatory cytokines and activates the mechanisms associated with the cytokine system, which can lead to the onset or exacerbation of psoriasis. The use of TNF α inhibitors (etanercept, adalimumab) for the treatment of patients with psoriasis leads to improved dermatosis, reduced fatigue and regression of depressive symptoms [20]. However, the induction of inflammation in psoriasis can accelerate mood swings, including depressive symptoms.

Various neuroimmunological studies suggest that anti-inflammatory cytokines are not the only biomarkers that bind depression and psoriasis. The association of low levels of melatonin, depression and vulgar psoriasis is known [10, 27]. It has been previously established that normalization of melatonin levels in depression contributes to the regression of psoriatic lesions. It is likely that both conditions can provoke one another through common links of pathogenesis

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is a hormone with multiple functions in humans, produced by the pineal

gland. Serum melatonin levels exhibit a circadian rhythm with low levels during the day, rise in the evening and maximum levels at night between 2 and 4 am and gradually falls during the second half of the night. Melatonin performs various functions including induction of sleep, synchronization of biological rhythms, vasoregulation and others [30]. The paracrine, autocrine and antioxidant effects of melatonin are modulated by its receptors, although some of the biological effects are induced by the receptor-independent route. Well-known immunomodulatory properties of melatonin, which affects the immune system and regulates cytokine synthesis by immunocompetent cells. It has been established that melatonin causes a decrease in the expression of proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-8 and TNF α , thus improving the clinical course and may weaken the severity of immune-inflammatory diseases [11]. Hence, melatonin improves the clinical course of diseases which have an inflammatory etiology.

Disturbances in the regulation of melatonin production and its receptor function are associated with a variety of disorders, including depression, diabetes type 2, rheumatoid arthritis, and other immune-dependent diseases [27]. Night time levels of melatonin levels in serum showed a significant decline in psoriasis cases, as compared with controls [21]. Reducing the level of melatonin may be due to the Kébnér phenomenon characteristic of the progressive stage of psoriasis. It has been suggested that the absence of melatonin as a result of pinealectomy in laboratory rats led to a delay in wound healing, and the addition of melatonin to animals improved the skin's regenerative properties [27]. Modulation of melatonin secretion may be a possible alternate mechanism by which methoxypsoralens and phototherapy help in the management of psoriasis and associated depression. Recent reports suggest that antidepressants such as agomelatine (a melatonin receptor agonist) weaken inflammatory changes in depression, reducing the release of proinflammatory cytokines from activated microglia, which correlates with improving the function of monoamine neurotransmitters [11, 14].

The results of study indicate that the synthetic analogue of the epiphysis neuropeptide normalizes sleep disturbance, modulates melatonin secretion, and has immunomodulatory effects in psoriasis patients [4]. Synthetic melatonin can be a complement to standard therapy for patients with psoriasis and its comorbidity.

Mental and psychological disorders in patients may be primary, but more often secondary to psoriasis. Patients would benefit from a psychodermatologic approach. It is very important to improve the skills of dermatologists to detect psychiatric disorders and psychological problems in patients in a timely manner, refer them to specialists of the appropriate profile, which will help to improve the effectiveness of psoriasis therapy and improve the quality of life of patients.

Conclusions. The results of the analysis of literary sources have shown that anxiety, alexithymia, depressive disorders are one of the common comorbid states in patients with psoriasis. Psoriasis and comorbidity are interrelated at the level of pathogenetic processes, with the key link being immune inflammation. Assessment of the psychological and psychiatric status of a patient with psoriasis with prolongation of the diagnostic route (if necessary) will contribute to the timely detection of comorbid pathology and optimize the therapeutic tactic.

REFERENCES

1. Біловол АМ, Ніколаєва ВН, Галужанська КН. Визначення стану моноамінів у хворих на розповсюджений псоріаз

та при ускладненому його перебігу. Дерматол венерол. 2016;1(71):16–20.

2. Дворянкова ЕВ, Дениева МИ, Балабекова ФГ, Шевченко НА. Психологическая коморбидность у дерматологических больных. *Cons Med: Dermatol.* 2018;4:16–18.
3. Кикта СВ, Дробышев МЮ, Белоусова ТА. Депрессии у больных псориазом. *Фарматека.* 2010;11(205):84–90.
4. Лопандина АА. Использование мелатонина в комплексном лечении псориаза. *Дерматол венерол.* 2018.4:27–30.
5. Мостовая ЛИ. Сравнительный анализ психического статуса больных псориазом и атопическим дерматитом. *Изв Самар научн центра РАН.* 2015;17(5):1021–1025.
6. Олисова ОЮ, Гаранян ЛГ. Коморбидности при псориазе. *Рос журн кожн вен болезней.* 2016;6:4–36.
7. Смулевич АБ, Дороженок ИЮ, Романов ДВ, Львов АН. Психопатология психических расстройств в дерматологической клинике (модель психической патологии, ограниченной пространством кожного покрова). *Псих расстр в общ мед.* 2012;1:4–14.
8. Шаповалов РГ, Силина ЛВ, Бобынцев ИИ, Письменная ЕВ. Исследование показателей качества жизни больных распространенным псориазом с использованием опросника SP-36. *Вестн нов мед технол.* 2011;XVIII(1):90–92.
9. Якубович АИ, Новицкая НН, Баранчук НИ. Психосоматические аспекты патогенеза псориаза. *Сиб мед журн.* 2013;3:5–8.
10. Aleem D, Tohid H. Pro-inflammatory cytokines, biomarkers, genetics and the immune system: a mechanistic approach of depression and psoriasis. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2018;47(3):177–186.
11. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sanchez N, et al. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 2013;14:8638–8683.
12. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(179).
13. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):984–991.
14. De Berardis D, Marini S, Fornaro M, Srinivasan V, et al. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *Int J Mol Sci.* 2013;14:12458–1283.
15. Dimitrov D, Szepletowski JC. Stigmatization in dermatology with a special focus on psoriatic patients. *Postępy Hig Med Dośw (online).* 2017;71:1015–1022.
16. Ferreira BR., Abreu JL., Reis JP, Figueiredo AM. Analysis of the prevalence of mental disorders in psoriasis: the relevance of psychiatric assessment in dermatology. *Psychiatr Danub.* 2017;29(4):401–406.
17. Ferreira BR, Abreu JL, Reis JP, Figueiredo AM. Psoriasis and associated psychiatric disorders: a systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(6):36–43.
18. Gul A. Experience of anxiety and depression among psoriasis patients. *Asian J Soc Sci.* 2012;1(4):158–164.
19. Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2016;29:63–75.
20. Kannan S, Heller MM, Lee ES, Koo JY. The role of tumor necrosis factor- α and other cytokines in depression: what dermatologists should know. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:148–152.
21. Kartha LB, Chandrashekar L, Rajappa M. et al. Serum melatonin levels in psoriasis and associated depressive symptoms. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(6): 1–3.
22. Kumar V, Kumar SM, Handa S. Psychiatric morbidity in

pemphigus and psoriasis: A comparative study from India. *Asian J Psychiatr.* 2013;6(2):151–156.

23. Leibovici V, Menter A. Psoriasis and stress: a review. *Skin and the Psyche.* *JOJ Nurse Health Care.* 2016: 25–59.
24. Lopez RA, Macias GM, Cerda EM, Sandoval MP. Clinical and epidemiological characterization of psoriasis and psoriatic arthritis in a multidisciplinary assessment model. *Int J Clin Rheumatol.* 2018;13(3):185–192.
25. Oliveira MF, Rocha BO, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *J Braz Ann Dermatol.* 2015;90(1):09–20.
26. Peters EM, Liezmann C, Klapp BF, Kruse J. The neuro-immune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1262(1):1181–1126.
27. Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med.* 2018;16(1):18.
28. Remröd C, Sjöström K, Svensson A. Pruritus in psoriasis: a study of personality traits, depression and anxiety. *Acta Dermatol Venereol.* 2015;95(4):439–443.
29. Rendon A, Schäke K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019. 20:1475.
30. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, et al. Melatonin: A cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):490–499.
31. Snast I, Reiter O, Atzmony L, et al. Psychological stress and psoriasis. A systematic review and meta-analysis. *Brit J Dermatol.* 2018;178(5):1044–1055.
32. Theoharides TC, Stewart MJ, Taracanova A, Conti P, Zouboulis CC. Neuroendocrinology of the skin. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:287–294.

SUMMARY

PSYCHOPATHOLOGICAL DISORDERS AS COMORBIDITY IN PATIENTS WITH PSORIASIS (REVIEW)

Bolotna L., Sarian O.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Psoriasis is a systemic immune-mediate disease associated with increased risk of comorbidities. Psychopathological disorders in patients with psoriasis remain poorly understood, despite the large number of publications. The aim of the study is to discuss psychological and mental disorders in patients with psoriasis and identify possible common mechanisms of pathogenesis based on the analysis of data of relevant scientific literature.

The development of psoriasis is associated with the expressed negative emotions in more than half of patients. Most psoriasis patients indicate a negative impact of the disease on quality of life. The main comorbidity of psychological and psychiatric psoriasis include alexithymia, anxiety and depression including sexual and sleep disorders. Mental and psychological disorders in patients may be primary, but more often secondary to psoriasis.

Studies show the involvement of inflammatory mediators (proinflammatory cytokines) and melatonin in the pathogenesis of both psoriasis and psychopathological disorders, with immune inflammation being a key link. Assessment of psychological and psychiatric status will allow timely identification of comorbid pathology and will optimize the therapeutic tactics of treating patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, comorbidity, anxiety, alexithymia, depression, pathogenesis proinflammatory cytokines, melatonin.

РЕЗЮМЕ

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА КАК КОМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ (ОБЗОР)

Болотная Л.А., Сариян Е.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Псориаз является системным иммуноопосредованным заболеванием, связанным с повышенным риском возникновения коморбидных заболеваний. Психопатологические расстройства у пациентов с псориазом по сей день недостаточно изучены, несмотря на большое количество публикаций. Целью исследования является анализ психологических и психических расстройств у пациентов с псориазом и выявление возможных общих механизмов патогенеза на основании изучения научной ретроспективной и текущей литературы.

У большинства больных развитие псориаза связано с выраженными негативными эмоциями. Больные псориазом часто указывают на негативное влияние заболевания на качество жизни. К основным коморбидностям псориаза психологического и психиатрического профиля принадлежат алекситимия, тревога и депрессия, сексуальные расстройства и нарушения сна. Психические и психологические расстройства у больных могут быть первичными, но чаще они являются вторичными по отношению к псориазу.

Исследования демонстрируют участие медиаторов воспаления (провоспалительные цитокины) и мелатонина в патогенезе как псориаза, так и психопатологических расстройств, при этом ключевым звеном является иммунное воспаление. Оценка психологического и психиатрического статуса больного псориазом обеспечит своевременное выявление коморбидной патологии, что позволит оптимизировать лечебную тактику.

რეზიუმე

ფსიქოპათოლოგიური დარღვევები როგორც კომორბიდული დაავადება პაციენტებში ფსორიაზით (მიმოხილვა)

ლ.ბოლოტნაია, ე. სარიანი

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

ფსორიაზი წარმოადგენს იმუნური პასუხით განპირობებულ სისტემურ დაავადებას, რომელსაც თანახლავს კომორბიდული პათოლოგიის განვითარების დიდი რისკი. მიუხედავად ჩატარებული კვლევების და პუბლიკაციების დიდი რაოდენობისა, ფსორიაზით პაციენტებში დღემდე არ არის შესწავლილი ფსიქოლოგიური დარღვევები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებში ფსიქოლოგიური და ფსიქიური დარღვევების განხილვა და სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე პათოგენეზის შესაძლო საერთო მექანიზმების იდენტიფიცირება.

ფსორიაზის განვითარება ასოცირდება გამოსატულ ნეგატიურ ემოციებთან. ფსორიაზის დაავადების ძირითად თანმხლებ კომორბიდულ პათოლოგიას წარმოადგენს ფსიქოლოგიური და ფსიქიკური პროფილის ალექსიტიმია, შფოთვა და დეპრესია, ასევე სექსუალური დარღვევები, ინსომნია. ფსიქიკური და ფსიქოლოგიური დარღვევები პაციენტებში შეიძლება იყოს პირველადი, მაგრამ უფრო ხშირად მეორეხარისხოვანი ფსორიაზის მიმართ.

კვლევებმა აჩვენა, რომ ფსორიაზისა და ფსიქოპათოლოგიური დარღვევების პათოგენეზში აღინიშნება ანთებითი შუამავლების (ანთების ციტოკინები) და მელატონინის მონაწილეობა, რომელთა საკვანძო როლს წარმოადგენს იმუნური ანთება. ფსორიაზით დაავადებული პაციენტის ფსიქოლოგიური და ფსიქიკური სტატუსის შეფასება ხელს შეუწყობს კომორბიდული პათოლოგიის დროულ გამოვლენას და მეურნეობის ტაქტიკის ოპტიმიზაციას.

CARDIOMYOCYTE DNA CONTENT AND ITS LINK TO CSE/H₂S SYSTEM IN THE HEART OF EXPERIMENTAL DIABETIC RATS

Palamarchuk I., Zaichko N., Melnyk A., Nechiporuk V., Yurchenko P.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Diabetes mellitus (DM) is an important health problem because of high prevalence, rapid complications and high mortality [27]. One of the serious complications of diabetes is diabetic cardiomyopathy (DCM). Diabetic heart injury is characterized by several main mechanisms such as impaired insulin signaling, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, sympathetic nervous system activation, oxidative stress, inflammation, impaired coronary microcirculation which lead to myocardial fibrosis, hypertrophy and heart failure [1,8,19,22].

One of the crucial factors in pathogenesis of DCM is disintegration of cell cycle and activation of pro-apoptotic pathways [3,13], but the molecular mechanisms behind these changes are still unknown. It has been shown recently that hydrogen sulfide (H₂S) is an important modulator of cardiomyocyte proliferation and apoptosis, and is involved in the regulation of cardiovascular functions and insulin secretion [2,7,15]. However, the role of the CSE/H₂S system and disruption in proliferation and apoptosis in diabetic heart remains unclear.

The aim of this work was to evaluate the effect of modulators of H₂S system on the level of DNA fragmentation and H₂S concentration in myocardiocytes of rats with experimental diabetes mellitus.

Material and methods. The studies were performed on 40 white non-linear male rats (180-250 g), which were obtained from the Scientific-Experimental Clinic of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. Animals were housed in a standard facility at 22°C room temperature and a twelve-hour alternate between light and dark; water and feed were given ad libitum. The studies were conducted according to the general ethical principles of animal experimentation, approved by the First National Congress of Ukraine on Bioethics (Kyiv, 2001) and the European Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986).

Experimental diabetes in rats was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ, Sigma, USA) in 0.1 mol/L citrate buffer, pH 4.5 at dose of 40 mg/kg. Diabetic and age-matched non-diabetic rats were randomly assigned to three groups: controls, untreated diabetic controls (STZ-DM) and treated diabetic administrations: STZ + propargylglycine (STZ+PPG) and STZ + H₂S donor (STZ+NaHS). Rats of the control group were given equivalent volumes of 0.1 M citrate buffer (0.1 ml /100 g). Substances were administered after a previous 24-hour food deprivation. The development of STZ diabetes was confirmed on day 3 by determining glucose in peripheral blood using an Accu-Chek Active electronic glucometer (Rouche Group, Germany). Animals that had blood glucose greater than 13 mmol/l (234.0 mg/dl) as of day 3 were selected for further experiment.

Propargylglycine (an irreversible inhibitor of cystathionin-γ-lyase (CSE) - a key H₂S - synthesizing enzyme in the heart and vessels and NaHS (inorganic H₂S donor) performed the modulation of H₂S system. Modulators of H₂S system were administered i/p once a day (0.1 ml/100 g) from the 14th to the 28th day after the injection of streptozotocin. D, L-propargylglycine (Sigma, USA) was administered at a dose of 50 mg/kg, and NaHS · H₂O (Sigma, USA) at a dose of 3 mg/kg. Doses, routes and duration of administration of H₂S modulators were borrowed from the literature and did not cause animal death [11,12,28]. Rats of the control and STZ group received 0.15 M NaCl solution (0.1 ml/100g i/p once per day) after the induction of diabetes.

Determination of myocardial H₂S content was performed by the method of Wiliński, B., 2011. The myocardium was washed with cold 1.15% KCl solution, crushed with scissors, homogenized in 0.01M NaOH at a ratio of 1:5 (mass/volume) at 3000 rpm (Teflon glass). TCA (250 µl of 50%) was added to 1 ml of homogenate and centrifuged at 1200 g for 15 min, the content of H₂S was determined in supernatant by spectrophotometric method by reaction with N, N-dimethyl-para-phenylenediamine in the presence of FeCl₃. All manipulations were performed in sterile sealed plastic tubes of the Eppendorf type (to prevent H₂S loss). The content of sulfide anion in the sample was calculated according to the calibration schedule. Aqueous Na₂S · 9H₂O (31.2–3120 µM, Sigma, USA) was taken as the standard.

To determine the DNA content, we made a cut of 10-15 mm in the apex of the heart, placed it in Eppendorf microtubes with a cold 1.15% KCl solution and stored at -20°C for further analysis. DNA content was determined by flow cytometry. Nuclei suspensions of myocardiocytes were obtained using a solution for nuclear DNA research (CyStain DNA Step 1 by Partec, Germany) according to the manufacturer's protocol-instructions. This solution enables the extraction of the nuclei and labeling of nuclear DNA with diamidinophenylindole (DAPI). CellTrics 50

µm disposable filters (Partec, FRG) were used in the manufacture of nuclear suspensions.

The flow analysis was performed using Partec PAS multifunctional flow cytometer from Partec (Germany). UV radiation was used to excite DAPI fluorescence. 10,000 events from G₀G₁ of each sample of nuclear suspension were subjected to analysis. Cell cycle analysis was performed using the software FloMax (Partec, Germany) in full digital accordance with the mathematical model to determine: G₀G₁ (G₁%) - the percentage of cells of G₀G₁ phase to all cells of the cell cycle (DNA content = 2c); S (S%) is the percentage of cells in the DNA synthesis phase to all cells in the cell cycle (DNA content > 2c and < 4c); G₂+M (G₂M%) is the percentage of cells in the G₂+M phase to all cells in the cell cycle or cells with DNA content = 4c (polyploidy). Determination of DNA fragmentation (apoptosis) was performed by isolating the SUB- G₀G₁ region on DNA histograms – RN₂ before the G₀G₁ peak, indicating nuclei of cells with a DNA content < 2c.

The results were statistically processed using standard methods MS Excel and Statistica SPSS 10.0 application packages for Windows. The results are presented as arithmetic mean and mean error (M±m). The likelihood of difference between the indicators was evaluated by the parametric Student's t-test (with normal distribution) and non-parametric Mann-Whitney U-test (with non-normal distribution). Pearson correlation analysis was performed to evaluate the relationship between the indicators. The data at p<0.05 were considered as plausible.

Results and discussion. Firstly, we analyzed the content of H₂S in myocardium after induction of streptozotocin-induced diabetes. The development of DM was associated with a decrease in the level of H₂S in myocardium 4 weeks after the administration of streptozotocin (2.21±0.17 nmol/mg protein) and was significantly lower by 36.6% compared to the control (Fig. 1).

The study indicated that administration of propargylglycine and NaHS influenced oppositely on H₂S content in myocardium of STZ-DM rats (Fig. 1). After 2 weeks of propargylglycine administration, the level of H₂S was 1.56±0.13 nmol/mg protein that was lower than that of STZ-DM and control by 29.4%, and 55.3% relatively. On the other hand, the level of H₂S showed a significant increase in myocardium of rats treated with NaHS (2.73±0.16 nmol/mg protein) compared to STZ-DM by 23.5% and significant decrease compared to control by 21.8%.

Thus, the development of DM was accompanied by the deficiency of H₂S in myocardium that was severe in the group administered with propargylglycine. Whereas, treatment with NaHS corrected changes of H₂S level induced by the diabetes development.

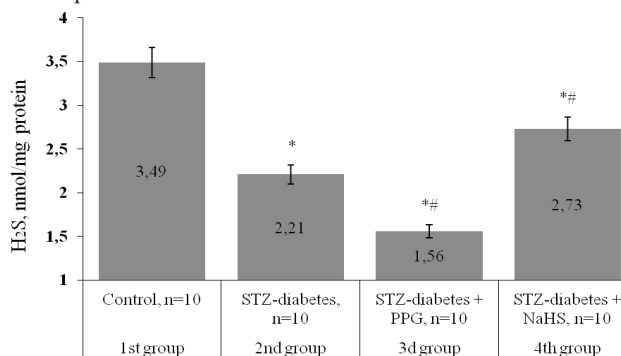
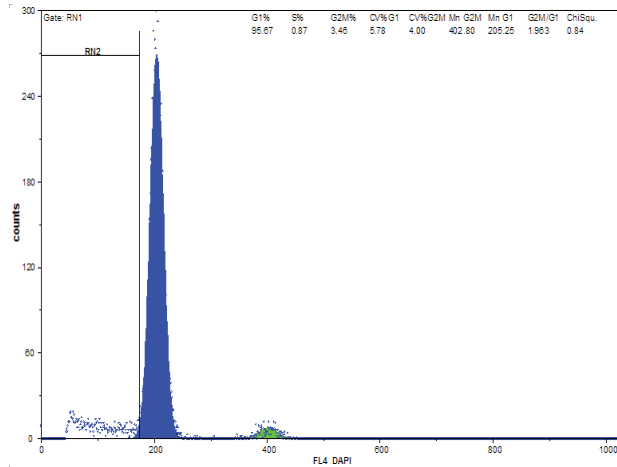
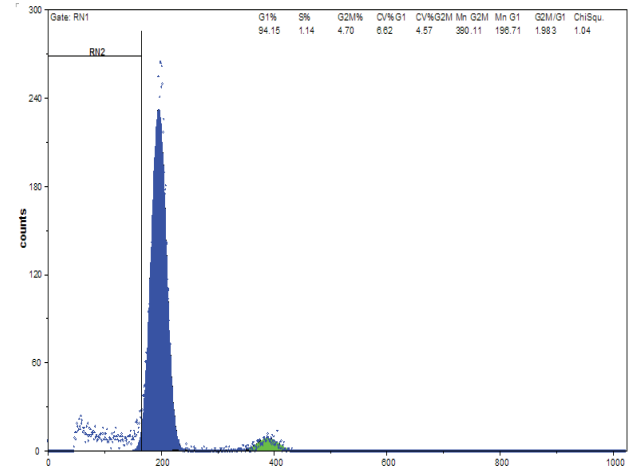


Fig. 1. Effect of PPG and NaHS on level of H₂S in myocardium of STZ-induced diabetic rats (M±m; Notes: * – significantly different: p<0.05 vs. control; # – significantly different: p<0.05 vs. STZ-DM)



Pic. 1. DNA flow cytometry of myocardial cell nuclei. Non-diabetic control



Pic. 2. DNA flow cytometry of myocardial cell nuclei. STZ-induced diabetes group

Table. Effects of modulators of H₂S system on cell cycle parameters in myocardium of rats with STZ-DM (M±m, n=10)

Animal group	Cell cycle parameters, %			
	G ₀ G ₁	S	G ₂ /M	SUB- G ₀ G ₁
Control	95,6±0,19	0,97±0,04	3,43±0,16	13,1±0,34
DM	94,2±0,11*	1,26±0,07*	4,53±0,09*	14,6±0,46*
DM + PPG	93,8±0,40*	1,83±0,31*	4,38±0,21*	16,7±0,51*
DM + NaHS	95,3±0,25#	0,93±0,08#	3,74±0,26#	12,8±0,53*

notes: * – significantly different: P<0.05 vs. Non-diabetic control; # – significantly different: P<0.05 vs. DM

According to cell cycle analyzes by flow cytometry, the number of cells in DNA synthesis (S phase) and in polyploidization phase (G₂+M, DNA=4c) was increased by 29.9 and 32% (p<0.05) in hearts of diabetic rats, compared to control. Moreover, the number of cells with fragmented DNA (SUB-G₀G₁) was increased by 11.4% (p<0.05).

Thus, the development of DM was associated with increased activity of apoptosis (increased number of cells in SUB-G₀G₁), polyploidization (increased number of cells in G₂+M phase) and proliferation (increased number of cells in S phase) in comparison to non-diabetic control (Pic. 1 and 2).

The introduction of modulators of H₂S/CSE system had oppositely directed effects on cell cycle parameters. Thus, the usage of propargylglycine caused an increase cardiac cell apoptosis, which indicates a 14.4% decrease in the relative number of cells in the SUB-G₀G₁ phase relative to the control group. At the same time, NaHS administration decreased the activity of apoptosis: the number of cells in the SUB-G₀G₁ interval decreased by 12.3% (p<0.05) relative to the STZ-DM.

The introduction of NaHS also reduced the number of cells in S, G₂+M phases by 26.2 and 14.4% (p<0.05) relative to the STZ-DM, indicating a decrease in proliferation and polyploidization activity in myocardium.

According to correlation analysis, modulation of H₂S level in the myocardium can be one of the factors in the regulation of myocardial cell cycle in diabetic rats. A reliable negative relationship (r=-0.69 -0.83), p<0.01) was found between H₂S levels and markers of apoptosis, proliferation and polyploidization.

Thus, rats with experimental DM had a higher activity of apoptosis, because of decrease in functionally active myocytes, polyploidization, and an increase in the number of cells in

the synthetic phase, which is the basis for the development of hypertrophy and myocardial fibrosis.

The question arises as to the cause and effect relationship between changes in the cell cycle parameters and H₂S system in the myocardium of diabetic animals. Among the main mechanisms of DCM pathogenesis are oxidative stress, insulin resistance, myocardial inflammation, and ER stress [6, 25]. Our findings regarding the effect of H₂S on cell cycle parameters are in accordance with those of other studies. In a case of decreased H₂S concentration in myocardium, oxidative stress can be activated, which results in increased oxidative modification of numerous proteins (enzymes, components of cytoskeleton, receptors, transcription factors, etc.), mitochondrial pore dysfunction with subsequent activation of receptor-independent apoptosis [17]. It is known that H₂S can stabilize mitochondria in a case of ischemic-reperfusion disorders [4]; decreases the number of apoptotic myocytes; increases the mRNA transcription of the anti-apoptotic factor Bcl-2. H₂S inhibits transcription of mRNA of pro-apoptotic Bax, caspase 3, and cytochrome C release from mitochondria through sulfhydration of NF-κβ [17,21]. H₂S participates in the stabilization of Nrf2 via the CSE/Akt pathway, thus suppressing myocyte apoptosis [25], and can also remove Bach1 from the nucleus via the ERK1/2-dependent pathway leading to the restoration of Nrf2 signaling [16]. It was also shown, that H₂S decreases apoptotic activity via the IGF1R/pAkt signaling pathway, the AMPK/mTOR signaling pathway, PI3K/Akt signaling pathway, and NADPH/JNK/NF-κB signaling pathway [20]. The ability of H₂S to decrease the activity of myocyte polyploidization may be related to its anti-fibrotic activity, since the introduction of exogenous H₂S donors to diabetic rats is accompanied by a decrease in the activity of NF-

κ B, TGF- β 1, MMP-2, procollagen-1 [5]. In addition, the anti-fibrotic action of H₂S can be realized by inactivating collagen synthesis via the TGF- β 1/Smad signaling pathway [18].

Thus, the regulation of H₂S system can be a promising strategy in prevention and correction of pathogenic changes in myocardium associated with chronic hyperglycemia and DM. Stimulation the activity of CSE/ H₂S pathway, as well as by exogenous donors such as NaHS, can reduce the severity of pro-apoptotic and pro-fibrotic changes in heart associated with DM.

Conclusions. The development of STZ-DM is associated with the decrease in H₂S concentration and changes in cell cycle parameters (increase the number of myocardiocytes in SUB-G₀G₁, G₂M, S phases) in rat's heart.

The decreased activity of CSE/H₂S pathway induced by propargylglycine results in stimulation of apoptotic activity, while H₂S donor reversed the changes in cell cycle parameters caused by the development of STZ-induced DM in rats' myocardium.

REFERENCES

1. Bugger H. and Abel E.D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014; 57: P.660–671.
2. Chai, Q., Lu, T., Wang, X.L., Lee, H.C. Hydrogen sulfide impairs shear stress-induced vasodilation in mouse coronary arteries. *Pflugers. Arch.*, 2015; 467(2): P.329-340.
3. Ding B., Abe J.L., Wei H., Huang Q.H., Walsh R.A., Molina C.A. Functional role of phosphodiesterase 3 in cardiomyocyte apoptosis – implication in heart failure, *Circulation* 2005; 111: P.2469–2476.
4. Elrod J.W., Calvert J.W., Morrison J., Doeller J.E., Kraus D.W., Tao L., Jiao X., Scalia R., Kiss L., Szabo C. Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104: P.15560–15565.
5. El-Sewedy M.M., Sadik N.A., Shaker O.G. Role of sulfurous mineral water and sodium hydrosulfide as potent inhibitors of fibrosis in the heart of diabetic rats. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2011; 506(1): P.48-57.
6. Jia G., DeMarco V.G. and Sowers J.R.: Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: P.144–153.
7. Kimura H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20: P.783–793.
8. Kumar S, Prasad S and Sitasawad SL: Multiple antioxidants improve cardiac complications and inhibit cardiac cell death in streptozotocin-induced diabetic rats. *PLoS One.* 8:e670092013.
9. Laflamme M.A., Chen K.Y., Naumova A.V., Muskheli V., Fugate J.A., Dupras S.K. Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts, *Nat. Biotechnol.* 2007; 25. P.1015–1024.
10. Lavu M., Bhushan S. and Lefer D.J.: Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond).* 2011; 120: P.219–229.
11. Lee A.T., Shah J.J., Li L., Cheng Y., Moore P.K., Khanna S. A nociceptive-intensity-dependent role for hydrogen sulphide in the formalin model of persistent inflammatory pain // *Neuroscience.* 2008; 152(1): P. 89-96.
12. Liu H., Bai X.B., Shi S., Cao Y.X. Hydrogen sulfide protects from intestinal ischaemia-reperfusion injury in rats // *J. Pharm. Pharmacol.* 2009; 61(2): P. 207-212.
13. M.L. Circu, T.Y. Aw, Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis, *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48: P.749–762.
14. Narula, J., Pandey, P., Arbustini, E., Haider, N., Narula, N., Kolodgie, F. D., Dec, G. W. et al. Apoptosis in heart failure: release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999; 96: P.8144–8149.
15. Okamoto, M.; Ishizaki, T.; Kimura, T. Protective effect of hydrogen sulfide on pancreatic beta-cells. *Nitric. Oxide*, 2015; 46: P.32-36.
16. Peake, B.F.; Nicholson, C.K.; Lambert, J.P.; Hood, R.L.; Amin, H.; Amin, S.; Calvert, J.W. Hydrogen sulfide preconditions the db/db diabetic mouse heart against ischemia-reperfusion injury by activating Nrf2 signaling in an Erk-dependent manner. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2013; 304(9): P.1215-1224.
17. Sen, N., Paul, B. D., Gadalla, M. M., Mustafa, A. K., Sen, T., Xu, R.. Hydrogen sulfide-linked sulfhydration of NF- κ B mediates its antiapoptotic actions. *Mol Cell*, 2012; 45(1): 13–24.
18. Sun L., Jin H., Sun L., Chen S., Huang Y., Liu J., Li Z., Zhao M., Sun Y., Tang C., Zhao B., Du J. Hydrogen sulfide alleviates myocardial collagen remodeling in association with inhibition of TGF- β /Smad signaling pathway in spontaneously hypertensive rats. *Mol Med.* 2015 Jan 20; 20: P.503-515.
19. Thandavarayan R.A., Giridharan VV, Watanabe K and Konishi T: Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress: role of antioxidants. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2011; 9: P.225–230.
20. Tsai, C.Y.; Wen, S.Y.; Shibu, M.A.; Yang, Y.C.; Peng, H.; Wang, B.; Wei, Y.M.; Chang, H.Y.; Lee, C.Y. Diallyl trisulfide protects against high glucose-induced cardiac apoptosis by stimulating the production of cystathionine gamma-lyase-derived hydrogen sulfide. *Int. J. Cardiol.*, 2015; 195: P.300-310.
21. Varfolomeev, E., Goncharov, T., Vucic, D. Roles of c-IAP proteins in TNF receptor family activation of NF- κ B signaling. *Methods Mol Biol*, 2015; 1280: P.269–282.
22. Varga Z.V., Giricz Z., Liaudet L., Haskó G., Ferdinandy P. and Pacher P.: Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852: P.232–242.
23. Wencker, D., Chandra, M., Nguyen, K., Miao, W., Garantziotis, S., Factor, S. M., Shirani, J., Armstrong, R. C. and Kitsis, R. N. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: P.1497–1504.
24. Wiliński, B., Somogyi, E., Piotrowska, J., Góralska, M., & Matura, B. Carvedilol induces endogenous hydrogen sulfide tissue concentration changes in various mouse organs. *Folia Biol (Kra-kow)*, 2011; 59(3–4): P.151–155. doi: 10.3409/fb59_3-4.151-155.
25. Yang L., Zhao D., Ren J. and Yang J.: Endoplasmic reticulum stress and protein quality control in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852: 209–218.
26. Yang W., Lu J., Weng J., Jia W., Ji L., Xiao J., Shan Z., Liu J., Tian H., Ji Q, et al China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group: Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1090–1101.
27. Yang, H., Mao, Y., Tan, B., Luo, S., Zhu, Y. The protective effects of endogenous hydrogen sulfide modulator, S-propargylcysteine, on high glucose-induced apoptosis in cardiomyocytes: A novel mechanism mediated by the activation of Nrf2. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015; 761: 135-143.
28. Zhu Y.Z., Wang Z.J., Ho P., Loke Y.Y., Zhu Y.C., Huang S.H., Tan C.S., Whiteman M., Lu J., Moore P.K. Hydrogen sulfide and its possible roles in myocardial ischemia in experimental rats // *J Appl Physiol.* 2007; 102(1): P. 261-268.

SUMMARY

CARDIOMYOCYTE DNA CONTENT AND ITS LINK TO CSE/ H₂S SYSTEM IN THE HEART OF EXPERIMENTAL DIABETIC RATS

Palamarchuk I., Zaichko N. Melnyk A., Nechiporuk V., Yurchenko P.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

One of the most common complication of diabetes mellitus (DM) is diabetic cardiomyopathy, which is associated with the development of inflammation, fibrosis and the induction of

apoptosis. Hydrogen sulfide (H_2S) has recently been shown to play an important role in the regulation of cardiac and vascular function. The role of the H_2S system in the mechanisms of diabetic heart development remains uncertain.

The aim of this work was to evaluate the effect of modulators of H_2S system on the level of DNA fragmentation and H_2S concentration in heart of rats with experimental diabetes mellitus.

The experiment was performed on 40 white laboratory male rats (180-250 g), randomly divided into 4 groups ($n=10$): healthy (control), diabetes mellitus induced by streptozotocin (STZ), diabetes mellitus + propargylglycine, inhibitor of cystathionine gamma lyase (STZ + PPG), diabetes mellitus + NaHS, exogenous H_2S donor (STZ + NaHS). The experimental DM was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (40 mg/kg). The animals from two groups (3rd and 4th groups) starting from 14th to 28th day after the injection of STZ were administered modulators of H_2S system i/p once per day. D, L-propargylglycine was dosed at 50 mg/kg body weight, while NaHS · H_2O - at 3 mg/kg body weight. H_2S content in hearts was evaluated by spectrophotometry (Wilinski, 2011). DNA content was determined by flow cytometry (Partec PAS, Germany). The development of DM in rats was accompanied by a significant decrease in myocardial H_2S concentration by 36.6% ($p<0.05$) compared with control. The administration of propargylglycine led to an increase in H_2S deficiency (29.4%, $p<0.05$) compared

to the STZ group. The administration of NaHS resulted in a decrease in H_2S deficiency (by 23.5%, $p<0.05$) compared to the STZ group. Flow cytometry showed that DM was accompanied by an increased apoptotic activity (increased number of myocardiocytes in the SUB- G_0G_1 phase by 11.4%, $p<0.05$), polyploidization (increased proportion of cells in the G_2M phase by 32.1%, $p<0.05$) and proliferation (29.8% increase in S-phase cells, $p<0.05$) of heart cells compared with controls. The introduction of propargylglycine led to an increase in apoptosis (14.4%, $p<0.05$) compared with the STZ group. Whereas NaHS administration decreased the degree of apoptosis (12.3%, $p<0.05$), polyploidization (14.4%, $p<0.05$) and proliferation compared (26.2%, $p<0.05$) with untreated diabetes. Correlation analysis showed that impaired H_2S metabolism is an important factor of disregulation of cell cycle in diabetic heart: a reliable inverse relationship was registered ($r=-0.69-83$), $p<0.01$) between H_2S level and the indicators of apoptosis activity, proliferation and polyploidization.

Disintegration of the H_2S/CSE system is associated with an increase in apoptosis activity, polyploidization, and proliferation of myocardiocytes in experimental DM. Modulation of H_2S metabolism is a potential direction for the prevention of the development of cardiovascular complications of diabetes.

Keywords: cell cycle, DNA, heart, cystathionine- γ -lyase, hydrogen sulfide, diabetes mellitus.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ ДНК В КАРДИОМИОЦИТАХ И ЕГО СВЯЗЬ С СИСТЕМОЙ ЦГЛ/ H_2S В СЕРДЦЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Паламарчук И.В., Заичко Н.В., Мельник А.В., Нечипорук В.М., Юрченко П.А.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Одним из осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая кардиомиопатия, которая сопровождается развитием воспаления, фиброза и индукцией апоптоза. В последнее время показано, что значимую роль в регуляции функции сердца и сосудов играет гидроген сульфид (H_2S). Однако, по сей день остается неопределенной роль системы H_2S в механизмах поражения сердца при СД.

Цель исследования - оценить влияние модуляторов обмена гидроген сульфида на уровень ДНК и метаболизм H_2S в кардиомиоцитах при экспериментальном сахарном диабете.

Исследования проведены на 40 белых нелинейных крысах-самцах (180-250 г), которые были рандомизированно распределены на 4 группы ($n=10$): здоровые (контрольная группа), сахарный диабет (STZ), сахарный диабет+пропаргилглицин, ингибитор цистатионин-гамма-лиазы (STZ+PPG), сахарный диабет+NaHS, экзогенный донор H_2S (STZ+NaHS). Экспериментальный СД индуцировали однократным внутривенным введением стрептозотцина (40 мг/кг массы). Двум группам животных (III и IV группы) с четырнадцатых суток по 28-е сутки после индукции диабета вводили модуляторы обмена H_2S в/б 1 раз в сутки. D, L-пропаргилглицин вводили в дозе 50 мг/кг массы, а NaHS· H_2O - в дозе 3 мг/кг массы тела. Через четыре недели эксперимента, сердца крыс были взяты для исследования. Уровень H_2S в миокарде определяли по методике Wilinski (2011). Содержание ДНК определяли методом проточной цитометрии («Partec PAS», Германия).

Развитие СД у крыс сопровождалось достоверным снижением уровня H_2S в миокарде на 36,6% ($p<0,05$) в

сравнении с контролем. Введение пропаргилглицина приводило к усугублению дефицита H_2S (на 29,4%, $p<0,05$) в сравнении с нелечеными диабетическими крысами. Однако введение NaHS уменьшало дефицит H_2S на 23,5%, ($p<0,05$) в сравнении с группой STZ. По результатам проточной цитометрии, развитие СД сопровождалось усилением апоптоза (увеличивалось количество кардиомиоцитов в фазе SUB- G_0G_1 на 11,4%, $p<0,05$), полиплоидизации (рост доли клеток в фазе G_2M на 32,1%, $p<0,05$) и пролиферации (увеличение доли клеток в фазе S на 29,8%, $p<0,05$) в сравнении с контрольной группой. Введение пропаргилглицина приводило к усилению апоптоза (14,4%, $p<0,05$) в сравнении с STZ группой, тогда как назначение NaHS снижало степень проявления апоптоза (12,3%, $p<0,05$), полиплоидизации (14,4%, $p<0,05$) и пролиферации (26,2%, $p<0,05$) в сравнении с нелеченым диабетом. Корреляционный анализ показал, что дисбаланс метаболизма H_2S в миокарде является значимым фактором нарушения клеточного цикла кардиомиоцитов при СД: между уровнем H_2S в миокарде и показателями активности апоптоза, пролиферации и полиплоидизации регистрировалась достоверная обратная связь ($r=-0,69-0,83$), $p<0,01$)

Нарушения в системе $H_2S/ЦГЛ$ ассоциируются с увеличением активности апоптоза, полиплоидизации и пролиферации кардиомиоцитов в условиях экспериментального СД. Модуляция обмена H_2S является перспективным направлением профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений СД.

რეზიუმე

დნმ-ის შემცველობა კარდიომიოციტებში და მისი კავშირი ცვლადი H₂S სისტემასთან ვირთაგების გულში ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტის დროს

ი.პალამარჩუკი, ნ.ზაიხიკო, ა.მელნიკი, ვ.ენჩიპორუკი, პ.იურჩენკო

ვინიცას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

შაქრიანი დიაბეტის ერთ-ერთ გართულებას წარმოადგენს დიაბეტური კარდიომიოპათია, რასაც თანახლავს ანთების, ფიბროზისა და აპოპტოზის განვითარება. ბოლო პერიოდში ნაჩვენებია, რომ გულისა და სისხლძარღვების ფუნქციათა რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰიდროგენსულფიდი (H₂S). H₂S-სისტემის როლი გულის დაზიანების მექანიზმებში შაქრიანი დიაბეტის დროს დღემდე არის დასაზუსტებელი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა H₂S-ის ცვლის მოდულატორების გავლენის შეფასება დნმ-ის დონესა და H₂S-ის მეტაბოლიზმზე მიოკარდიოციტებში ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტის დროს.

კვლევა ჩატარდა 40 თეთრ არახაზოვან, 180-250 გრ წონის მამრ ვირთაგებზე, რომლებიც რანდომულად განაწილდა 4 ჯგუფად (n=10): ჯანმრთელები (საკონტროლო ჯგუფი), შაქრიანი დიაბეტი (STZ), შაქრიანი დიაბეტი+პროპარგილგლიცინი, ცისტინინ-გამა-ლიაზას ინჰიბიტორი (STZ+PPG), შაქრიანი დიაბეტი+NaHS, ეგზოგენური დონორი (STZ+NaHS). ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტი ინდუცირებული იყო სტრეპტოზოტოცინის ერთჯერადი ინტრაპერიტონეული შეყვანით (40 მგ/კგ). ცხოველების ორ ჯგუფისთვის (III და IV) დიაბეტის ინდუქციიდან მე-14-დან 28-ე დღის ჩათვლით, დღეში ერთხელ ინტრაპერიტონეულად შეჰყავდათ H₂S-ის ცვლის მოდულატორები. D, L- პროპარგილგლიცინი შეჰყავდათ დოზით 50 მგ/კგ, ხოლო NaHS·H₂O - დოზით 3 მგ/კგ.

ექსპერიმენტის ოთხი კვირის შემდეგ ჩატარდა ვირთაგების გულის გამოკვლევა. H₂S-ის დონე მიოკარდიუმში განისაზღვრა Wilinski-ის მეთოდით (2011), დნმ-ის შემცველობა - გამდინარე ციტომეტრიის მეთოდით («Partec PAS», გერმანია).

შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას თანახლდა მიოკარდიუმში H₂S-ის სარწმუნო შემცირება 36.6%-ით

(p<0,05), საკონტროლოსთან შედარებით. პროპარგილგლიცინის შეყვანამ გამოიწვია H₂S-ის დეფიციტის გადრეკვა (29.4%-ით, p<0,05), არანამკურნალებ დიაბეტთან ვირთაგებთან შედარებით. თუმცა, NaHS-ის შეყვანამ შეამცირა H₂S-ის დეფიციტი STZ-ჯგუფთან შედარებით.

გამდინარე ციტომეტრიის შედეგების მიხედვით, შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას თანახლდა აპოპტოზის (11.4%-ით იზრდებოდა მიოკარდიოციტების რაოდენობა ფაზაში SUB-G₀G₁), პოლიპლოიდიზაციის (G₂M ფაზის უჯრედების წილის ზრდა 32.1%-ით, p<0,05) და პროლიფერაციის (S ფაზის უჯრედების წილის ზრდა 29.8%-ით, p<0,05) გაძლიერება, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. პროპარგილგლიცინის შეყვანამ გამოიწვია აპოპტოზის გაძლიერება 14.4%-ით STZ-ჯგუფთან შედარებით, p<0,05. NaHS-ის დანიშვნამ განაპირობა აპოპტოზის შემცირება 12.3%-ით (p<0,05) პოლიპლოიდიზაციის - 14.4%-ით (p<0,05) და პროლიფერაციის 26.2%-ით (p<0,05) გამოვლინების ხარისხის შემცირება არანამკურნალებ დიაბეტთან შედარებით.

კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ H₂S-ის მეტაბოლიზმის დისბალანსი მიოკარდიუმში წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს მიოკარდიოციტების უჯრედული ციკლის დარღვევისათვის შაქრიანი დიაბეტის დროს: მიოკარდიუმში H₂S-ის დონესა და აპოპტოზის, პროლიფერაციის და პოლიპლოიდიზაციის აქტივობის მაჩვენებლებს შორის დაფიქსირდა სარწმუნო უკუკავშირი (r= (-0,69-0, 83), p<0,01). დარღვევები ცვლადი H₂S სისტემაში ასოცირდება აპოპტოზის, პროლიფერაციის და პოლიპლოიდიზაციის აქტივობის ზრდასთან ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტის პირობებში. H₂S-ის ცვლის მოდულაცია პერსპექტულ მიმართულებას წარმოადგენს შაქრიანი დიაბეტის გულ-სისხლძარღვოვანი გართულებების პროფილაქტიკის თვალსაზრისით.

THE SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS AND BEHAVIOUR OF ADULT *DANIO RERIO* IN EXPERIMENTS

¹Proshin S., ²Bagaturiya G., ¹Lenskaya K., ²Petrosyan M., ²Samedov A.

¹State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint Petersburg State University»;

²State Educational Establishment of Higher Professional Training «St. Petersburg State Pediatric Medical University», Russia

Depression is one of the most common forms of mental diseases. Due to epidemiological studies it is common in different age groups including young people [38]. In terms of their socio-economic consequences, depression is far ahead of the other forms of mental diseases. It is characterized by “depressive triad”, decreased mood and loss of ability to experience joy; impaired thinking and motor inhibition [1,54]. According to the WHO, depression remains one of the leading causes of disability and maladaptation, loss of social and professional activity, divorce, interruption of interpersonal contacts or forced loneliness. The most severe outcome of depression is suicide. From 45 to 60% of all suicides all over the world are committed by patients with depression [1]. Depression pathogenesis from system perspective consists of morphofunctional and pathopsychological components. The former can be divided into neuroanatomical, neurophysiological, neurochemical parts. Depression as a neuropsychiatric disorder related to underlying social defects or accompanied by social dysfunctions. These include autism, which is associated with deficits in processing social cues, and Williams’s syndrome, which is characterized by an abnormally high enthusiasm for interacting with strangers. Other disorders that are not primarily social (e.g. schizophrenia and depression) may still interfere with normal social functioning. Therefore, developing and studying animal models with social deficits has far-reaching implications for many neuropsychiatric diseases, and studying these behavioral aspects requires developing specific behavioral assays [16, 49]. Rodents are traditionally used to model disorders associated with social deficits. Being highly social species, rodents possess many complex social behavior traits that mimic human behaviors. Additionally, researchers have established sophisticated protocols for studying these behaviors in rodents [20]. These benefits recently make rodents current ‘go-to’ models for studying disorders associated with social deficits. However, rodent models possess certain drawbacks. They are expensive and labor consuming. Besides, they are predominantly nocturnal and highly sensitive to environmental disturbances, such as light, sound, temperature changes and odors. Furthermore, they were not amenable to scalable or high-throughput assays. These drawbacks pose a limit to the broader application of these models in disease research. Besides, period of pregnancy of animals in a few months lengthens pre-clinical studies. Development of new adequate models of depression in animals is an urgent task of modern neurobiology, neuropharmacology, neurology and psychiatry [2]. *Danio rerio* (Zebrafish) emerged as a promising new experimental model for studying various diseases of central nervous human system due to its high throughput, genetic and physiological similarities with humans, low cost and fast reproductive cycle. *Danio rerio* is a small tropical fish of cyprinid family that lives in nature in the coastal waters of the Indian Ocean. Groups of zebrafish naturally form compact aggregations, a behavior called shoaling, which emerges as early as 15 dpf (days post fertilization) [22]. Benefits of shoaling may include better detection of and defense against predators, enhanced foraging and increased mating choices [27]. While in most studies number of fish for testing in

a shoaling assay was selected arbitrarily, a number that balances between minimizing animal usage and reducing variability may be estimated using a method based on Shannon entropy [15]. Wild type zebrafish forms tight shoals. As will be discussed in later sections, experimental perturbations can lead to changes in shoal cohesion. A reduction in shoal cohesion is often interpreted as decreased social interactions among members of the group. However, simple measurements of aggregation cannot fully reveal the complex, interactive and inter-dependent forces between individuals [26] or collective dynamics of a group [40]. In addition to shoaling, a group of zebrafish can ‘school’. While shoals are simple aggregations of individual fish, schools are shoals that exhibit polarized formations and synchronized motions. Density and group size affect shoal cohesion, but not polarization [42]. Acute treatment with alcohol strongly affects shoal polarization but only modestly inhibits cohesion, whereas nicotine significantly reduces cohesion but modestly affects polarization [33]. These differences indicate that schooling and shoaling are two differentially regulated behaviors and that assessing both behavioral endpoints together may more effectively characterize the effects of experimental treatments. An unsupervised machine learning approach to examine schooling of adult zebrafish was developed. Using this assay, the authors classified group behavior into distinct stereotypical states of polarization, and found out that genetic mutations may alter the proportion of time spent or the tendency to transition between these states. While this approach provides an innovative way to quantitatively evaluate the propensities of a group to adopt stereotypical states of schooling, it is limited to detecting static patterns of group formation as a whole and cannot reveal dynamic interactions among group members [46]. Compared to other model objects such as the fruit fly *Drosophila melanogaster* and the worm *Caenorhabditis elegans* a strong conservative relationship has been established between the human and Zebrafish genes. This makes this tropical fish an excellent model for studying complex biological processes such as development of the nervous, cardiovascular and hematopoietic systems as well as angiogenesis, apoptosis and toxic effects of various factors [2, 18]. Direct short-term (days) exposure to the herbicides glyphosate [9] and atrazine [41] reduced aggressive behavior and shoaling, respectively, whereas an 18-day exposure to intraperitoneally injected paraquat did not significantly affect social interaction [8]. Acute exposure to gold resulted in a temporary reduction in social preference behavior that may be related to elevated oxidative stress; the social inhibition effect was short lived and the treated fish recovered within several hours [45]. Chronic exposure to the EDC BPA reduced courtship behavior in females but increased their aggression towards mating competitors; females also preferred control males over BPA-treated males during courtship tests [30]. Nonylphenol, another EDC and xenoestrogen compound inhibited aggression and social preference behaviors by chronic exposure. 17 α -ethinylestradiol, a synthetic estrogen and major component in oral contraceptive pills, is excreted from the human body in high amounts and accumulates in the environment. Its impact on zebrafish social behavior were examined in

several studies to assess its influence on aquatic animals, revealing changes in social hierarchy and courtship in fish following exposure [12, 17]. Besides, adult male zebrafish fight to establish dominance and hierarchy, and to compete for important resources such as food and mates [25]. A simple way to assay aggressive behavior is to introduce target for the test subject to attack. A mirror is often used to allow the test subject to attack its own reflection [55]. Alternatively, a dummy fish or a video recording of another fish can trigger aggression [48]. The number of times a test subject exhibits aggressive behavior, such as biting and charging, is counted to quantify its level of aggressiveness. Although this assay provides a simple means to quantify aggression, the lack of physical contact between aggressors and targets limits its ability to mimic natural fighting behaviors. Interestingly, live fish was not used as targets in this assay setup. Instead, when two fish interact through a transparent window, their behaviors were typically interpreted as social interaction (such as in a two-compartment social preference assay) rather than aggression. There are a number of practical advantages that allow researchers to maintain fish population effectively and reliably record changes in embryos and larvae. *Danio rerio* breeds easily. As a result of each pairing it is quite possible to get up to 200 eggs. Besides, the development of ex utero and the optical transparency of embryos during embryogenesis enable visual analysis of embryos at different stages of development and assessment of organogenesis [39]. By 24 hours after fertilization, a general plan of the body structure is already beginning to take shape and all precursor cells and brain tissue, eyes and the heart can already be easily detected using a routine light microscope. Embryogenesis ends by 72 hours after fertilization. The most important organs, including the cardiovascular system, gastrointestinal tract, liver and kidneys are already fully formed by 96 hours after fertilization. It is believed that such a rapid development in 96 hours of *Danio rerio* corresponds to the three-month development of the human embryo [19]. To our date hundreds of genetic mutants of *Danio rerio* have already been elaborated, the phenotype of which resembles and may be the clinical equivalent of diseases in humans. Several chimeric models with receptors and human signaling molecules have also been developed. Genes encoding specific receptors and signaling molecules are usually associated with development of cardiovascular pathology, diseases of hematopoietic, nervous systems, myopathies and myodystrophies, which allows us to analyze effectiveness of promising drugs [43, 51]. Modulating autism-related genes in zebra fish can induce autism related phenotypes. However, the endpoints assessed in these studies were primarily focused on developmental and physiological changes or other comorbid behavioral symptoms of autism such as anxiety, sleep disorders and seizures. For example, *cntnap2* knockout induced nighttime hyperactivity [23] and *chd8* morphants (Box 2) and mutants developed macrocephaly [7]. Researchers have started examining social behavior deficits in more recent studies. Knocking out autism gene *shank3b* [13] induced deficits in shoaling, social preference and kin recognition [31]. Zebrafish with mutant *sam2*, ortholog to the human *FAM19A2* gene, were found to have shoaling [10] and social preference deficits [4]. The human *FAM19A2* gene is located in the 12q14.1 locus, home to a copy-number variation (CNV) associated with intellectual disability and autism [5]. Zebrafish also demonstrated its rapid disease-modeling capability in recent study in which novel autism risk gene, *CEP41*, was identified by whole-exome sequencing. Zebrafish *CEP41* morphant showed deficits in social preference behavior [35], providing experimental support for this new au-

tism risk gene. A CRISPR-based targeted mutagenesis study systematically evaluated 35 autism and schizophrenia risk genes in an unsupervised machine learning assay for schooling. Significant behavioral changes were observed in the *immp2l* and *scn1lab* mutants; *immp2l* knockout enhanced shoaling, whereas heterozygous mutation in *scn1lab* seemed to suppress all evident social interactions between individuals. Their human ortholog, *IMMP2L*, is associated with Tourette syndrome [37], and *SCN1A* is associated with autism [50] and Dravet syndrome [52]. Several other mutations also altered shoaling and schooling, but to a lesser degree. Zebrafish ortholog of schizophrenia risk gene *DISC1* induced impaired shoaling response to stress when mutated [14]. Acute exposure to alarm substance (Box 2) or osmotic stress increased shoal cohesion in 5-dpf WT fish but not *disc1* mutants, suggesting its role in the development of the hypothalamic-pituitary-interrenal (HPI) axis, the fish equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Knocking out *adralaa* and *adralab*, the two zebrafish orthologs of human *ADRA1A*, causes fish to freeze in tight groups for prolonged periods of time [46]. Polymorphisms in the promoter region of the *ADRA1A* gene have been associated with schizophrenia, although not without controversies [11, 24]. A variety of pharmacological agents are used to treat depression. The selective serotonin [5-hydroxytryptamine (5-HT)] reuptake inhibitor (SSRI) family of antidepressants, especially fluoxetine (FLX), is the active ingredient in well-known drugs such as Prozac, is generally the first line of pharmacological treatment [29]. The SSRIs exert their therapeutic actions by enhancing serotonergic neurotransmission through inhibition of 5-HT reuptake transporters on presynaptic neurons [53]. Critically, during brain development, 5-HT acts as a neurotrophic factor regulating neuronal proliferation, differentiation, migration, and synaptogenesis [6, 28] in addition to its prominent role in the programming stress axis [3, 34], also known as the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in mammals, which is highly plastic during development [21, 32]. In connection with this, the use of *Danio rerio* as an experimental model of depression seems to be particularly promising direction in psychopharmacology to test the effects of antidepressants.

Material and methods. The study was performed on *Danio rerio* males of natural color (n=20). Before starting experiment fishes were kept in a spacious aquarium with 16 liter volume. Water temperature was +21°C. Soil components and aeration in aquarium were standard. pH 6.5, dH 11° and daily replacement of water of 15% volume was strictly supported. Daylight was 9 hours. Adults were fed once a day with a standard diet. It is well established fact that in nature *Danio rerio* forms school. Being separated in pairs, they manifest anxious and aggressive behavior towards each other. It contributes to formation of dominant-subordinate relationships. To make experimental depression, two males were transplanted into separate vessels of 500 ml volume. The diet remained standard. The animals were separated into equal three groups (Fig. 1): control group; group administered to fluoxetine (F); group administered to sertraline (S).

The males were kept during the night. Their behavior was characterized as follows. The level of swimming in aquarium is lower, middle, upper, all levels; the hyperactivity is as “yes/no”; aggression towards each other is as “yes/no” (Fig. 1). It was considered that the lower level of fish swimming indicates depressive behavior of animals. Aggression is expressed in the fact that fishes attack each other [9]. Then antidepressants from the group of selective serotonin reuptake inhibitors were added to the vessels according to scheme (Table 1). Thereafter fish’s behavior were monitored daily.

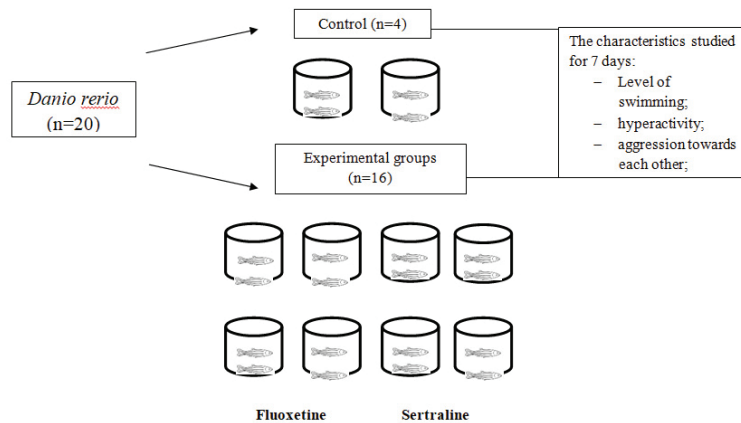


Fig. 1. The scheme of study

Table 1. The scheme of administration of selective serotonin reuptake inhibitors in reservoir with *Danio rerio*

Group/Substance	Fluoxetine	Sertraline
Concentration	500 µg/L (0,00005%)	500 µg/L (0,00005%)

Table 2. The change of characteristics compared in an hour after administration of substances

Groups	Characteristics		
	Level of swimming	Hyperactivity	Aggression towards each other
Control	Lower (100 %)	100%	Absent (100%)
F	Middle (100 %)		
S	Middle (25%) Lower (75%)		

Table 3. The change of characteristics compared on the third day of experiment

Groups	Characteristics		
	Level of swimming	Hyperactivity	Aggression towards each other
Control	Lower (100 %)	100%	100%
F	Middle (100 %)		100%
S	Middle (25%) Lower (75%)		100%

Table 4. The change of characteristics compared on the fifth day of experiment

Groups	Characteristics			
	Level of swimming	Hyperactivity	Aggression towards each other	Abnormal craniocaudal position
Control	Lower (100 %)	100%	100%	Absent
F	Middle (75%) Lower (25%)	100%	50%	
S	All levels (100%)	50%	50%	25%

Results and discussion. On the day of the study before adding antidepressants in all the groups studied the lower level of fish swimming was observed. They were hyperactive and aggression against each other was not observed. An hour after the addition of substances, minor changes were detected in group S; 25% of fishes swam at an average level (Table 2). On the third day of the study, hyperactivity was observed in all groups (Table 3). Other markers compared were different. In control group and group F all fishes swam at the lower level and showed aggression towards each other. In group S 25% of fishes rose to an average level and aggression was 100%. On the fifth day of the study in group S the craniocau-

dal body position in space abnormally changed in 25% of fishes. Tail in relation to head was not less than 45° lower (Table 4). In this regard, it was decided to attach this characteristic to previously recorded markers. In control group all fishes showed lower level of swimming and hyperactivity of 100%. The difference between these groups was that in group F 50% of fishes were aggressive towards each other. All fishes were hyperactive and 75% of them swim at average level. In group S all fishes swam in upper level. Only 50% were hyperactive and half of them showed aggression. On the seventh day after beginning the study in control group no significant changes were observed (Table 5).

Table 5. The change of characteristics compared on seventh day of experiment

Groups	Characteristics			
	Level of swimming	Hyperactivity	Aggression towards each other	Abnormal craniocaudal position
Control	Lower (100 %)	100%	100%	Absent
F	Middle (50%) Lower (50 %)	100%	50%	
S	All levels 50%	50%	50%	25%

In group F 50% of fishes swam at average level and 50% of them showed aggression. In groups F and S 100% fishes swam at all levels. *Danio rerio* from groups F and S did not demonstrate hyperactivity. They swam as before the experiment. Our observations are in accordance with the results obtained by other authors. It was showed that sertraline treatment improved depression-like behaviors by increasing locomotion and decreasing erratic movements and depressive phenotype. Reserpine-induced zebrafish model of depression demonstrated increased whole-body cortisol and 5-HT and decreased NA and reduced TH (tyrosine hydroxylase). Sertraline prevented increase in cortisol and NA and increased 5-HT and TH. Sertraline also prevented increase in cortisol, inhibited reuptake of 5-HT, and improved expression of TH [56]. In ordinary way hypolocomotor activity is used as a key symptom of depression in zebrafish. It was found that after removing fluoxetine, zebrafish larvae still showed hypolocomotor behavior, suggesting that there is a potential long-term effect of fluoxetine treatment [36]. The freezing as one of characters of depression phenotype was long-time in zebrafish mutant on glucocorticoid receptors. Plotting the freezing index showed significant difference between mutants and wild-type individuals. Genotype differences were not detectable at very first exposure to novel tank, but gradually developed as a result of experience. Wild-type fish froze less with each exposure, apparently habituating to repeated isolation. Fluoxetine lowered time of freezing in behavior of mutant zebrafish [57]. Another report concerning 6-day fluoxetine exposure during early zebrafish development to environmentally relevant level (0.54 µg·L⁻¹ in water) showed that fluoxetine-treated pregnant women (54 µg·L⁻¹ in water) reduces stress response (the arithmetic difference between the stress-induced and unstressed whole-body cortisol levels) in the adult females and males. The effect has been persisting for four generations [47]. The prolonged unpredictable strong chronic stress was studied using zebrafish model. 5-week prolonged unpredictable strong chronic stress induced overt anxiety-like and motor retardation-like behaviors in adult zebrafish, also elevating whole-body cortisol and proinflammatory cytokines - interleukins IL-1β and IL-6. Prolonged unpredictable strong chronic stress also elevated whole-body levels of anti-inflammatory cytokine IL-10 and increased the density of dendritic spines in zebrafish telencephalic neurons. Chronic treatment of fish with an antidepressant fluoxetine (0.1mg/L for 8days) normalized their behavioral and endocrine phenotypes, as well as corrected stress-elevated IL-1β and IL-6 levels, similar to clinical and rodent data. CNS expression of bdnf gene, two genes of its receptors (trkB, p75), and gfap gene of glia biomarker, glial fibrillary acidic protein, was unaltered in all three groups. However, prolonged unpredictable strong chronic stress elevated whole-body BDNF levels and telencephalic dendritic spine density (which were corrected by fluoxetine), thereby somewhat differing from the effects of chronic stress in rodents [44]. To discuss our results further we

found that in group S 50% of fishes were hyperactive; in 25% of fishes craniocaudal position of their body in space was still abnormal. By the eighth day of the experiment those individuals during the experiment with abnormality of craniocaudal body position died. The study showed that *Danio rerio* can be used as a model object to study the effect of antidepressants. *Danio rerio* model was not expensive and the experiment took only seven days. Fishes exposed to stress as separation from stock and restrictions in the swimming space but receiving sertraline earlier got out of depression. Perhaps the slower onset of fluoxetine is due to the fact that even in clinical practice antidepressant should be taken for a longer time to achieve therapeutic plasma concentrations of the substance. Of undoubted interest is the abnormality of craniocaudal position of fish's body exposed to sertraline followed by death of such individuals. This is of particular interest for further research.

Conclusion. The presented model may be promising to study other psychoactive substances as well as in preclinical trials of new substances.

REFERENCES

1. Abreu M., Giacomini A.C., Koakoski G. et al. J. Divergent effect of fluoxetine on the response to physical or chemical stressors in zebrafish. // Peer J. 2017. 5:e3330 <https://doi.org/10.7717/peerj.3330>.
2. Abreu M., Giacomini A., Koakoski G. et al. Effects of waterborne fluoxetine on stress response and osmoregulation in zebrafish. // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2015, Vol.40(30), pp.704-707.
3. Andrews M.H., Matthews S.G. Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: Serotonergic involvement. // Stress. 2004, Vol.7, pp.15-27.
4. Ariyasiri K., Choi T.-I., Kim O.-H. et al. Pharmacological (ethanol) and mutation (sam2 KO) induced impairment of novelty preference in zebrafish quantified using a new three-chamber social choice task. // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019, Vol.88, pp.53-65. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.06.009.
5. Autism Genome Project Consortium. Szatmari P., Paterson A.D., Zwaigenbaum L., Roberts W., Brian J., Liu X.Q., Vincent J.B., Skaug J.L., Thompson A.P., Senman L. et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. // Nat. Genet. 2007, Vol.39, p.319-328. doi:10.1038/ng1985.
6. Badenhorst N.J., Brand L., Harvey B.H. et al. Long-term effects of prepubertal fluoxetine on behavior and monoaminergic stress response in stress sensitive Rats. // Acta Neuropsychiatr. 2017, Vol.29, pp. 222-235.
7. Bernier R., Golzio C., Xiong B. et al. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. // Cell. 2014, Vol.158, pp. 263-276. doi:10.1016/j.cell.2014.06.017.
8. Bortolotto J.W., Cognato G.P., Christoff R.R. et al. Long-term exposure to paraquat alters behavioral parameters and dopamine levels in adult zebrafish (*Danio rerio*). // Zebrafish. 2014, Vol.11, pp.142-153. doi:10.1089/zeb.2013.0923.

9. Bridi D., Altenhofen S., Gonzalez J.B., Reolon G.K., Bonan C. D. Glyphosate and Roundup® alter morphology and behavior in zebrafish. // *Toxicolog.* 2017, Vol.392, pp. 32-39. doi:10.1016/j.tox.2017.10.007
10. Choi J.-H., Jeong Y.-M., Kim S. et al. Targeted knockout of chemokine-like gene increases anxiety and fear responses. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018, Vol.115, E1041-E1050. doi:10.1073/pnas.1707663115.
11. Clark D.A., Mancama D., Kerwin R.W., Arranz M.J. Expression of the alpha1A-adrenergic receptor in schizophrenia. // *Neurosci Lett.* 2006, Vol.401, pp. 248-251. doi:10.1016/j.neulet.2006.03.025.
12. Colman J.R., Baldwin D., Johnson L.L., Scholz N.L. Effects of the synthetic estrogen, 17alpha-ethinylestradiol, on aggression and courtship behavior in male zebrafish (*Danio rerio*). // *Aquat Toxicol.* 2009, Vol.91, pp.346-354. doi:10.1016/j.aquatox.2008.12.001.
13. Durand C.M., Betancur C., Boeckers T.M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. // *Nat Genet.* 2007, Vol.39, pp.25-27. doi:10.1038/ng1933.
14. Eachus H., Bright C., Cunliffe V.T. et al. Disrupted-in-Schizophrenia-1 is essential for normal hypothalamic-pituitary-interrenal (HPI) axis function. // *Hum Mol Genet.* 2017, Vol.26, pp.1992-2005. doi:10.1093/hmg/ddx076.
15. Eguiraun H., Casquero O., Sørensen A. J., Martinez I. Reducing the number of individuals to monitor shoaling fish systems - application of the Shannon entropy to construct a biological warning system model. // *Front Physiol.* 2018. Vol.9. pp.493-499. doi:10.3389/fphys.2018.00493.
16. Fan C.C., Schork A.J., Brown T.T. et al. Williams Syndrome neuroanatomical score associates with GTF2IRD1 in large-scale magnetic resonance imaging cohorts: a proof of concept for multivariate endophenotypes. // *Transl Psychiatry.* 2018. Vol.8(1), pp.114-121.
17. Filby A.L., Paull G.C., Searle F. et al. Environmental estrogen-induced alterations of male aggression and dominance hierarchies in fish: a mechanistic analysis. // *Environ Sci Technol.* 2012. Vol.46, pp. 3472-3479. doi:10.1021/es204023d.
18. Fonseka T., Wen X.-Y., Foster J. et al. Zebrafish models of major depressive disorders. // *Journal of Neuroscience Research* 2016. Vol.94, pp.3-14. doi:10.1002/jnr.23639.
19. Goldstein B., King N. The future of cell Biology: emerging model organisms. // *Trends Cell Biol.* 2016. Vol.26(11), pp.818-824.
20. Hanell A., Marklund N. Structured evaluation of rodent behavioral tests used in drug discovery research. // *Front Behav Neurosci.* 2014. Vol.8, pp. 252-258. doi:10.3389/fnbeh.2014.00252.
21. Heim C., Binder E.B. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. // *Exp Neurol.* 2012. Vol.233, pp.102-111.
22. Hinz R.C., de Polavieja G.G. Ontogeny of collective behavior reveals a simple attraction rule. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017. Vol.114, pp. 2295-2300. doi:10.1073/pnas.1616926114.
23. Hoffman E.J., Turner K. J., Fernandez J. M. et al. Estrogens suppress a behavioral phenotype in zebrafish mutants of the autism risk gene, CNTNAP2. // *Neuron.* 2016. Vol.89, pp.725-733. doi:10.1016/j.neuron.2015.12.039.
24. Hung L.W., Neuner S., Polepalli J.S. et al. Gating of social reward by oxytocin in the ventral tegmental area. // *Science.* 2017. Vol.357, pp.1406-1411. doi:10.1126/science.aan4994.
25. Huntingford F., Turner A.K. *Animal conflict.* London; New York: Chapman and Hall. 1987
26. Katz Y., Tunstrom K., Ioannou C.C. et al. Inferring the structure and dynamics of interactions in schooling fish. // *Proc Natl Acad Sci USA.* Vol.108, pp.18720-18725. doi:10.1073/pnas.1107583108.
27. Krause J., Ruxton G.D. *Living in Groups.* 2002. Oxford, New York: Oxford University Press.
28. Kroeze Y., et al. (2016) Long-term consequences of chronic fluoxetine exposure on the expression of myelination-related genes in the rat hippocampus. // *Transl Psychiatry.* Vol.6. e779.
29. Latendresse G., Elmore C., Deneris A. Selective serotonin reuptake inhibitors as first-line antidepressant therapy for perinatal depression. // *J Midwifery Womens Health.* 2017. Vol.62. pp.317-328.
30. Li X., Guo, J.-Y., Zhou H.-J. et al. Behavioural effect of low-dose BPA on male zebrafish: Tuning of male mating competition and female mating preference during courtship process // *Chemosphere.* 2017a. Vol.169, pp.40-52. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.11.053.
31. Liu C.-X., Li C.-Y., Hu C.-C. et al. CRISPR/Cas9-induced shank3b mutant zebrafish display autism-like Behaviors. // *Mol Autism.* 2018. Vol.9. pp. 23-29. doi:10.1186/s13229-018-0204-x.
32. Loman M.M., Gunnar M.R.; Early Experience, Stress, and Neurobehavioral Development Center. Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children // *Neurosci Biobehav Rev.* 2010. Vol.34, pp.867-876.
33. Miller N., Greene K., Dydinski A., Gerlai R. Effects of nicotine and alcohol on zebrafish (*Danio rerio*) shoaling // *Behav Brain Res.* Vol.240. P.192-196. doi:10.1016/j.bbr.2012.11.033.
34. Oberlander T.F. Fetal serotonin signaling: Setting pathways for early childhood development and behavior. // *J Adolesc Health.* 2012. Vol.51. Suppl.2. S9-S16.
35. Patowary A., Won S.Y., Oh S.J. et al. Family-based exome sequencing and case-control analysis implicate CEP41 as an ASD gene. // *Transl Psychiatry.* 2019. Vol.4. doi:10.1038/s41398-018-0343-z.
36. Pei S., Liu L., Zhong Z. et al. Risk of prenatal depression and stress treatment: alteration on serotonin system of offspring through exposure to Fluoxetine. // *Sci Rep.* 2016. Vol.6. pp.33822-33833. doi: 10.1038/srep33822.
37. Petek E., Windpassinger C., Vincent J.B. et al. Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. // *Am J Hum Genet.* 2001. Vol.68. pp.848-858. doi:10.1086/319523.
38. *Psychiatry: A National Guide /* pod red. T.B. Dmitriev, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semke, A.S. Tiganova. M.: GOETAR-Media, 2011. 1000 s. (In Russian)
39. Ribeiro S., Torres T., Martins R. et al. Toxicity screening of Diclofenac, Propranolol, Sertraline and Simvastatin using *Danio rerio* and *Paracentrotus lividus* embryo bioassays. // *Ecotoxicol Environ Safety.* 2015, Vol.114, pp.67-74.
40. Rosenthal S.B., Twomey C.R., Hartnett A.T. et al. Revealing the hidden networks of interaction in mobile animal groups allows prediction of complex behavioral contagion. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015, Vol.112, pp.4690-4695. Doi:10.1073/pnas.1420068112.
41. Schmidl A.J., Assmann K.L., Werlang C.C. et al. Sub-chronic atrazine exposure changes defensive behavior profile and disrupts brain acetylcholinesterase activity of zebrafish. // *Neurotoxicol Teratol.* 2014, Vol.44, pp.62-69. Doi:10.1016/j.ntt.2014.05.006.
42. Shelton D.S., Price B.C., Ocasio K.M., Martins E.P. Density and group size influence shoal cohesion, but not coordination in zebrafish (*Danio rerio*). // *J Comp Psychol.* 2015, Vol.129, pp.72-77. Doi:10.1037/a0038382.
43. Singer M., Oreschak K., Rhinehart Z. et al. Anxiolytic effects of fluoxetine and nicotine exposure on exploratory behavior in zebrafish. // *Peer J.* 2016, 4:e2352https://doi.org/10.7717/peerj.2352.
44. Song C., Liu B.P., Zhang Y.P. et al. Modeling consequences of prolonged strong unpredictable stress in zebrafish: Complex effects on behavior and physiology. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018, Vol.2(81), pp.384-394. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.021.

45. Strungaru S.-A., Plavan G., Ciobica A. et al. Acute exposure to gold induces fast changes in social behavior and oxidative stress of zebrafish (*Danio rerio*). // J Trace Elem Med Biol. 2018. Vol.50. pp.249-256. doi:10.1016/j.jtemb.2018.07.013.
46. Tang W., Zhang G., Serluca F. et al. Genetic architecture of collective behaviors in zebrafish. // bioRxiv. 2018. doi:10.1101/350314.
47. Vera-Chang M.N., Moon T.W., Trudeau V.L. Ancestral fluoxetine exposure sensitizes zebrafish to venlafaxine-induced reductions in cortisol and spawning. // Endocrinology. 2019. pii: en.2019-00281. doi: 10.1210/en.2019-00281.
48. Way G.P., Ruhl N., Sneaker J.L. et al. A comparison of methodologies to test aggression in zebrafish // Zebrafish. 2015. Vol.12, pp.144-151. doi:10.1089/zeb.2014.1025.
49. Webber C. Epistasis in Neuropsychiatric Disorders. // Trends Genet. 2017, Vol.33(4), pp.256-265.
50. Weiss L.A., Escayg A., Kearney J.A. et al. Sodium channels SCN1a, SCN2A and SCN3A in familial autism. // Mol Psychiatry. 2003, Vol.8, pp.186-194. doi:10.1038/sj.mp.4001241.
51. Westerfield M. Zebrafish Book: A Guide for the Laboratory Use of Zebrafish. 1993. // The University of Oregon Press, Eugene, OR.
52. Wolff M., Cassé-Perrot C., Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. // Epilepsia. 2006. Vol.47. Suppl.2, pp.45-48. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00688.x.
53. Wong D.T., Bymaster F.P., Engleman E.A. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. // Life Sci. 1995. Vol.57. pp.411-441.
54. Yauzina N.A., Komleva Yu.K., Salmina A.B. i dr. Sovremennyye eksperimentalnye modeli depressii // Biomedicina. 2013. N.1. S. 61-71. (In Russian)
55. Zabegalov K.N., Kolesnikova T.O., Khatsko S.L. et al. Understanding zebrafish aggressive behavior. // Behav Processes. 2019, Vol.158, pp.200-210. doi:10.1016/j.beproc.2018.11.010.
56. Zhang S., Liu X., Sun M. et al. Reversal of reserpine-induced depression and cognitive disorder in zebrafish by sertraline and Traditional Chinese Medicine (TCM) // Behav Brain Funct. 2018. Vol.14 (1). P.13-19. doi: 10.1186/s12993-018-0145-8.
57. Ziv L., Muto A., Schoonheim P.J. et al. An affective disorder in zebrafish with mutation of the glucocorticoid receptor. // Mol Psychiatry. 2013. Vol.18(6), pp.681-691. doi: 10.1038/mp.2012.64.

SUMMARY

THE SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS AND BEHAVIOUR OF ADULT *DANIO RERIO* IN EXPERIMENTS

¹Proshin S., ²Bagaturiya G., ¹Lenskaya K., ²Petrosyan M., ²Samedov A.

¹State Educational Establishment of Higher Professional Training «Saint Petersburg State University»; ²State Educational Establishment of Higher Professional Training «St. Petersburg State Pediatric Medical University», Russia

Depression is one of the most common forms of mental diseases. Due to epidemiological studies, it is common in different age groups including young people. Depression pathogenesis from the point of system perspective view consists of morphofunctional and pathopsychological components. The former can be divided into neuroanatomical, neurophysiological, neurochemical parts. Laboratory animals as experimental models are an in-

valuable tool for investigating pathogenesis of depressive disorders and creating potential treatments.

Aim of study - to elucidate behavioral differences in *Danio rerio* exposed to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI).

In our study *Danio rerio* was used as an experimental model of depression. In fish forming schools during separation in pairs, anxious and aggressive behavior towards each other was manifested. It contributes to formation of dominant-subordinate relationships.

Before administration of fluoxetine and sertraline in all the groups studied, the lower level of fish swimming was observed. They were hyperactive. Aggressive behavior towards each other was not observed. On the third day of the experiment behavior of the fish in groups with fluoxetine and sertraline was different. In group with sertraline 25% of fishes come up to average level. In group with fluoxetine fishes remained at the bottom of the aquarium.

On the fifth day of the experiment in the group with sertraline 25% of fishes had an abnormal cranio-caudal position of the body in space.

Keywords: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), *Danio rerio*, depression.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРТОНИНА НА ПОВЕДЕНИЕ *DANIO RERIO* В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Прошин С.Н., ²Багатурия Г.О., ¹Ленская К.В., ²Петросян М.Р., ²Самедов А.М.

¹Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; ²Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Россия

Депрессия – распространенная форма психической патологии, которая по данным эпидемиологических исследований распространена в разных возрастных группах, в том числе и среди молодежи. Патогенез депрессий, рассматриваемый с системных позиций, включает в себя как морфофункциональный (нейроанатомической, нейрофизиологический, нейрохимический), так и патопсихологический компоненты. Лабораторные животные как экспериментальные модели являются неоптимальным инструментом для исследования патогенеза депрессивных расстройств и создания потенциального лечения.

Цель исследования - оценка различия в поведении *Danio rerio* при их экспозиции к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

В данном исследовании в качестве экспериментальной модели депрессии использовалась рыбка *Danio rerio*. У рыбок, ведущих стайный образ жизни (образующих косяки), при разлучении по парам проявляется тревожное и агрессивное друг к другу поведение, что способствует формированию доминантно-подчинительных отношений.

Перед добавлением флуоксетина и сертралина, во всех исследуемых группах наблюдался нижний уровень плавания рыбок, они были гиперактивны, агрессии по отношению друг к другу не наблюдалось. На третий день исследования в группах с флуоксетином и сертралином поведение рыбок различалось: с сертралином 25% особей поднялись

на средний уровень, в группе с флуоксетином рыбки оставались на нижнем уровне. На пятые сутки исследования в группе с сертралином у 25% рыбок было нарушено краниокаудальное положение тела в пространстве.

Сертралин оказывал более антидепрессивный эффект, однако оказался более токсичен, чем флуоксетин.

რეზიუმე

სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების გავლენა *Danio rerio*-ს ქცევაზე ექსპერიმენტში

¹ს.პროშინი, ²გ.ბალათურია, ¹კ.ენსკაია, ²მ.პეტროსიანი, ²ა.სამედლოვი

¹უმაღლესი პროფესიული განათლების სახელმწიფო საგანმანათლებლო დაწესებულება “სანქტ-პეტერბურგის სახელმწიფო უნივერსიტეტი”; ²უმაღლესი პროფესიული განათლების სახელმწიფო საგანმანათლებლო დაწესებულება “სანქტ-პეტერბურგის სახელმწიფო პედაგოგიური სამედიცინო უნივერსიტეტი”, რუსეთი

დებრესია ფსიქიური დაავადებების ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ იგი გავრცელებულია სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში, მათ შორის ახალგაზრდებში. დებრესიის პათოგენეზი სისტემური თვალსაზრისით შედგება მორფოფუნქციური და პათოფსიქოლოგიური კომპონენტებისგან. პირველი შეიძლება დაიყოს

ნეირონატომიურ, ნეიროფიზიოლოგიურ, ნეიროქიმიურ ნაწილებად. ლაბორატორიული ცხოველები, როგორც ექსპერიმენტული მოდელები, ფასდაუდებელი საშუალებაა დებრესიული დარღვევების პათოგენეზის შესასწავლად და პოტენციური მეურნალობის შესაქმნელად.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების გავლენა *Danio rerio*-ს ქცევაზე ექსპერიმენტში.

კვლევაში *Danio rerio* გამოიყენეს, როგორც დებრესიის ექსპერიმენტული მოდელი. მეცხოველეობის სკოლებში თევზის წყვილებში განცალკევებამ ერთმანეთის მიმართ აღშფოთება და აგრესია გამოიწვია, რაც ხელს უწყობს დომინანტ-დაქვემდებარებული ურთიერთობების ჩამოყალიბებას. შედეგები ფლუოქსეტინისა და სერტრალინის გამოყენებამდე ყველა შესწავლილ ჯგუფში დაფიქსირდა თევზის ცურვის დაბალი დონე. ისინი იყვნენ ჰიპერაქტიურები, ერთმანეთის მიმართ აგრესიული ქცევა არ შეინიშნებოდა. ექსპერიმენტის მესამე დღეს თევზის ქცევა ჯგუფებში ფლუოქსეტინით და სერტრალინით იყო განსხვავებული. სერტრალინის ჯგუფში თევზის 25% საშუალო დონეს უახლოვდება. ფლუოქსეტინის ჯგუფში თევზი დარჩა აკვარიუმის ძირში. ექსპერიმენტის მეხუთე დღეს სერტრალინის ჯგუფში თევზების 25%-ს ჰქონდა სივრცეში არანორმალური კრანოლოკალის სხეულის პოზიცია. წარმოდგენილი მოდელი შეიძლება პერსპექტიული იყოს სხვა ფსიქოპათიური ნივთიერებების შესწავლისთვის, ასევე ახალი ნივთიერებების წინასწარი კლინიკური გამოკვლევების დროს.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АМИНОГУАНИДИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Яремчук О.З., ¹Сорока Ю.В., ¹Кулицкая М.И., ¹Кузьмак И.П., ¹Черняшова В.В.,
²Намордзе М.Ш., ²Делибашвили Д.Г., ¹Посохова Е.А.

¹Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина;

²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител, развитием венозного и артериального тромбоза и акушерскими осложнениями [11,16], что вызывает необоснованную периодическую потерю беременности на ранних сроках, гибель плода или преждевременные роды ввиду тяжелой преэклампсии, эклампсии, внутриутробного нарушения развития или других последствий плацентарной недостаточности [23].

Механизмы, вызывающие невынашивание беременности у пациентов с АФС, полностью изучены [5,21]. При акушерском АФС нарушаются синтез и биодоступность оксида азота (NO) [6]. NO синтезируется из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы (NOS, КФ 1.14.13.39). В ткани мозга идентифицированы три изоформы NOS – эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и индуцибельная (iNOS) [7].

Активация iNOS приводит к гиперпродукции NO. Селективный ингибитор iNOS аминугуанидин (AG) структурно схож с аминокислотой L-аргинином. Известно, что AG предотвращает перекисное окисление липидов и образование активных форм кислорода благодаря антиоксидантным свойствам [17]. iNOS является продуктом активированной микроглии. Увеличение iNOS в мозге активирует множество сигнальных путей и приводит к нейровоспалению. Однако точные механизмы, посредством которых реализуются нейропротекторные свойства AG, по сей день остаются неясными [24].

Окислительный стресс играет центральную роль в патобиохимических механизмах развития многих заболеваний центральной нервной системы. NO связан как с вторичным повреждением, так и с неврологическим восстановлением [12].

Поскольку единая точка зрения относительно роли системы NO и окислительного стресса в механизмах поражения

головного мозга при АФС на фоне беременности по сей день отсутствует, весьма актуальным является выяснение этих вопросов и поиск эффективных средств коррекции этой патологии среди модуляторов синтеза NO.

Цель исследования – определить влияние аминуганидина на содержание аутоантител в сыворотке крови, уровень синтеза NO, содержание глиального фибриллярного кислого протеина и показателей свободнорадикального окисления в больших полушариях головного мозга при антифосфолипидном синдроме на 18-й день беременности в эксперименте.

Материал и методы. Исследования проводились на 30 мышах-самках линии BALB/c (возраст 2-3 мес., вес 25-30 г), содержащихся на стандартном рационе вивария. Эксперименты осуществлялись с соблюдением принципов биоэтики в соответствии с Законом Украины «О защите животных от жестокого обращения», «Общих этических принципов экспериментов на животных», принятых на Первом Национальном конгрессе по биоэтике (Киев, 2001) и согласованных с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986).

Дизайн исследования. АФС моделировали с помощью кардиолипина («Sigma», USA), который вводили внутримышечно, четыре раза, 30 мкг на 1 инъекцию с интервалом между инъекциями 14 суток. Кардиолипин эмульгировали в 75 мкл полного адьюванта Фрейнда («Difco Laboratories», USA) - первая инъекция, последующие инъекции проводили с неполным адьювантом Фрейнда [2]. Подопытные животные были разделены на 3 группы: I группа – контроль – интактные животные; II – животные с АФС; III – животные с АФС, которым вводили 10 мг/кг аминуганидина («Химлабораторреактив», Украина,) внутривентриально один раз в день, в течение 10 дней после формирования АФС и в течение 17 суток беременности. Спустя 10 суток с момента подтверждения АФС проводили спаривание самок I, II и III групп с самцами. Животных выводили из эксперимента на 18 день беременности в условиях тиопентал-натриевого наркоза (50 мг/кг массы). Для исследования использовали гомогенаты больших полушарий головного мозга и сыворотку крови.

Подготовка образцов для анализа. Навески тканей (массой 0,1 г) больших полушарий мозга мышей контрольной и экспериментальной групп гомогенизировали в 50 мМ трис-HCl-буфере (pH 7,4) 1:5, который дополнительно содержал 0,135 М NaCl, 1% додецилсульфата натрия (SDS), 2,5 мМ ЭДТА, 6,5 мМ аprotинина, 1,5 мМ пепстатина А, 23 мМ лейпептина, 1 мМ фенилметилсульфонилфлуорида (PMSF), 5 мкг/мл соевого ингибитора трипсина, 1 мМ ортованадата натрия. Гомогенаты дополнительно обрабатывали ультразвуком (30 сек.) с помощью ультразвукового дезинтегратора Sartorius (Labsonic® M, Гёттинген, Germany). Надосадочную жидкость отбирали и определяли содержание общего белка по методу Lowry (1951).

Определение аутоантител против протеинов головного мозга. У интактных мышей из экстрактов тканей больших полушарий забирали равные количества протеина, объединяли и смешивали с нередуцирующим буфером Лэммли (1:2) и нагревали при 95°C в течение 5 мин. Полученный образец наносили в ячейки в количестве 100 мкг на дорожку и проводили электрофоретическое разделение в стандартных условиях [19]. После электрофореза белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану. После блокировки 5% раствором сухого молока стрипы обрабатывали сывороткой в

качестве источника аутоантител. Затем мембраны отмывали и инкубировали с соответствующими вторичными антителами против иммуноглобулина G мыши, конъюгированными с пероксидазой хрена (Abcam, USA, ab97046) в разведении 1:5000. После отмывки от неспецифически связанных вторичных антител визуализацию полипептидных зон, с которыми связались аутоантитела, проводили с использованием субстрата пероксидазы (0,02% H₂O₂) и хромогена (0,01% диаминобензидин). Денситометрический анализ иммунореактивных зон проводили с применением программы TotalLab TL120 (Nonlinear Inc, USA).

Определение содержания глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP). Электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE) проводили по методике [19]; вестерн-блоттинг GFAP в образцах больших полушарий головного мозга - по методике [26]. С целью иммунохимической детекции GFAP после окончания электрофореза протеины переносили из геля на нитроцеллюлозные мембраны. Активные зоны мембраны, которые не задействованы при переносе белков с полиакриламидного геля в процессы трансфера, блокировали 5% раствором обезжиренного молока («Carnation», USA). После блокировки мембраны обрабатывали антителами против GFAP (anti-GFAP, Santa Cruz Biotechnology, sc-9065) в разведении 1:2500. После инкубации с первичными антителами мембраны отмывали и обрабатывали соответствующими вторичными антителами против иммуноглобулина G кролика, конъюгированными пероксидазой хрена (Sigma Aldrich, США, A0545) в разведении 1:5000. Денситометрический анализ иммунореактивных зон проводили с применением программы TotalLab TL120 (Nonlinear Inc, USA)

Определение содержания нитрит-анионов (NO₂⁻) и нитрат-анионов (NO₃⁻). О содержании NO в гомогенатах больших полушарий головного мозга делали вывод по количеству его стабильных метаболитов NO₂⁻ и NO₃⁻. Содержание NO₂⁻ определяли высокоспецифическим спектрофотометрическим методом Green L.C. et al. [18]. Восстановление нитратов до нитритов осуществляли металлическим цинком в уксуснокислом растворе [3].

Определение показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы. В гомогенатах больших полушарий головного мозга определяли содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ) по методу В.Б. Гаврилова и соавт., ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) - по методу Л.И. Андреевой и соавт., активность супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.1) - по методу С. Чевары и соавт., активность каталазы (КАТ, КФ 1.11.1.6) - по методу М.А. Королюк и соавт., содержание восстановленного глутатиона (G-SH) - по методу G.L. Ellman, активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ, КФ 1.3.99.1) - по методу Н.Д. Ещенко и соавт. и цитохромоксидазы (ЦХО, КФ 1.9.3.1) - по методу Р.С. Кривченковой.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 10. Сравнение полученных величин проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Изменения считали достоверными при p≤0,05.

Результаты и обсуждение. В результате исследования протеинов головного мозга мышей BALB/c, обработанных сывороткой крови экспериментальных и контрольных мышей обнаружены три полипептидные зоны с величинами молекулярных масс примерно 120 kDa, 150 kDa и >170 kDa, которые связывали молекулы IgG, содержащиеся в сыворотке крови мышей. Полученные результаты свидетельствуют о

наличия антител к собственным протеинам головного мозга в исследуемых образцах. Содержание аутоантител увеличилось в сыворотке крови животных с АФС во всех выявленных полипептидных зонах: 120 kDa – в 1,9 раза, 150 kDa – в 4,4 раза и >170 kDa – в 4,3 раза в сравнении с контролем (рис. 1). В сыворотке крови мышей с АФС, которым вводили АГ, содержание аутоантител снижалось: 120 kDa – на 10%, 150 kDa – на 11%, содержание аутоантител с молекулярной массой более 170 kDa достоверно не отличалось от показателей группы животных с АФС (рис. 1).

Изменения продукции материнских аутоантител класса IgG в организме беременной женщины могут быть иницирующими факторами невынашивания беременности, развития фетоплацентарной недостаточности и различных пороков развития плода [8]. Важное прогностическое значение у женщин во время беременности имеют показатели содержания аутоантител в сыворотке крови к белкам нервной ткани, являясь критерием оценки состояния здоровья беременных, новорожденных и детей раннего возраста [8,20]. Отклонение на 10-15% от нормы содержания эмбриотропных аутоантител приводит к прерыванию беременности или рождению ребенка с патологией. По-

вышение содержания аутоантител связано с невынашиванием беременности, хронической плацентарной недостаточностью и гестозами, что приводит к неблагоприятным последствиям более чем в 60% случаев [1,20].

По данным литературы, АГ уменьшает поражение нейронов [10]. Астроциты и микроглии активизируются в ответ на нейровоспаление, нарушения обмена веществ, нейродегенеративные расстройства и окислительный стресс [22]. GFAP – один из основных протеинов астроцитов, который используется как специфический молекулярный маркер астроглии [9,13].

В наших опытах установлено, что в образцах больших полушарий головного мозга животных с АФС на 18 день беременности возрастает содержание GFAP (total) на 56% и GFAP (49-37 kDa) на 44% в сравнении с показателями контрольной группы. Введение АГ животным с АФС не вызывает достоверных изменений содержания GFAP (total) в больших полушариях головного мозга. Установлено также повышение содержания GFAP (49-37 kDa) на 15% в образцах больших полушарий головного мозга мышей с АФС на 18 день беременности в сравнении с показателями группы животных с АФС+ аминоксидин (рис. 2).

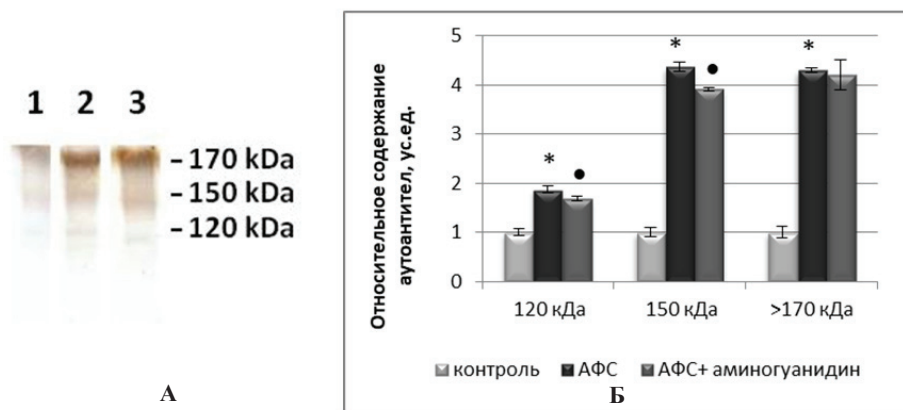


Рис. 1. Результаты вестерн-блот анализа наличия аутоантител к протеинам головного мозга беременных мышей линии BALB/c при антифосфолипидном синдроме и применении аминоксидина: блотограмма (А) и результаты денситометрии (Б), ($M \pm m, n=10$).

Примечание: условные обозначения групп животных: 1 – контроль; 2 – АФС; 3 – АФС + аминоксидин;

* – достоверное отличие от соответствующих значений в контрольной группе $p < 0,05$;

• – достоверное отличие от соответствующих значений в группе животных с АФС $p < 0,05$

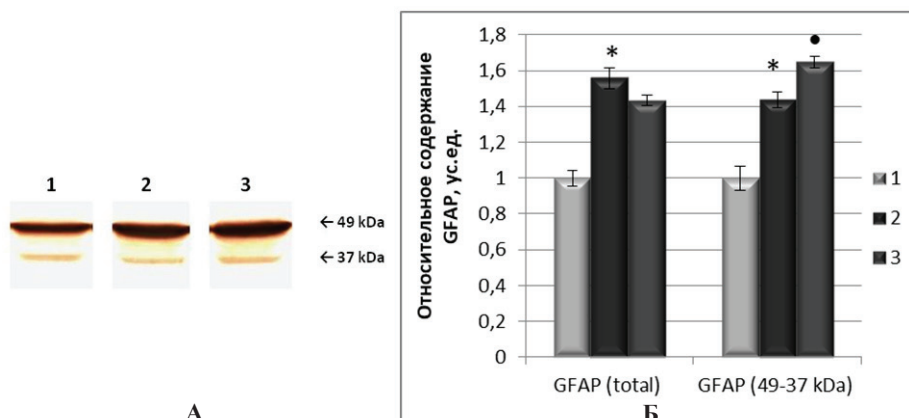


Рис. 2. Результаты вестерн-блот анализа глиального фибриллярного кислого протеина в образцах больших полушарий головного мозга контрольных и экспериментальных беременных мышей линии BALB/c: блотограмма (А) и результаты денситометрии (Б), $M \pm m (n=10)$.

Примечания. Условные обозначения групп животных: 1 – контроль; 2 – АФС; 3 – АФС + аминоксидин;

* – достоверное отличие от соответствующих значений в контрольной группе $P < 0,05$;

• – достоверное отличие от соответствующих значений в группе животных с АФС $P < 0,05$

Таблица. Показатели содержания NO_2^- и NO_3^- и системы прооксиданты-антиоксиданты в больших полушариях головного мозга беременных мышей линии BALB/c при антифосфолипидном синдроме и при применении аминоксидина ($M \pm m$, $n=10$)

Показатели	Группа		
	контроль	АФС	АФС +AG
NO_2^- , мкмоль/кг	2,86±0,09	2,43±0,10 $p < 0,05$	2,54±0,11 $p_1 > 0,05$
NO_3^- , мкмоль/кг	15,48±0,81	12,56±0,33 $p < 0,05$	13,90±0,64 $p_1 > 0,05$
ГПЛ, ус.ед./г ткани	8,8±0,25	12,4±0,67 $p < 0,005$	10,3±0,25 $p_1 < 0,05$
ТБК-АП, нмоль/г ткани	4,81±0,15	9,24±0,20 $p < 0,001$	8,01±0,33 $p_1 < 0,05$
СОД, ус.ед./мг белка	5,37±0,21	1,88±0,10 $p < 0,001$	2,19±0,06 $p_1 < 0,05$
КАТ, нмоль/мин·мг белка	8,45±0,19	3,33±0,11 $p < 0,001$	3,97±0,11 $p_1 < 0,01$
G-SH, мкмоль/г ткани	6,00±0,25	2,92±0,11 $p < 0,001$	3,61±0,15 $p_1 < 0,05$
СДГ, нмоль/мин·мг белка	5,37±0,23	4,78±0,20 $p > 0,05$	5,39±0,19 $p_1 > 0,05$
ЦХО, мкмоль/мин·мг белка	7,66±0,22	6,93±0,23 $p > 0,05$	7,34±0,30 $p_1 > 0,05$

примечания: p – достоверное отличие от соответствующих значений в контрольной группе;

p_1 – достоверное отличие от соответствующих значений в группе животных с АФС

Установлено снижение содержания стабильных метаболитов оксида азота NO_2^- и NO_3^- на 15% и на 19% в больших полушариях головного мозга мышей с АФС в сравнении с показателями контрольных животных (таблица). Известно, что при АФС нарушается синтез и биодоступность NO [6]. При введении аминоксидина животным с АФС в больших полушариях головного мозга содержание NO_2^- и NO_3^- достоверно не изменяется в сравнении с показателями группы мышей с АФС (таблица).

NO реагирует с другими свободными радикалами, в частности в реакции NO с супероксиданионом образуется пероксинитрит. Продукты распада пероксинитрита обладают мощными свободнорадикальными свойствами. С другой стороны, в силу своей высокой реакционной способности, NO действует как мощный антиоксидант: взаимодействие NO с липидными пероксильными радикалами приводит к эффективному подавлению перекисного окисления липидов [4,12].

Перекисное окисление липидов является одним из факторов эндотелиальной дисфункции у пациентов с АФС [25]. Установлено, что в больших полушариях животных с АФС на 18 день беременности происходит увеличение содержания ГПЛ на 42% и ТБК-АП на 92% в сравнении с показателями II группы животных с АФС (таблица). В то же время установлено снижение активности СОД на 65% и КАТ на 61%, содержания G-SH на 51% в сравнении с показателями группы животных с АФС. Активность ферментов электронно-транспортной цепи митохондрий (СДГ и ЦХО) достоверно не изменялась в сравнении с контролем. При введении АГ установлено некоторое ослабление активности процессов перекисного окисления мембранных липидов в больших полушариях беременных мышей с АФС: снизилось содержание ГПЛ на 17% и ТБК-АП - на 13%. Об активации системы антиоксидантной защиты при использовании АГ свидетельствует повышение активности СОД на 17% и КАТ на 19%, относительно показателей группы животных с АФС. Одновременно увеличивалось содержание G-SH на

24% в сравнении с контрольной патологией (таблица). Полученные результаты следует объяснить тем, что АГ снижает интенсивность ПОЛ, уменьшая развитие окислительного стресса [15]. АГ проявляет антиоксидантную активность на различных моделях повреждения тканей, обезвреживая гидроксильные радикалы, пероксид водорода (H_2O_2) [17].

Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, которые указывают, что АГ может иметь профилактическое действие, уменьшая проявления нейротоксичности [17]. Кроме подавления активности iNOS, другие фармакологические эффекты АГ способствуют защите мозга при экспериментальном инсульте [15]. Нейропротекторное действие АГ реализуется путем подавления образования активных форм кислорода, ингибирования ПОЛ в клетках и тканях и предотвращения апоптоза [17]. АГ может осуществлять нейрозащитный эффект путем ингибирования ядерной транслокации NF-κB, благодаря снижению связывания NF-κB с iNOS в цитоплазме [24]. В защитных механизмах АГ особую роль играет угнетение активации кальпаина, уменьшение экспрессии NF-κB-зависимых воспалительных медиаторов и ослабление воспалительной реакции при ишемии мозга. АГ может ослабить токсическую альдегидную гибель клеток при ишемии мозга за счет ингибирования активации диаминооксидазы [15].

Исследованиями D. Cash et al. [14] установлено нейропротекторное влияние АГ при ишемии мозга у крыс. Лечение АГ снижает скорость образования ишемических поражений, сохраняя функционирование нейронов и не влияя на уровень NOx в плазме крови (NO_2^- плюс NO_3^-). Отсутствие экспрессии iNOS в ишемическом и контралатеральном полушариях подтверждалось вестерн-блот анализом. Результаты исследования D. Cash et al. [14] свидетельствуют о том, что нейропротекторное влияние АГ может быть опосредовано не только ингибированием iNOS, но и за счет влияния на другие клеточные мишени.

Выводы. 1. Установлено возрастание содержания аутоантител к протеинам головного мозга (120 kDa, 150 kDa и >

170 kDa) в сыворотке крови мышей BALB/c с АФС на 18-й день беременности, что сопровождается увеличением содержания GFAP (total), GFAP (49-37 kDa), снижением уровня NO_2^- , NO_3^- и нарушением равновесия в системе прооксиданты-антиоксиданты в больших полушариях головного мозга данной группы животных.

2. На фоне введения амингуанидина беременным мышам с АФС в сыворотке крови отмечается снижение содержания аутоантител к протеинам головного мозга (120 kDa и 150 kDa).

3. Введение амингуанидина беременным животным с АФС не вызывает достоверных изменений содержания GFAP (total), NO_2^- и NO_3^- в больших полушариях головного мозга, но способствует увеличению содержания GFAP (49-37 kDa), относительно показателей группы мышей с АФС на 18 день беременности.

4. Нейропротекторное влияние амингуанидина при АФС на фоне беременности реализуется путем уменьшения окислительного стресса в больших полушариях головного мозга, снижения активности процессов перекисного окисления липидов, повышения активности и содержания компонентов антиоксидантной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алейник ВА, Бабич СМ, Негматшаева ХН, и соавт. Особенности иммунологических изменений у женщин с невынашиванием беременности при наличии аутоантител. Молодой учёный. 2017;22:411–413.
2. Зайченко ГВ, Лар'яновська ЮБ, Дєєва ТВ. та ін. Морфологічний стан матки та плаценти при експериментальному моделюванні гестаційного антифосфоліпідного синдрому на мишах. Український медичний альманах. 2011;14(4):136-141.
3. Кіселик Ю, Луцик МД, Шевченко ЛЮ. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології. Лаб. діагностика. 2001;3:43-45.
4. Лавришин ЮЮ, Вархоляк ІС, Мартишук ТВ та ін. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2016;18(2):100-111.
5. Ліщук-Якимович ХО. Антифосфоліпідний синдром у практиці лікаря-репродуктолога. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;1:80–82.
6. Посохова КА, Сак ІЮ, Сампара СР. Акушерський антифосфоліпідний синдром і система оксиду азоту (огляд літератури і результати власних досліджень). Медична хімія. 2014;16(1):73–80.
7. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Самосудова НВ, и др. Гемодинамика мозга: глутаматергическая система и цикл оксида азота в регуляции мозгового кровообращения. Новая концепция. Pacific Medical Journal. 2017;3:37–45.
8. Соболев ВА, Прошин ВА, Морозов СГ, и др. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с различным содержанием аутоантител к ряду белков нервной ткани и белковым фракциям. Педиатрия. 2004;5:44–50.
9. Тихомиров АО, Павлова ОС, Недзвецкий ВС. Глиальный фибриллярный кислый протеин (ГФКП): до 45-річчя відкриття. Нейрофізіологія. 2016;48(1):58–75.
10. Anaigoudari A, Soukhtanloo M, Reisi P, Beheshti F, Hosseini M. Inducible nitric oxide inhibitor aminoguanidine, ameliorates deleterious effects of lipopolysaccharide on memory and long term potentiation in rat. Life Sciences. 2016;158:22–30.
11. Arachchillage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. British Journal of Haematology. 2017;178:181–195.
12. Bayir H, Kagan VE, Borisenko GG, et al. Enhanced oxidative stress in iNOS-deficient mice after traumatic brain injury: support for a neuroprotective role of iNOS. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2005;25:673–684.
13. Bellav r B, Souza DG, Souza DO, Quincozes-Santos A. Hippocampal astrocyte cultures from adult and aged rats reproduce changes in glial functionality observed in the aging brain. Mol Neurobiol. 2016; 54:2969–2985
14. Cash D, Beech JS, Rayne R, Bath PMW, Meldrum BS, Williams SCR. Neuroprotective effect of aminoguanidine on transient focal ischaemia in the rat brain. Brain Research. 2001;905(1-2):91–103. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02508-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02508-2)
15. Danielisova V, Burda J, Nemethova M, Gottlieb M. Aminoguanidine Administration Ameliorates Hippocampal Damage After Middle Cerebral Artery Occlusion in Rat. Neurochem Res. 2011;36:476–486. doi 10.1007/s11064-010-0366-1.
16. Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. Front. Neurol. 2018;9:1001. doi: 10.3389/fneur.2018.01001
17. Genc H, Baysal B, Eren B, et al. The Protective Effect of Amino-guanidine, an Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor, on Aluminium Sulphate Neuro-toxicity in the Rat (Wistar albino) Cerebellar Purkinje Cells: Stereological Study. Middle Black Sea Journal of Health Science. 2017;3(3):7–14 doi: 10.19127/mbsjohs.322015
18. Green LC, Davie AW, Golawski J. Analysis of nitrate, nitrite and [^{15}N] nitrate in biological fluids. Anal. biochem. 1982;126(1):131–138.
19. Laemmli UK. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. Nature. 1970;227:680–685.
20. Poletaev AB, Morozov SG. Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MBP, S100, ACBP14/18 and MP65 and embryonic misdevelopments in humans. Human Antibody. 2000;9(4):216–222.
21. Rahman A. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Indian J Rheumatol 2016;11:117-21.22. Richa R, Yadawa AK, Chaturvedi CM. Hyperglycemia and high nitric oxide level induced oxidative stress in the brain and molecular alteration in the neurons and glial cells of laboratory mouse, Mus musculus. Neurochem Int. 2016;0197-0186:30505–30508.
23. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. Thrombosis Research. 2019;181(1):41–46. doi:[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30366-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30366-4).
24. Song Y, Zhang F, Ying C, Kumar KA, Zhou X. Inhibition of NF- κ B activity by aminoguanidine alleviates neuroinflammation induced by hyperglycemia. Metab Brain Dis. 2017;32(5):1627–1637. doi: 10.1007/s11011-017-0013-5.
25. Stanisavljevic N, Stojanovich L, Marisavljevic D, et al. Lipid peroxidation as risk factor for endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome patients. Clin Rheumatol. 2016;35:2485–2493. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3369-8>
26. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979;76(9):4350-4354.

SUMMARY

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF AMINOGUANIDINE IN EXPERIMENTAL OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

¹Yaremchuk O., ¹Soroka Yu., ¹Kulitska M., ¹Kuzmak I.,
¹Chernyashova V., ²Namoradze M., ²Delibashvili D.,
¹Posokhova K.

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the research was to investigate the effect of aminoguanidine on the content of autoantibodies in the serum, nitric oxide synthesis (NO), glial fibrillary acidic protein (GFAP) content and indicators of free radical oxidation in the cerebral hemispheres of BALB/c mice with antiphospholipid syndrome (APS) on the 18th day of pregnancy.

An increase in the content of autoantibodies to brain proteins (120 kDa, 150 kDa, and >170 kDa) was detected in the serum of BALB/c mice with APS on the 18th day of pregnancy. An increase in the content of GFAP (total), GFAP (49-37 kDa), NO₂⁻, NO₃⁻ and prooxidant-antioxidant system imbalance in the cerebral hemispheres of pregnant mice with APS was established. With administration of aminoguanidine into the pregnant mice with APS, a decrease in the content of autoantibodies to brain proteins (120 kDa and 150 kDa) in serum was proved. With the introduction of aminoguanidine, a selective inhibitor of inducible NO synthase on the 18th day of pregnancy the increase in GFAP (49-37 kDa) in the cerebral hemispheres of APS mice was established, and the GFAP (total), NO₂⁻ and NO₃⁻ content did not change significantly, relative to the indicators of pregnant animals with APS. With introduction of aminoguanidine in cases of APS on the 18th day of pregnancy lesser manifestations of oxidative stress in the cerebral hemispheres, a decrease in the activity of lipid peroxidation processes, an increase in the activity and content of the antioxidant system components was evidenced.

Thus, aminoguanidine has a neuroprotective effect in obstetric antiphospholipid syndrome in the BALB/c mice.

Keywords: antiphospholipid syndrome, brain, nitric oxide, glial fibrillary acidic protein, autoantibodies, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АМИНОГУАНИДИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Яремчук О.З., ¹Сорока Ю.В., ¹Кулицкая М.И.,
¹Кузьмак И.П., ¹Черняшова В.В., ²Наморадзе М.Ш.,
²Делибашвили Д.Г., ¹Посохова Е.А.

¹Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Цель исследования – определить влияние аминугуанидина на содержание аутоантител в сыворотке крови, уровень синтеза оксида азота, содержание глиального фибриллярного кислого протеина и показателей свободнорадикального окисления в больших полушариях головного мозга при

антифосфолипидном синдроме на 18 день беременности у мышей линии BALB/c.

Установлен рост содержания аутоантител к протеинам головного мозга (120 kDa, 150 kDa и > 170 kDa) в сыворотке крови мышей BALB/c с антифосфолипидным синдромом (АФС) на 18 день беременности, что сопровождается возрастанием содержания глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) (total), GFAP (49-37 kDa), NO₂⁻, NO₃⁻ и нарушением равновесия в системе прооксиданты-антиоксиданты в больших полушариях головного мозга данной группы животных. На фоне введения селективного ингибитора индуцибельной NO-синтазы аминугуанидина беременным мышам с АФС установлено снижение содержания аутоантител к протеинам головного мозга (120 kDa и 150 kDa) в сыворотке крови. При этом в больших полушариях головного мозга происходит повышение содержания GFAP (49-37 kDa), а содержание GFAP (total), NO₂⁻ и NO₃⁻ достоверно не изменяется, относительно показателей беременных животных с АФС. Аминугуанидин способствует уменьшению проявлений окислительного стресса в больших полушариях головного мозга животных при АФС на 18 день беременности, снижению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению активности и содержания компонентов антиоксидантной системы.

Таким образом, аминугуанидин проявляет нейропротекторное влияние при антифосфолипидном синдроме на фоне беременности у мышей линии BALB/c.

რეზიუმე

ამინოგუანიდინის ნეიროპროტექტორული მოქმედება ექსპერიმენტული ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის დროს ორსულობის ფონზე

¹ო.იარემჩუკი, ¹ი.უ. სოროკა, ¹მ.კულიცკაია, ¹ი.კუზმა, ¹ი.ჩერნაშოვა, ²მ.ნამორადე, ²დ.დელიბაშვილი, ¹ე.პოსოხოვა

¹ი.გორბაჩევსკის სახ. ტერნოპილის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს სისხლის შრატში ანტისხეულების, გლიური ფიბრილური მუკვე პროტეინის (GFAP), აზოტის ოქსიდის (NO) სინთეზის ინტენსივობის და თავის ტვინის დიდ ჰემისფეროებში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის მარკერების განსაზღვრა ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის (აფს) მქონე BALB/c ხაზის თაგვებში ორსულობის მე-18-ე დღეს.

დადგენილია სისხლის პლაზმაში თავის ტვინის პროტეინების (120 kDa, 150 kDa და >170 kDa) მიმართ აუტოანტისხეულების რაოდენობის მატება, რასაც თან ახლავს GFAP (total), GFAP (49-37 kDa), NO₂⁻, NO₃⁻ შემცველობის ზრდა და აღნიშნული ჯგუფის ცხოველების თავის ტვინის დიდ ნახევარსფეროებში პრო- და ანტიოქსიდაციურ სისტემებს შორის წონასწორობის დარღვევა. ინდუციბელური-სინთაზას სელექტიური ინჰიბიტორის - ამინოგუანიდინის ზემოქმედების ფონზე გამოვლენილია თავის ტვინის პროტეინების (120 kDa, 150 kDa) მიმართ აუტოანტისხეულების რაოდენობის დაქვეითება. ამავე დროს, თავის ტვინის დიდ ნახევარსფეროებში აღინიშნება GFAP (49-37 kDa) შემცველობის მატება, ხოლო GFAP (total)-ის, NO₂⁻ და NO₃⁻ შემცველობის ცვლილებები სა-

კონტროლო მანქანებზე მართვით შედარებით სარწმუნო არ აღმოჩნდა. ამინოგუანიდინის ზემოქმედების ფონზე გამოვლინდა საექსპერიმენტო ცხოველების თავის ტვინის დიდ ნახევარსფეროებში ოქსიდაციური სტრესის მანქანებზე მართვის შემცირება, ლიპიდების ზეჰანგური ჟანგის ინტენსივობის დაქვეითება, ანტიოქსიდაცი-

ური სისტემის კომპონენტების და ზოგადად, მთლიანი სისტემის აქტივობის გაძლიერება.

ამრიგად, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის მქონე BALB/c სახის ორსულ (ორსულობის მე-18-ე დღე) თავკეპში ამინოგუანიდინი ავლენს ნეიროპროტექტორულ ზემოქმედებას.

THE EFFECT OF COMMON SAGE EXTRACTS ON THE INTESTINAL MICROBIOTA IN EXPERIMENTAL INFECTIOUS COLITIS

¹Verkhovodova Yu., ¹Kireyev I., ²Koshovyi O., ¹Myha M., ³Osolodchenko T.

National University of Pharmacy, ¹Department of Pharmacotherapy; ²Department of Pharmacognosy, Kharkiv;
³State Institution «I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National academy of medical sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

Diarrhea of an infectious nature is currently one of the most common diseases in the world [3]. The agents of an infectious diarrhea (bacteria, viruses, parasites, fungi) now play a significant role not only in the development of acute intestinal diseases such as food-borne toxicity, but also to a large extent in the chronicity of inflammatory bowel processes. In the classical scheme of etiological treatment of infectious intestinal disorders to this day is the use of antibiotics. And if acute intestinal infection with antibiotic treatment is fully justified, then this approach is not rational when chronicizing the process [3,4]. Inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease and ulcerative colitis, are recurrent diseases that cause chronic inflammation of various parts of the gastrointestinal tract with the development of long-term, chronic diarrhea that is difficult to treat and abdominal pain. In Crohn's disease, the use of antibacterial drugs may have some effect, but it has undesirable effects. Antibiotic treatment for ulcerative colitis has been indicated in case if there is a significant likelihood of infection or instantly before surgery [3]. The main purpose of antibiotics use for an active colitis is to treat concomitant intestinal infections, including those caused by *Clostridium difficile* (*C. difficile*).

Currently, there is a tendency to increase in the number of severe, resistant to the treatment of forms of chronic inflammatory bowel diseases, complications that lead to the disability of patients of young, working age (Stepanov Yu.M., Boyko T.Y. 2014). All this, in turn, leads to the significant economic costs associated with patient care, treatment and rehabilitation.

Recently, the structure of etiological factors of diarrhea has been changing: the frequency of infections with traditional pathogens (*Shigella* spp., *Salmonella* spp.) is decreasing. In the etiology of chronic inflammatory processes with pronounced dysbiotic disorders, enteropathogenic *Escherichia coli* strains and conditionally pathogenic bacteria play an increasing role. Many experts recommend the use of antibiotics in combination in case of possible septic complications [3,4].

The widespread and unrestricted use of antibacterial medications worldwide has led to the formation of antibiotic-resistant strains of many pathogens by microorganisms and the pronounced adverse side effects of antibiotics by the macroorganism [5]. One of the most common side effects of antibacterial therapy is antibiotic-associated diarrhea, which oc-

curs on the background of antibiotics or within 8 weeks after the treatment [10].

The phenomena that occur when using antibacterial drugs - one of the main problems of the safety of the antimicrobial therapy. Although most undesirable effects have a mild course and disappear shortly after a dose reduction or discontinuation of the drug, some of them can lead to serious and even fatal consequences. The main risks associated with antibacterial therapy are well known and include the development of hypersensitivity reactions, disturbance of the normal microflora of biological niches of the macroorganism, systemic toxic effects of drugs. Assignment of broad spectrum antibacterial drugs for every 5th patient is accompanied by the development of undesirable side effects in the form of diarrhea [10]. Therefore, currently antibiotics are considered suitable for use in chronic bowel disorders only for the pharmacotherapy of secondary bacterial complications or peritonitis.

Based on all of the above, the current trend of modern science is the search and creation of new medicines on the basis of natural domestic raw materials. *Common Sage* (CS) is the kind of medicinal plant that can be used as a raw material for the creation of effective preparations for the complex treatment of intestinal diseases - both acute infectious diarrhea and chronic inflammatory processes [6]. It is known about anti-inflammatory and antimicrobial properties of this plant [11]. In previous studies, we established the antimicrobial effect of the CS in vitro [9]. Therefore, studies of the antimicrobial effect of the CS in vivo on a model of infectious colitis in laboratory animals may be promising.

Aim - to investigate the effectiveness of the use of the CS extracts for the treatment of dysbiotic disorders that occurred with experimental infectious colitis in rats.

Material and methods. As an experimental animals were taken outbred clinically healthy white rats weighing 200.0-250.0 grams, which were previously kept in the quarantine. All animals were kept under the same conditions (temperature, humidity, lighting, diet). Induction of dysbacteriosis, infection, treatment and removal of rats from the experiment was carried out in accordance with the provisions of the Decree of the First National Congress on Bioethics "General ethical principles of experiments on animals" (2001), the Council of Europe conven-

tion on the protection of vertebrate animals used in experiments and other scientific research purposes of 18.03.1986, EU Directive № 609 of 24.11.1986, the provisions of the Law of Ukraine № 3447-IV “On the protection of animals from cruelty”.

In order to prove the evidence of experimentally created infectious colitis, animals were tested for compliance with the intestinal microbiota of rat normo-flora on the eve of the animal experiment [1]. Intact animals that were not exposed to the infection were selected as controls.

To create experimental dysbiosis, animals were immunosuppressed by intramuscular injection of cyclophosphamide for 7 days: the daily dose was 0.6 mg/kg. Exogenous microbial loading was carried out by introducing into the stomach using a special curved metal cannula 1 ml of a suspension of microorganisms *Staphylococcus aureus* (10^9 CFU/ml), *Candida albicans* (10^{10} CFU/ml) and *Clostridium perfringens* (10^8 CFU/ml) for 3 days [2].

Suspensions with the required number of microorganisms were prepared using an electronic device Densi-La-Meter (manufactured by PLIVA-Lachema, Czech Republic; wavelength 540 nm) according to the instrument instruction and information sheet on innovations in the healthcare system № 163-2006 «Standardization of preparation of microbial suspensions”, Kyiv.

Animal treatment was started at day 11 and performed for 5 days, all drugs were administered per os. The rats were divided into groups of 6 individuals: group № 1 received 50% of CS extract at a dose of 50 mg/kg, group № 2 received a complex of phenolic compounds of CS with L-lysine at 50 mg/kg, group № 3 - rifaximin 10 mg/kg, group № 4 - received placebo (sterile water). Control group № 5 - intact animals.

CS extracts were obtained at the Department of Pharmacognosy of the National University of Pharmacy under the direction of D. Pharm. sciences, prof. O.M.Koshovyi. Microbiological examination of the feces was performed on day 11 from infection of the animals (before the treatment) and on

day 15 of the experiment (after five days of the treatment) in the laboratory of biochemistry and biotechnology of the “Institute of Microbiology and Immunology of I.I. Mechnikov NAMS of Ukraine”.

The isolation of pathogens from the feces was carried out by conventional methods of bacteriological examination of dysbiosis [7]. Identification of the extracted cultures of microorganisms was carried out by morphological, tinctorial, cultural, biochemical properties by conventional methods in accordance with the determinant of bacteria Bergie [8]. The obtained results allow us to characterize the quantitative and qualitative composition of the tested samples.

All results were summarized in the table and mathematically analyzed using non-parametric Mann-Whitney criteria.

Results and discussion. Examination of infected animals on the 11th day of the experiment revealed signs of intestinal dysbiosis in all rats. Representatives of normal intestinal microflora - *Escherichia coli* (*E. coli*), *bifidobacteria* and *lactobacilli* decreased significantly. The total number of *E. coli*, in comparison with normal number and control group № 5 (intact animals), decreased in 100% of cases ($p_u = 0.05$) by 2-3 ranks. The number of *bifidobacteria* decreased in 100% of animals and *lactobacilli* in 66.7% ($p_u = 0.02$). The microorganisms used to create the experimental colitis were found to be increased in 100% of the tested animals (Table 1).

The numbers of *S. aureus* increased in 100% of cases. The number of yeast *C.albicans* in 66.7% of cases exceeded normal values, and in one third of cases (33.3%) corresponded to normal microflora ($p_u = 0.05$). *Clostridia* were isolated from all experimental rats.

Rats of control group № 5 (intact animals) had normal intestinal microbiota throughout the experiment (Tables 1,2).

These results indicate the development of dysbiotic phenomena associated with the development of infectious colitis in rats.

Table 1. The results of microbiological study of the samples of feces of experimental animals on the 11th day of the experiment

Animal amount	Animal group	The total number of <i>Escherichia coli</i> , CFU/g	<i>S. aureus</i> , CFU/g	<i>Bifidobacteria</i> , CFU/g	<i>Lactobacilli</i> , CFU/g	<i>Candida</i> , CFU/g	<i>Clostridia</i>
	Normal indicators of microbiota	10^4-10^7	10^3-10^5	10^6-10^9	10^6-10^8	0-10^3	-
6	Intact animals	$1 * 10^5$ - $1 * 10^6$	$1 * 10^2$ - $1 * 10^3$	$1 * 10^8$ - $1 * 10^9$	$1 * 10^6$ - $1 * 10^7$	$1 * 10^2$ - $1 * 10^3$	-
5	Infected animals	$1 * 10^3$	$1 * 10^7$	$1 * 10^5$	$<1 * 10^5$	$1 * 10^4$	+
2		$1 * 10^2$	$1 * 10^7$	$1 * 10^4$	$1 * 10^7$	$1 * 10^2$	+
5		$1 * 10^3$	$1 * 10^7$	$1 * 10^4$	$<1 * 10^5$	$1 * 10^4$	+
2		$1 * 10^3$	$1 * 10^6$	$1 * 10^5$	$1 * 10^6$	$1 * 10^4$	+
5		$1 * 10^3$	$1 * 10^7$	$<1 * 10^5$	$<1 * 10^5$	$1 * 10^3$	+
1		$1 * 10^3$	$1 * 10^6$	$1 * 10^5$	$<1 * 10^4$	$1 * 10^3$	+
4		$1 * 10^2$	$1 * 10^6$	$1 * 10^4$	$1 * 10^6$	$1 * 10^4$	+

Table 2. The results of microbiological study of the samples of feces of experimental animals in groups for the 15th day of the experiment

Animal group	The substance used and dose, mg / kg	The total number of <i>Escherichia coli</i> , CFU/g	<i>S. aureus</i> , CFU/g	Bifidobacteria, CFU/g	Lactobacilli, CFU/g	Candida, CFU/g	Clostridia
	Normal indicators of microbiota	10 ⁴ -10 ⁷	10 ³ -10 ⁵	10 ⁶ -10 ⁹	10 ⁶ -10 ⁸	0-10 ³	-
1	50 % CS extract Dose 50 mg/kg	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁸	1 * 10 ⁶	1 * 10 ²	-
		1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁶	1 * 10 ²	-
		1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁷	1 * 10 ²	+
		1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁶	1 * 10 ²	-
		1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁶	1 * 10 ³	+
		1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁶	1 * 10 ⁷	1 * 10 ³	-
2	Complex of phenolic compounds of CS with L-lysine Dose 50 mg/kg	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁶	1 * 10 ³	+
		1 * 10 ⁶	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁶	1 * 10 ²	-
		1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁸	1 * 10 ⁶	1 * 10 ³	-
		1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁸	1 * 10 ⁷	1 * 10 ³	-
		1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁶	1 * 10 ²	-
		1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁶	1 * 10 ⁸	1 * 10 ⁶	1 * 10 ³	+
3	Rifaximine 10 mg/kg	1 * 10 ⁵	1 * 10 ³	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁴	-
		1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁵	1 * 10 ³	-
		1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ³	-
		1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	-
		1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	-
		1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	-
4	Sterile water	1 * 10 ³	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁵	<1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	+
		1 * 10 ²	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁴	<1 * 10 ⁵	1 * 10 ²	+
		1 * 10 ³	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁴	1 * 10 ⁶	1 * 10 ⁴	+
		1 * 10 ³	1 * 10 ⁶	1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁴	+
		1 * 10 ³	1 * 10 ⁷	1 * 10 ⁵	<1 * 10 ⁵	1 * 10 ²	+
		1 * 10 ²	1 * 10 ⁶	1 * 10 ⁴	<1 * 10 ⁵	1 * 10 ⁴	+
5	Intact animals	1 * 10 ⁵ – 1 * 10 ⁶	1 * 10 ² – 1 * 10 ³	1 * 10 ⁸ – 1 * 10 ⁹	1 * 10 ⁶ – 1 * 10 ⁷	1 * 10 ² – 1 * 10 ³	-

On the 15th day of the experiment, after 5 days of administration of 50% CS extract in a dose of 50 mg / kg in group № 1, the total number of *E. coli* ($p_u = 0.05$) increased in 100% of cases - in 50% of animals up to $1 * 10^4$ CFU/g, in 50% of animals up to $1 * 10^5$ CFU/g. After the introduction of a complex of phenolic compounds of CS with L-lysine for 5 days at a dose of 50 mg/kg in group № 2, the total number of *E. coli* also returned to normal in 100% of cases ($p_u = 0.05$), but differed from group № 1 in distribution - in 66% of animals up to $1 * 10^4$ CFU/g, in 16.7% of animals up to $1 * 10^5$ CFU/g, in 16.7% of animals up to $1 * 10^6$ CFU/g (Table 2).

The number of *S. aureus* in group № 1 decreased to normal in 100% of cases (up to 10^4 CFU/g - 16.7%, to 10^5 CFU/g - 83.3%). In group 2 in 83.3% of animals the number of *S. aureus* decreased to normal (up to 10^4 CFU/g - 16.7%, to 10^5 CFU/g - 66.7%), and in 16.7% of cases did not differ from the survey results on the 11th day of the experiment (rank of 10^6 CFU/g) ($p_u = 0.02$). The number of *C. albicans* yeast fungi in both experimental groups (№ 1, 2) of animals decreased to normal in 100% of cases ($p_u = 0.02$), and *Clostridia* were detected in 34% of cases in each group ($p_u = 0.02$).

Also in groups № 1, 2 in 100% of cases the representatives of normoflora - *bifidobacteria* ($p_u = 0.05$) and *lactobacilli* ($p_u = 0.02$) were restored by 1-2 ranks. When using 50% CS extract level of *bifidobacteria* reached $1 * 10^6$ CFU/g in 16.7% of animals, $1 * 10^7$ CFU/g in 66% of animals and $1 * 10^8$ CFU/g in 16.7% of animals at that time as with the complex of phenolic compounds with L-lysine, the number of *bifidobacteria* increased to $1 * 10^8$ CFU/g in 50% of animals and $1 * 10^7$ CFU/g in 50% of animals. The number of *lactobacilli* in group № 1 reached $1 * 10^6$ CFU/g in 66%, and $1 * 10^7$ CFU/g in 34% of the rats, while in group № 2 the number of *lactobacilli* up to $1 * 10^6$ CFU/g was observed in 83.6% and $1 * 10^7$ CFU/g in 16.7% of rats (Table 2).

Therefore, the complex of phenolic compounds of CS with the addition of L-lysine had a slightly more positive effect on the ratio of normal indigenous microflora in dysbiotic disorders of experimental colitis in rats than 50% CS extract.

For the treatment of the experimental colitis in animals of experimental group № 3, rifaximin was selected. Rifaximin is a broad-spectrum antibiotic that is a semi-synthetic derivative of rifamycin SV. Like other rifamycin, it irreversibly binds the β -subunits of DNA-dependent bacterial RNA polymerase and thus inhibits the synthesis of bacterial RNA and proteins. This irreversible binding to the enzyme causes the bactericidal action of rifaximin against susceptible bacteria. Rifaximin exhibits antimicrobial action against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria that cause intestinal infections, including diarrhea of travelers. The wide range of antibacterial action of rifaximin causes a decrease in the intestine of pathogenic bacteria that cause some diseases or are involved in their pathogenesis.

After treatment with rifaximin 10 mg/kg for the 15th day of the experiment, a significant decrease in *S. aureus* was observed (up to 10^3 CFU/g - 16.7%, up to 10^4 CFU/g - 83.3%) and the absence of *C. perfringens* in 100% of cases ($p_u = 0.02$). The number of *C. albicans* remained at $1 * 10^4$ CFU/g in 83.3% of cases. There was no restoration of normal intestinal microflora, and the number of *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* and *E. coli* remained at the same level as in the survey at 11 day ($p_u = 0.02$). Such a result can be explained by the antimicrobial action of the antibiotic on many representatives of the bacterial gut microbiota, including indigenous normoflora, and the ineffectiveness of its application to fungal infections.

The rats of control group № 4 treated with placebo experienced bowel dysbiosis throughout the experiment, both at day 11 and at day 15 (Tables 1, 2) in the intact animals of control group № 5 indicators of intestinal microbiota corresponded to normal values at examination on day 15, as well as on 11 (Table 1, 2).

Conclusions. The study found that the use of antibiotics for the treatment of experimental infectious colitis in rats reduces the number of bacterial infectious agents, but does not affect the fungal. In addition, it keeps the amount of normal intestinal microflora at a reduced level, which makes it impossible to repair dysbiotic disorders in full volume.

The use of sage extracts of the drug show in the experiment antagonistic effect, compared with the antibiotic, on all microorganisms that were used to create colitis in animals, but did not inhibit the representatives of normal gut microbiota.

Thus, in the experiment in vivo revealed some efficacy of CS extracts to correct the dysbiotic abnormalities that occurred with experimental infectious colitis in rats. It is of interest of further study of the use of CS extracts for the complex treatment of colitis.

REFERENCES

1. A.V. Putnikov, Yu. V. Golota, T.M. Sergiychuk. Quantitative and functional indicators of intestinal normobiota of rats. / A.V. Putnikov, Yu.V. Golota, T.M. Serhiychuk. // Microbiology and biotechnology, 2 - 2015. - p. 89-100.
2. Yu.V. Verkhovodova, I.V. Kireev (and others) Utility Model Patent "Method for colitis modeling with dysbiotic disorders" / Application № u 201907465, date of submission 07/04/2019.
3. N. Kupko. Infectious diarrhea: how to diagnose and treat according to the evidence-based data? / Natalia Kupko // Rational Pharmacotherapy, № 1 (46), 2018 - p. 63-74.
4. O.I. Nikolska. Improvement of methodological approaches for assessment of intestinal microbiocenosis and its correction. - Manuscript. Thesis for a candidate of medical sciences degree in specialty 03.00.07 - Microbiology. - State Institution «Institute of Microbiology and Immunology named after I.I. Mechnikov Of the National academy of medical sciences of Ukraine», Kharkiv, 1999.
5. O.A. Shakun, T.I. Antusheva. The problem of antibiotic resistance in Ukraine and prospects for its overcoming / O.A. Shakun, T.I. Antusheva // Pharmacy of the 21st Century: Trends and Prospects: Materials of the VIII National Congress of Pharmacists of Ukraine (Kharkiv, September 13-16, 2016), Volume 2. - Kh.: NUPH, 2016. - Science Series». - P. 128.
6. Ahmad Ghorbania, Mahdi Esmailizadeh. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. / Ahmad Ghorbania, Mahdi Esmailizadeh. // J Tradit Complement Med. 2017; 7(4): 433-440.
7. Basic laboratory procedures in clinical bacteriology. / J. Vandepitte [et al.] - World health organization, Geneva, 1994.
8. Bergeys Manual of Systematic Bacteriology. Volum Two The Proteobacteria (PartC) Editor in chief: G. Garrity (Eds) D. J. Brenner, N. R. Krieg, J. T. Staley - 2005. - XXVIII. - 1388 p.
9. In vitro antimicrobial study of new modifications of salvia officinalis extracts / Verkhovodova Y.V., Kireyev I.V., Koshovyi O.M., Osolodchenko T.P. // Annals of Mechnikov Institute, N 1, 2019. - P.31-35 - www.imiamn.org.ua /journal.htm
10. Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B., et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. // J Antimicrob Chemother. 2001 Jan; 47(1):43-50.
11. Zuo-FuWeia, Ren-NaZhaoa [et al.] Dual-cooled solvent-free microwave extraction of *Salvia officinalis* essential oil and eval-

uation of its antimicrobial activity. Industrial Crops and Products 2018; №120: 71-76.

SUMMARY

THE EFFECT OF COMMON SAGE EXTRACTS ON THE INTESTINAL MICROBIOTA IN EXPERIMENTAL INFECTIOUS COLITIS

¹Verkhovodova Yu., ¹Kireyev I., ²Koshovyi O., ¹Myha M., ³Osolodchenko T.

National University of Pharmacy, ¹Department of Pharmacotherapy; ²Department of Pharmacognosy, Kharkiv; ³State Institution «I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National academy of medical sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Nowadays, the etiological treatment of infectious diarrhea in both acute intestinal disorders and in chronic inflammatory bowel diseases is based on the use of antibiotics. Given the global formation of antibiotic-resistant strains of many pathogens, their rapid spread and the pronounced negative side effects of antibiotics on the macro-organism, the current trend is the search and creation of new drugs based on natural raw materials. *Common Sage* (CS) which antimicrobial effect is known, can be used to create drugs for the complex treatment of intestinal diseases.

The aim of this study was to investigate the effectiveness of the use of CS extracts for the treatment of dysbiotic disorders that occurred in experimental infectious colitis in rats. To create experimental dysbiosis, animals were administered a suspension of microorganisms *S. aureus*, *C. perfringens*, *C. albicans*.

The effect of 50% CS extract, complex of CS phenolic compounds with L-lysine was compared with the action of the antibiotic rifaximin and placebo on different groups of animals. The study found that the use of CS extracts of the drug show in the experiment in vivo antagonistic effect, in the comparison with the antibiotic, on microorganisms, but did not inhibit the representatives of normal gut microbiota. Thus, certain efficacy of CS for the correction of dysbiotic disorders has been revealed, which may be promising for further study of the use of CS extracts in the complex treatment of colitis.

Key words: *Common Sage*, *salvia officinalis*, sage extracts, dysbiotic abnormalities, infectious colitis, microbiota, phenolic compounds

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТОВ ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФЕКЦИОННОМ КОЛИТЕ

¹Верховодова Ю.В., ¹Киреев И.В., ²Кошевой О.М., ¹Мыга М.М., ³Осолодченко Т.П.

Национальный фармацевтический университет, ¹кафедра фармакотерапии; ²кафедра фармакогнозии; ³Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии наук Украины», Харьков, Украина

Этиологическое лечение инфекционной диареи как при острых кишечных расстройствах, так и при хронических

воспалительных заболеваниях кишечника основано на использовании антибиотиков. Учитывая глобальное формирование антибиотикоустойчивых штаммов многих возбудителей, стремительное их распространение и выраженные негативные побочные эффекты антибиотиков на макроорганизм, актуальным направлением является поиск и создание новых лекарственных средств на основе природного сырья. Шалфей лекарственный (ШЛ), обладающий антимикробными и противовоспалительными свойствами, может быть использован для комплексного лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Целью исследования явилось определение эффективности применения экстрактов шалфея лекарственного для лечения дисбиотических нарушений, которые возникают при экспериментальном инфекционном колите. Для создания экспериментального дисбиоза животным вводили суспензию микроорганизмов *S. aureus*, *C. perfringens*, *C. albicans*.

Исследован эффект 50% экстракта шалфея, комплекса фенольных соединений шалфея лекарственного с L-лизином в сравнении с действием антибиотика рифаксимины и плацебо на разных группах животных. В результате исследований установлено, что экстракты шалфея в эксперименте *in vivo* проявляли незначительный антимикробный эффект по сравнению с антибиотиком, но при этом не угнетали представителей нормальной микрофлоры кишечника. На основании результатов исследования авторы рекомендуют использование экстрактов шалфея в комплексном лечении колитов.

რეზიუმე

საერთო შენახვის ექსტრაქტების გავლენა შინაგანი მიკრობიოტას შესახებ ექსპერიმენტული არაინფექციური კოლექტივების რატებში

1.ი.ვერხოვოვოვა, 1.ი.კირეევი, 2.ო.კოშოვი, 3.მ.მიგა, 3.ტ.ოსოლოდჩენკო

ფარმაცის ეროვნული უნივერსიტეტი, 1.ფარმაკოთერაპიის დეპარტამენტი; 2.ფარმაკოგნოზის დეპარტამენტი; 3.სახელმწიფო ინსტიტუტი "იმენიკოვის სახ. უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემიის მიკრობიოლოგიისა და იმუნოლოგიის ინსტიტუტი", ხარკოვი, უკრაინა

დღესდღეობით ინფექციური დიარეის ეტიოლოგიური მექანიზმობა, როგორც მწვავე ნაწლავის დარღვევებში, ასევე ქრონიკული ანთებითი ნაწლავის დაავადებების დროს ემყარება ანტიბიოტიკების გამოყენებას. მრავალი პათოგენის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკების საწინააღმდეგო შტამების გლობალური ფორმირების, მათი სწრაფი გავრცელებისა და ანტიბიოტიკების გამოსატყუარი ნეგატიური გვერდითი ეფექტების გათვალისწინებით, კვლევის აქტუალურ მიმართულებას წარმოადგენს ასალი წამლების ძებნა და შექმნა ბუნებრივი ნედლეულის საფუძველზე. ცნობილი Sage (CS) შალფეი, რომლის ანტიმიკრობული მოქმედება ცნობილია, შეიძლება გამოყენებული იყოს წამლების დაავადებების სამკურნალო კომპლექსში.

კვლევის მიზანი წარმოადგენს ვირუსებში შალფეის ექსტრაქტების მოხმარების ეფექტურობის გამოკვლევა დისბიოტიკური დარღვევების სამკურნალოდ, რაც

მოხდა ექსპერიმენტულ ინფექციურ კოლიტში ვირთაგვებში. ექსპერიმენტული დისბიოზის შესაქმნელად ცხოველებს დაენიშნათ მიკროორგანიზმების შენერება *S. aureus*, *C. perfringens*, *C. albicans*.

50% შალფის ექსტრაქტის, მისი ფენოლური ნაერთების კომპლექსით L-ლიზინთან დაკავშირებული ეფექტი შეადარა ანტიბიოტიკი რიფაქსინისა და პლაცებო მოქმედებას ცხოველთა სხვადასხვა ჯგუფებზე. კვლევამ დაადგინა, რომ წამლის CS ექსტრაქტების გამო-

ყენება ექსპერიმენტში *vivo* ანტაგონისტური ეფექტის გამოყენებით, ანტიბიოტიკთან შედარებით, მიკროორგანიზმებზე შედარებით, მაგრამ არ შეუშალა ნორმალური ნაწლავის მიკრობიოტების წარმომადგენლებს. ამრიგად, გამოვლენილია CS-ის გარკვეული ეფექტურობა დისბიოტიკური დარღვევების გამოსწორების მიზნით, რაც შეიძლება დაპირებული იყოს კოლიტის კომპლექსურ მკურნალობაში CS ექსტრაქტების გამოყენების შემდგომი შესწავლისთვის.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТИ ПОСЛЕ ЗАПОЛНЕНИЯ ДЕФЕКТА ГРАНУЛАМИ КЕРАМИЧЕСКОГО БИОМАТЕРИАЛА БИОМИН ТГГ-2

¹Шимон В.М., ²Дедух Н.В., ¹Меклеш Ю.Ю., ¹Шимон М.В., ³Ульянич Н.В.

¹Ужгородский медицинский университет; ²Государственное учреждение «Институт геронтологии Национальной академии медицинских наук Украины», Киев; ³Институт проблем материаловедения им. И.Н. Францевича Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Биоматериалы заняли прочное место в ортопедии и травматологии [11, 12]. Доказана клиническая эффективность ортопедических имплантатов из металлов, полимеров и гидридов, а также разновидностей керамических биоматериалов [8, 24, 28, 31, 34]. Среди последних различают керамики с высокими прочностными свойствами (иттриево-циркониевые и алюминидные), условно их рассматривают как биоинертные. Одними из первых, кто внедрил алюмооксидные керамические биоматериалы в практическую ортопедию и травматологию, были специалисты Тбилисского медицинского института [2, 3]. Под руководством О.Н. Гудушаури экспериментально и клинически была доказана их безвредность, отсутствие токсичности продуктов износа и способность к интеграции с костной тканью. В продолжение исследований в Харьковском институте ортопедии и травматологии были разработаны показания к ее применению в патологии позвоночника [1, 6, 22]. В настоящее время алюмооксидная керамика также находится в поле зрения исследователей и используется в области ортопедии в качестве имплантатов и покрытия [18, 20, 31, 34, 39].

Современные потребности ортопедии и травматологии, при ожидаемом росте использования имплантационных конструкций и покрытий на металлы, представляют повышенные требования к разработкам новых биоматериалов или созданию гибридных материалов на основе существующих. В связи с расширением рынка биоматериалов в фокусе специалистов находятся биоактивные керамические материалы, способные с различной скоростью деградировать в дефектах кости с замещением костной тканью [23, 30]. В течение последних десятилетий широкое применение в ортопедии и травматологии нашли керамики на основе фосфатов кальция, благодаря их биосовместимости, остеиндуктивности, биоактивности и механической прочности [11, 19, 28, 32, 33]. Их используют в виде блоков, гранул различного размера и инъекционных форм.

Преимуществом керамических биоматериалов является их иммунологическая инертность, отсутствие токсичности,

канцерогенности и тератогенности [25]. Их рассматривают как заместителей костной ткани, так как в различных сочетаниях они обладают высоким сродством с костью, способны к растворению в биологических жидкостях, резорбируются клетками с последующим замещением костной тканью.

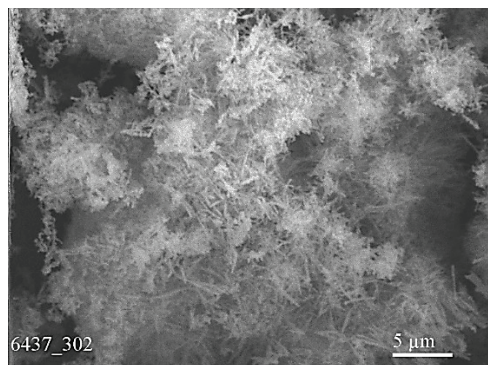
Высокая биосовместимость керамики на основе фосфатов кальция обусловлена содержанием в своем составе элементов, из которых состоит минеральный компонент костной ткани, а ее биоактивность определяется количеством выделившихся в физиологическую среду ионов кальция и фосфатов. Многочисленные исследования резорбции биоактивной керамики на основе биосовместимых фаз фосфатов кальция – гидроксипатита и β-трикальцийфосфата в жидкостях, имитирующих физиологическую среду, показали, что растворимость двухфазной керамики выше, чем у однофазной [5]. Этот процесс зависит от многих факторов: соотношения фаз, морфологии, пористости, степени кристалличности. Кроме того, весьма значимым является не только активность материала, но и его способность к синхронной деградации с замещением костной ткани в области имплантации [15]. В зависимости от технологии получения, состава биоматериала и структурной организации поверхности керамические биоматериалы различаются особенно перестройки в костной ткани и влиянием на регенерацию [7, 26].

Каждый новый созданный биоматериал требует детального исследования перестройки и регенерации кости в условиях имплантации. Изучение новых керамических биоматериалов с целью определения биосовместимости и улучшения регенерации кости продолжается, однако перед введением их в практическую медицину необходимы углубленные экспериментальные исследования на животных с последующей клинической апробацией [31, 35].

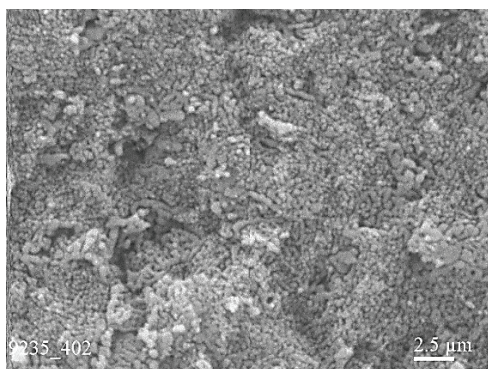
Цель исследования - изучить особенности регенерации кости в условиях заполнения метадиафизарных дефектов гранулами двухфазного фосфата кальция с β-трикальцийфосфатом игольчатой структуры.

Материал и методы. *Характеристика синтетического керамического биоматериала Биомин ТГ2-2.* Материал получен смешиванием свежесозданного нестехиометрического гидроксиапатита и обожженного в условиях 900°C β-трикальцийфосфата игольчатой структуры (рис. 1) в соотношении 2:1 соответственно, с последующими сушкой смеси, обжигом и измельчением. Нестехиометрический гидроксиапатит получен химическим осаждением при смешивании раствора солей кальция азотнокислого гидрата $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и аммония фосфорнокислого двузамещенного $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Методом химического осаждения из раствора тех же солей, но в другой пропорции получен β-трикальцийфосфат игольчатой структуры с последующим обжигом при 900°C.

Метод позволяет спечь между собой игольчатые быстрорастворимые кристаллы β-трикальцийфосфата за счет активных наночастиц нестехиометрического гидроксиапатита, а также при обжиге нестехиометрического гидроксиапатита дополнительно получить еще две фазы фосфата кальция: гидроксиапатита и β-трикальцийфосфата, однако другой морфологии: с наноразмерными порами и с разной растворимостью, что связано с многофазностью керамического материала.



А



Б

Рис. 1. А-микроструктура порошка β-трикальцийфосфата игольчатой структуры, полученная методом растровой электронной микроскопии; Б - микроструктура биоматериала Биомин ТГ2-2, полученная методом растровой электронной микроскопии

Состав материала контролировали методом рентгенофазового анализа (РФА) с использованием рентгеновского дифрактометра Ultima IV (Rigaku, Япония) при длине волны $\lambda \text{ CuK}\alpha=0,154187 \text{ нм}$. По результатам РФА фаза гидроксиапатита составила 52,77%, а фаза β-трикальцийфосфата – 47,23%, в то время, как нестехиометрический гидроксиа-

патит, используемый в композиции и обожженный без добавки игольчатого β-трикальцийфосфата, до температуры обжига смеси показал состав фаз: гидроксиапатит - 68,92% и соответственно β-трикальцийфосфат – 31,08%.

Растворимость биокерамики определяли по концентрации ионов кальция, выделившихся в уксусно-ацетатный буферный раствор $\text{pH} = 5,0$. Соотношение керамического биоматериала к буферному раствору составило 1/100 при 37°C. По результатам измерений спустя 24 часа в растворе с композиционным материалом концентрация ионов кальция составила 3,8-3,99 мг/л, а для нестехиометрического гидроксиапатита после обжига – 1,8 -2,4 мг/л.

По поглощению раствора метиленового синего определяли адсорбционную активность гранул композиционного материала, которая составила 118-120 мг/г, что оказалось выше сорбционной активности биологического апатита, полученного из золя кости, а также синтетического гидроксиапатита после обжига в условиях низкой температуры с высокой удельной поверхностью (106-108 мг/г) [38]. Учитывая полученные результаты физико-химических свойств композиционного многофазного материала, а также данные исследования его поверхности методом растровой электронной микроскопии, прогнозировали, что материал будет сохранять объем в области дефекта кости. При создании материала руководствовались тем, что в кости могут присутствовать дефекты разного размера и конфигурации и использование биоматериалов в виде крупных гранул или блоков не всегда эффективно, поэтому были изготовлены мелкие гранулы. Они плотно заполнили дефекты и вокруг них костеобразование повышалось [14].

Исследование проведено на 24 белых лабораторных крысах-самцах (возраст 6 мес., средний вес $280 \pm 29 \text{ г}$). Животным в операционной экспериментально-биологической клинике Государственного учреждения «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко Национальной академии медицинских наук Украины» стоматологическим бором воспроизводили метафизарный дефект (3 мм) в дистальном отделе бедренной кости с последующим его заполнением гранулами биоматериала.

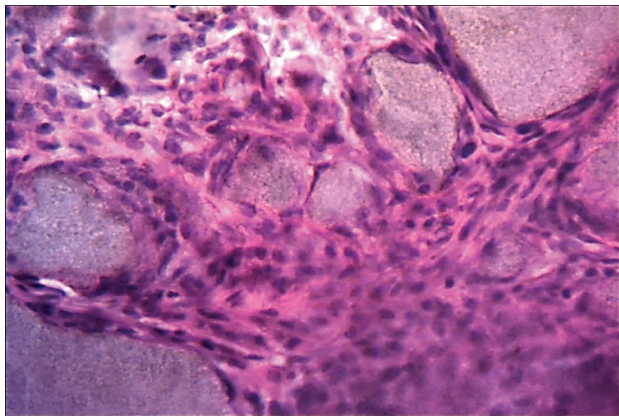
Операции животным проводили под общим внутримышечным обезболиванием (кетамин 50 мг/кг живой массы) в условиях асептики и антисептики, соблюдая требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей и Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» [4,16], а также с учетом требований протокола, утвержденного Комитетом по биоэтике ГУ «ИПХС им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины» (протокол №161 от 23.01.2017 г.). Крыс выводили из эксперимента на 7, 14, 28 и 56 сутки путем передозировки наркотического препарата.

Для гистологического исследования использовали дистальную часть бедренной кости крыс с имплантированным биоматериалом, используя стандартную гистологическую технику обработки материала: после фиксации материала в 10% нейтральном формалине, проводили декальцинацию в растворе 5% азотной кислоты, промывали, обезжировали в спиртах возрастающей крепости, смеси Никифорова и заключали в целлоидин. Уплотняли в густом целлоидине парами хлороформа. На микротоме «Reichert» (Reichert, Австрия) изготавливали срезы толщиной 8-10 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизон.

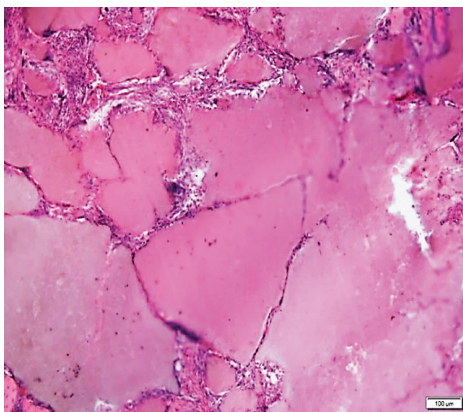
Исследование препаратов проводили под микроскопом Micros (Austria) с выводом изображения на монитор камерой DCM 800 (Sigeta, Украина). Определяли относительную площадь (%) костной и фиброретикулярной тканей, гранул керамического биоматериала в области дефекта с использованием морфометрической программы камеры DCM 800. На каждый срок исследования забирали 6 препаратов, из которых изготавливали по 3 среза.

Статистический анализ цифровых показателей проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверность отличий параметрических величин с нормальным распределением оценивали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На седьмые сутки керамический биоматериал находился в области экспериментально выполненного метафизарного дефекта в виде гранул разного размера и формы. В поверхностных отделах дефекта гранулы размещались неплотно, были окружены фиброретикулярной тканью, состоящей из фибробластов и единичных макрофагов (рис. 2 А). В глубоких отделах костного дефекта гранулы были плотно расположены, промежутки между ними были заполнены узкими тяжами фиброретикулярной ткани (рис. 2 Б).



А



Б

Рис. 2. А - гранулы керамического биоматериала окружены фиброретикулярной тканью; Б - фибробласты. Единичные макрофаги. 7-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином. А. X100; Б. X200

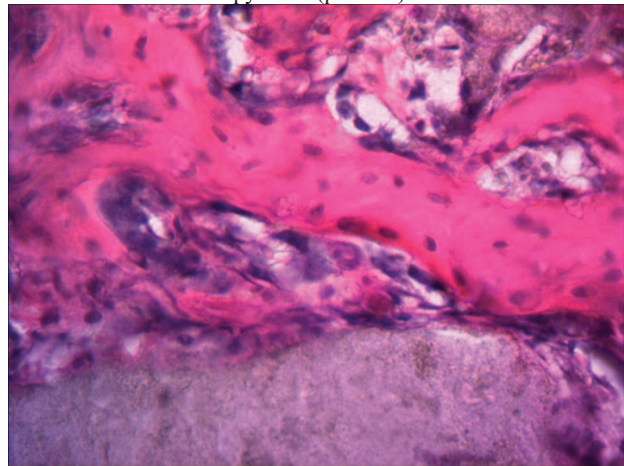
Клетки располагались непосредственно на поверхности гранул и в пространстве между ними среди тонких коллагеновых волокон. Макрофагально-фибробластическая реакция вокруг имплантатов способствовала плотному контакту с краевыми

отделами гранул. Капсул вокруг гранул не обнаружено, что является положительным прогностическим признаком.

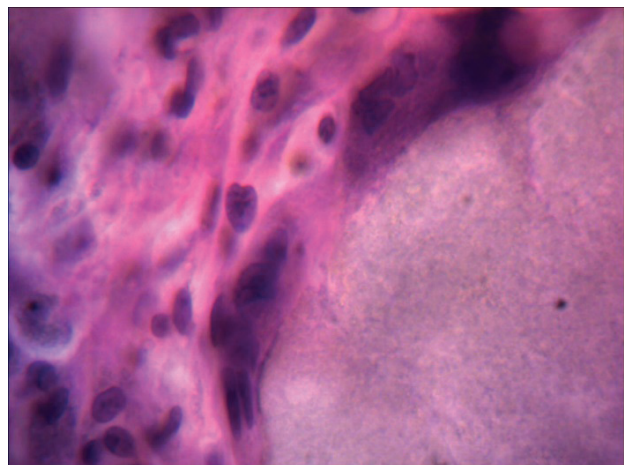
На поверхности гранул в составе фиброретикулярной ткани выявлены клетки остеобластического дифферона – с крупной базофильной цитоплазмой и ассиметрично расположенным ядром. Известно, что керамика на основе фосфатов кальция не обладает остеоиндуктивными качествами, однако проявляет высокое сродство к белкам и способна на своей поверхности сорбировать факторы роста из окружающей тканевой жидкости, которые, накапливаясь внутри пор, способствуют адгезии и дифференциации мезенхимальных стволовых клеток на поверхности биоматериала [17,41], что, по всей вероятности, является объяснением присутствия на керамических гранулах дифференцированных клеток.

На 14 сутки в участках костного дефекта между частями биоматериала также, как и на 7-е сутки, присутствует фиброретикулярная ткань, однако на этот срок зафиксировано формирование остеоида и участков новообразованной костной ткани (рис. 3. А,Б).

Фиброретикулярная ткань плотно связывает гранулы керамического биоматериала без признаков деструктивных изменений клеток вокруг них (рис. 3Б).



А



Б

Рис. 3. А - гранулы керамического биоматериала окружены костной тканью; Б - небольшие слои фиброретикулярной и костной ткани. Фибробласты между коллагеновыми волокнами. Скопление макрофагов и остеокластов на поверхности гранулы. 14 сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином. А X200; Б X1000

В составе фиброретикулярной ткани присутствуют фибробласты, которые расположены непосредственно на поверхности керамического биоматериала, а также макрофаги, поодиночке или в виде скоплений. Макрофаги имеют крупные размеры, плотную базофильно окрашенную цитоплазму с частицами керамического биоматериала, что указывает на их фагоцитарную активность и участие в резорбции керамического биоматериала. В последние годы расширились представления о роли макрофагов в регенерации кости. На ранних этапах регенерации, кроме функции фагоцитоза, за счет секреторной активности, функциональной особенностью макрофагов является их участие в дифференциации остеобластов из мезенхимальных клеток-предшественников, в эндохондральной оссификации и минерализации костей [21, 36, 40]. Таким образом, присутствие макрофагов на этом этапе регенерации кости и на последующих необходимо рассматривать не только с позиции клеток, фагоцитирующих продукты деградации гранул, но и как регуляторов регенерации кости. Безусловно, в резорбции гранул определенную роль играет и тканевая жидкость, окружающая гранулы.

На поверхности гранул располагались единичные многоядерные клетки, сформированные за счет слияния макрофагов/моноцитов - остеокласты, выполняющие функцию резорбции керамического материала. Проведено исследование [29], в котором впервые была доказана сходная активность остеокластов в процессе резорбции гранул керамики с резорбцией ими кортикальной и губчатой костей. По показателям метаболизма остеокластов, включая биосинтез тартрат-устойчивой кислой фосфатазы, экспрессии рецептора активатора ядерного фактора каппа Б (RANK), а также формирование лакун резорбции и их размеров, доказана аналогичность резорбционных механизмов кости и керамики.

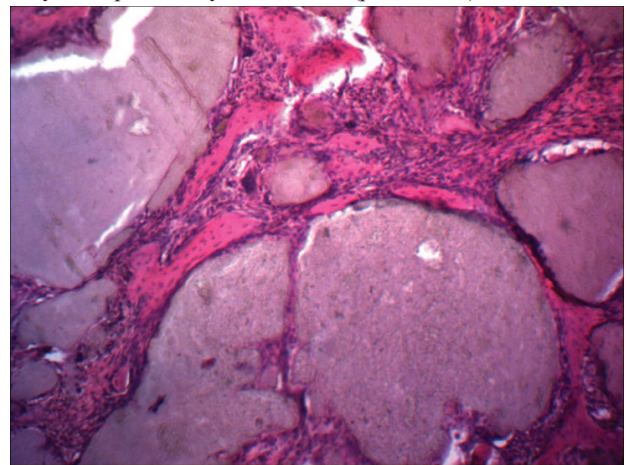
На гранулах биоматериала формировались костные трабекулы и в большом количестве присутствовали клетки остеобластического дифферона, среди которых выявлены зрелые формы остеобластов с объемной цитоплазмой и асимметрично расположенным ядром. Имеются данные, что остеобласты на поверхности керамического материала проявляют такую же активность, как и в костной ткани, продуцируя остеопротегерин и рецептор активатора ядерного фактора каппа Б лиганд (RANKL) [29]. Эти результаты подтверждают, что кальций-фосфатные керамики можно рассматривать как синтетические аналоги натуральной кости.

Плотность остеобластов была значительно выше на поверхности гранул, в краевых участках дефекта, прилежащих к материнским костным трабекулам. Здесь же повышена плотность очагов формирования новообразованной костной ткани. Это может быть связано с мезенхимальными стромальными клетками межтрабекулярных пространств, которые в присутствии керамического биоматериала (описано для гидроксиапатита), дифференцируются в остеобласты [27]; рассматривая регенерацию кости в условиях имплантированного инородного биоматериала, четко прослеживается характерная особенность остеointegrации «живого с неживым», присутствие контактного остеогенеза, т.е. формирование кости непосредственно на поверхности гранул, и дистанционного остеогенеза, формирование кости за счет клеток-прогениторов межтрабекулярных пространств материнских костных трабекул и вращание костной ткани в центральные области дефекта [28]. Эти два процесса могут быть рассмотрены в тесной взаимосвязи: костная ткань в краевых отделах дефекта и стромальные клетки костного мозга, формируя костную ткань в этой области, могут вы-

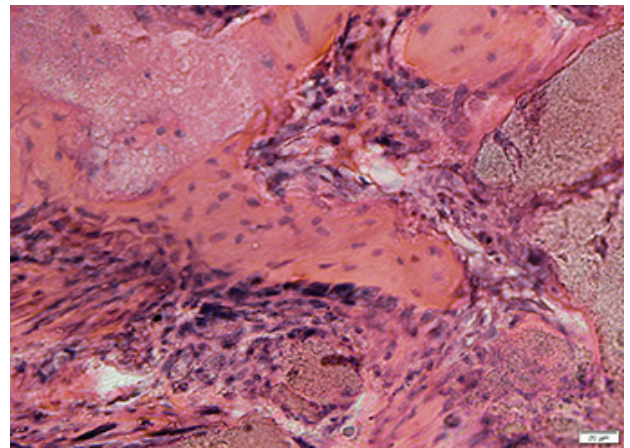
ступать также в качестве сигнала, индуцирующего контактный остеогенез [13].

Плотным расположением остеобластов по краевой поверхности характеризовались новообразованные костные трабекулы. Клетки были представлены как активными, так и неактивными формами, последние имели уплощенную форму. В матриксе новообразованных костных трабекул обнаружены преостециты, не окруженные лакунами, что свидетельствует о грубоволокнистом типе костной ткани. Единичные остециты выявлены лишь в центральных участках костных трабекул.

На 28 сутки площадь керамического биоматериала в дефекте кости была меньше в сравнении с предыдущим сроком исследования. Гранулы керамики имели различную форму и величину. Костная ткань, образовавшаяся между гранулами, была расположена не только в участках дефекта, прилежащих к кортексу, но и в более глубоких отделах дефекта – вокруг трабекул материнской губчатой кости (рис. 4. А, Б).



А



Б

Рис. 4. А - гранулы керамического биоматериала окружены узкими костными трабекулами грубоволокнистой структуры. Слои фиброретикулярной ткани. Б. Высокая плотность остеобластов по краевой поверхности костных трабекул. 28 сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином. А. X200; Б. X400

Сохранялись участки фиброретикулярной ткани с волокнистой стромой и высокой плотностью фибробластов и макрофагов. Клетки были расположены рядом с гранулами и костными трабекулами. Некоторые костные трабекулы по-

краевой поверхности были покрыты плотным слоем остеобластов (рис. 4Б). Гранулы керамического биоматериала, непосредственно контактировавшие с красным костным мозгом, были окружены тонкими костными трабекулами, или костный мозг располагался на их поверхности, что свидетельствует об их биосовместимости. Вокруг гранул керамического материала и на поверхности в различных участках дефекта присутствовали остеокласты.

В кортексе, непосредственно прилегающему к дефекту, сохранялись небольшие участки без клеток, однако обнаруживались наслоения новообразованной костной ткани. В отдалении от дефекта костная ткань кортекса сохраняла характерную организацию.

На 56 сутки в дефекте кости присутствовали фрагменты керамического биоматериала разного размера и формы. Особенностью биодеградации керамического биоматериала является их распад на мелкие частицы, однако учитывая, что биоактивная керамика имеет состав, близкий к составу минерального компонента костной ткани и, вследствие этого, высокую биосовместимость, признаков воспалительной реакции и очагов детрита не выявлено. Гранулы окружены костной тканью различной зрелости (рис. 5 А, Б). В краевых отделах дефекта, в участках прилежащих к материнской кости, они располагались среди зрелой костной ткани (рис. 5 Б), формирующейся на их поверхности и на расстоянии, а в центральных отделах присутствовали очаги грубоволокнистой костной ткани с высокой плотностью остеоцитов в матриксе костных трабекул (рис. 5 А).

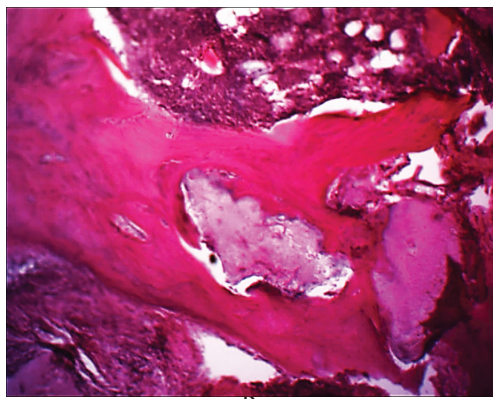
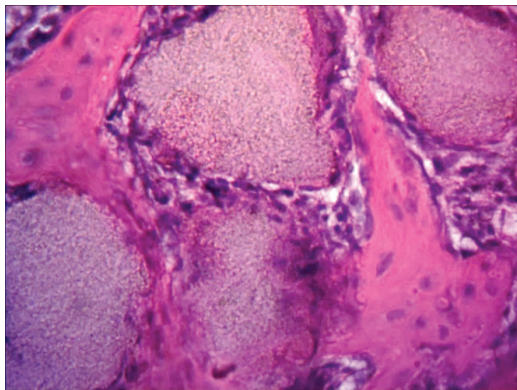


Рис. 5. А - гранулы керамического биоматериала. Фиброретикулярная и костная ткани. Б - гранулы керамического биоматериала окружены зрелой костной тканью. 56 сутки. Окрасивание гематоксилином и эозином. А. Х400; Б.Х 200
Между костными трабекулами и гранулами керамическо-

го материала сохранялись участки фиброретикулярной ткани. Признаков хронического воспалительного процесса не обнаружено. Резорбция гранул продолжалась, о чем свидетельствует наличие остеокластов и скоплений макрофагов на поверхности или вблизи гранул (рис. 6).

В оценке показателей пригодности имплантата для кости, наряду с остеокондуктивностью и биосовместимостью, значимым показателем является остеоинтеграция. Определение остеоинтеграции впервые сформулировано Р.І. Brånemark и нашло развитие в его работах и других авторов, которые рассматривают этот процесс с позиции структурно-функциональной и механической связи между живой костью и поверхностью несущего имплантата [7,9,10].

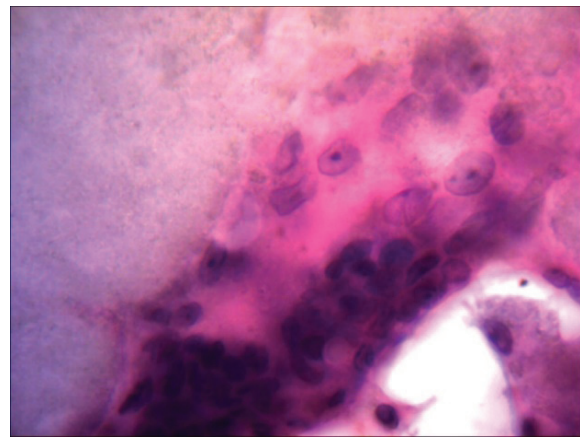


Рис. 6. Формирование многоядерных клеток из макрофагов на поверхности керамических гранул. 56 сутки. Окрасивание гематоксилином и эозином. Х1000

На современном этапе развития имплантологии в понятие остеоинтеграции включают биологические (возраст, пол, область имплантации, заболевания, влияющие на качество кости, особенности формирования кости и сохранность ее и костного мозга на этапах имплантации) и механические составляющие (особенности конструкции, поверхность, блок или гранулы, пористость, прочность) [27, 37]. Среди различных методов оценки остеоинтеграции гистологические исследования позволяют достоверно верифицировать состояние костной ткани вокруг имплантата, что дает основание рассматривать этот метод как «золотой стандарт» [8].

При гистологическом методе оценки регенерации кости в условиях имплантации биоматериала в форме гранул показателем остеоинтеграции может быть площадь костной ткани, сформировавшейся в области костного дефекта. Проведены морфометрические исследования площадей костной и фиброретикулярной тканей и гранул керамического биоматериала в метадиафизарных дефектах крыс (таблица).

Анализируя данные таблицы выявлено, что значительную часть дефекта на начальный и конечный сроки исследования занимали гранулы керамического биоматериала. Площадь гранул на 56 сутки исследования уменьшилась в 1,3 раза, площадь фиброретикулярной ткани – в 1,6 раза. Суммарно площадь костной и фиброретикулярной тканей на 56 сутки составила 38,2%. Площадь костной ткани в сравнении с фиброретикулярной тканью была увеличена в 2,4 раза.

Таблица. Морфометрическая оценка площади (%) костной и фиброретикулярной тканей, гранул керамического биоматериала в метадиафизарных дефектах крыс

Исследованные показатели	Площади (%) тканей и гранул керамики в области дефекта	
	7 сутки (n=18)	56 сутки (n=18)
Площадь гранул керамического биоматериала	81,61±2,34	63,8±2,31
Площадь костной ткани	Отсутствует	26,8±2,73
Площадь фиброретикулярной ткани	18,4±1,5	11,4±1,17
Достоверность		p<0,001, P1<0,01, P2<0,01

примечание: P – сравнение проведено между площадями костной и фиброретикулярной тканями на 56 сутки,
P1 – между площадями фиброретикулярной ткани на 7 и 56 сутки,
P2 – между площадью керамического биоматериала на 7 и 56 сутки

Таким образом, в метафизарных дефектах костей в условиях их заполнения гранулами керамического биоматериала Биомин ТГг-2, зафиксировано формирование костной и фиброретикулярной тканей, которые плотно окружали гранулы керамики разного размера и формы. В составе регенерата значительную часть занимал керамический биоматериал, который только частично перестраивался. Площадь костной ткани, окружавшей гранулы Биомин ТГг-2, преобладала над фиброретикулярной, что является хорошим прогностическим показателем укрепления области дефекта.

Выводы. Новый керамический биоматериал Биомин ТГг-2, состоящий из гидроксипатита и β-трикальцийфосфата игольчатой структуры, имеет биосовместимые и высокие остеокондуктивные качества, о чем свидетельствует расположение клеток на поверхности гранул на ранних сроках и формирование костной ткани непосредственно на гранулах и между ними в области дефекта. Биоматериал не вызывает хронической воспалительной реакции. На всех сроках исследования в дефекте присутствовали гранулы Биомин ТГг-2, различной формы и конфигурации. Регенерация кости в условиях керамического биоматериала в форме гранул протекала в соответствии с характерной направленностью репаративного остеогенеза, т.е. отмечалось последовательное формирование тканей с повышением зрелости костной ткани. Известно, что «критические» дефекты у крыс (3 мм и более) заполняются в основном фиброзной тканью с единичными костными трабекулами в краевых отделах дефекта, что приводит к низким прочностным характеристикам кости. В проведенном нами исследовании костная ткань формировалась непосредственно на поверхности гранул и в области дефекта и на конечном сроке (56 сутки) в 2,2 раза превышала площадь фиброретикулярной ткани. По присутствию гранул в участках дефекта, которые занимали более 60 % его площади, возможно заключить, что исследованный биоматериал имеет низкую активность резорбции, что позволяет его использовать для заполнения крупных дефектов кости. Учитывая положительные качества керамического материала Биомин ТГг-2, его биосовместимость и остеокондуктивность, отсутствие воспалительной реакции в участках имплантации, регенерацию в области дефекта, авторы рекомендуют этот биоматериал к использованию в ортопедии и травматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грунтовский Г.Х., Дедух Н.В., Малышкина С.В., Колесниченко В.А. Корундовая керамика – пластический материал для кости. Ортопедия, травматология и протезирование. 1998;3: 22-26.

- Гудушаури ОН, Микадзе ГС, Думбадзе ГГ. Результаты и перспективы применения эндопротезов из корундовой керамики. Хирургия. 1985;11:124-128.
- Гудушаури ОН. Опыт керамопластики в клинике. Ортопедия, травматология и протезирование. 1979;7:19-23.
- Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» [О защите животных против жестокого обращения]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
- Зиман ЗЗ. Кальцій-фосфатні біоматеріали: навчальний посібник [Кальций-фосфатные биоматериалы: учебное пособие]. Харків : ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2018;288.
- Корж АА, Грунтовский ГХ. Корундовая керамика в хирургии позвоночника. Хирургия. 1985;11:118-123.
- Albrektsson T, Wennerberg A. On osseointegration in relation to implant surfaces. Clinical Implant Dentistry and Related Research. 2019;21: 4-7.
- Bernhardt R, Schulz MC, Eckelt U, Stadlinger B. Comparison of histological sections with CT slices. European Cells and Materials. 2012;23:237-248.
- Brånemark PI. Osseointegration and its experimental studies. J Prosthetic Dentistry. 1983;50:399-410.
- Brånemark R, Brånemark PI, Rydevik B, Myers RR. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review. Journal of Rehabilitation Research and Development. 2001;38(2):175-181.
- Brunello G, Elsayed H, Biasetto L. Bioactive Glass and Silicate-Based Ceramic Coatings on Metallic Implants: Open Challenge or Outdated Topic? Materials (Basel, Switzerland). 2019;18.
- Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, Lattanzi W, Logroscino G. Barba M, Cicione C, Salonna G, Lattanzi W, Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. J Mater Sci Mater Med. 2014;25(10):2445-2461.
- Choi JY, Sim JH, Yeo IL. Characteristics of contact and distance osteogenesis around modified implant surfaces in rabbit tibiae. Journal of Periodontal Implant Science. 2017;47(3):182-192.
- Coathup MJ, Cai Q, Campion C, Buckland T, Blunn GW. The effect of particle size on the osteointegration of injectable silicate-substituted calcium phosphate bone substitute materials. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2013;101(6):902-910.
- Dorozhkin SV. Medical application of calcium orthophosphate bioceramics. BIO. 2011;1:1-51.
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986, ETS no. 123). Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
- Gao C, Peng S, Feng P, Shuai C. Bone biomaterials and interactions with stem cells. Bone Res. 2017;5(17059):1-33.
- Gibon E, Córdova LA, Lu L, Lin TH, Yao Z, Hamadouche M,

- Goodman SB. The biological response to orthopedic implants for joint replacement. II: Polyethylene, ceramics, PMMA, and the foreign body reaction. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B, Applied Biomaterials*. 2017;105(6): 1685-1691
19. Ginebra MP, Espanol M, Maazouz Y, Bergez V, Pastorino D. Bioceramics and bone healing. *EFORT Open Rev*. 2018;3:1-11.
20. Gobara H. Synthesis, Mechanisms and Different Applications of Mesoporous Materials Based on Silica and Alumina. *Egypt J Chem*. 2016;59:163-94.
21. Graney PL., Roohani-Esfahani SI, Zreiqat H, Spiller KL. In vitro response of macrophages to ceramic scaffolds used for bone regeneration. *J R Soc Interface*. 2016;13(120): 20160346.
22. Gruntovsky G, Radchenko V, Prodan A, Dedukh N. Interbody ceramic fusion of the lumbar spine (20-years experience). *Rachis. Revue de pathologie vertebrale*. 1999;11(4-5)303-304.
23. Habraken W, Habibovic P, Epple M, Bohner M. Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future? *Mater Today*. 2016;19(69):87.
24. Hamdy TM. Polymers and Ceramics Biomaterials in Orthopedics and Dentistry: A Review Article. *Egypt J Chem*. 2018;61(4):723-773.
25. Horowitz RA, Mazor Z, Foitzik C, Prasad H, Rohrer M, Palti A. β -Tricalcium phosphate as bone substitute material – Review. *Journal of Osseointegration*. 2017;2(2)61-68.
26. Kang, HG, Jeong YS, Huh YH, Park CJ, Cho LR. Impact of surface chemistry modifications on speed and strength of osseointegration. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2018;33(4):780-787.
27. Liu L, Wang X, Zhou Y, Cai M, Lin K, Fang B, Xia L. The synergistic promotion of osseointegration by nanostructure design and silicon substitution of hydroxyapatite coatings in a diabetic model. *J Mater Chem. B*. 2020;8:2754-2767.
28. Liu Y, Rath B, Tingart M, Eschweiler J. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review. *J Biomed Mater Res*. 2020;108A:470-484.
29. MacMillan AK, Lamberti FV, Moulton JN, Geilich BM, Webster TJ. Similar healthy osteoclast and osteoblast activity on nanocrystalline hydroxyapatite and nanoparticles of tri-calcium phosphate compared to natural bone. *International Journal of Nanomedicine*. 2014;9:5627-5637.
30. Monsees TK, Ak Azem F, Cotrut CM; Braic M, Abdulgader R, Pana I, Birlik I, Kiss A, Booyesen R, Vladescu A. Biodegradable Ceramics Consisting of Hydroxyapatite for Orthopaedic Implants. *Coatings*. 2017;7(184):1-15.
31. Nilsson M, Zheng MH, Tagli M. The composite of hydroxyapatite and calcium sulphate: a review of preclinical evaluation and clinical applications. *Expert Rev Med Devices*. 2013;10(5):675–684.
32. Ong K, Yun M, White J. New biomaterials for orthopedic implants. *Orthop Res Rev*. 2015;7:107-130.
33. Prakasam M, Locs J, Salma-Ancane K, Loca D, Largeteau A, Berzina-Cimdina L. Fabrication, Properties and Applications of Dense Hydroxyapatite: A Review. *J Funct Biomater*. 2015;6:1099-1140.
34. Prakash L. Ceramics in Arthroplasty, Arthritis and Orthopaedics Researches in Arthritis & Bone Study. 2018;1(1):1-4.
35. Scarano A, Piattelli A, Quaranta A, Lorusso F. Bone Response to Two Dental Implants with Different Sandblasted/Acid-Etched Implant Surfaces: A Histological and Histomorphometrical Study in Rabbits. *BioMed Research International*. 2017;8724951.
36. Schlundt C, El Khassawna T, Serra A, Dienelt A, Wendler S, Schell H, van Rooijen N, Radbruch A, Lucius R, Hartmann S, Duda GN, Schmidt-Bleek K. Macrophages in bone fracture healing: Their essential role in endochondral ossification. *Bone*. 2018;106:78-89.
37. Shah FA, Thomsen P, Palmquist A. Osseointegration and current interpretations of the bone-implant interface. *Acta Biomaterialia*. 2019;84(15):1-15.
38. Sych O, Otychenko, Ulianchych N, Tomila T, Bykov A, Protsenko L, Budylyna O, Uvarova I, Kolomiets V. Structure and adsorption activity of hydroxyapatite of different origin. *Advanced Nano-Bio-Materials and Devices*. 2018;2(3):287-293.
39. Tai SM, Munir S, Walter WL, Pearce SJ, Walter WK, Zicat BA. Squeaking in large diameter ceramic-on-ceramic bearings in total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*. 2015;30(2), 282-285.
40. Vi L, Baht GS, Whetstone H, Ng A, Wei Q, Poon R, Mylvaganam S, Grynepas M, Alman BA. Macrophages promote osteoblastic differentiation in vivo: implications in fracture repair and bone homeostasis. *J. Bone Miner. Res*. 2015;30:1090-1102.
41. Yuan H, Yang Z, De Bruij JD, De Groot K, Zhang X. Material dependent bone induction by calcium phosphate ceramics: a 2.5 year study in dogs. *Biomaterials* 2001;22(19):2617-2623.

SUMMARY

BONE REGENERATION AFTER THE FILLING OF DEFECTS BY GRANULES OF CERAMIC BIOMATERIAL BIOMIN TGg-2

¹Shimon V., ²Dedukh N., ¹Meklesh Yu., ¹Shimon M., ³Ulyanichich N.

¹Uzhgorod National University; ²Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; ³Frantsevich Institute for Problems of Materials Sciences of National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

Purpose of the study - to study the features of bone regeneration under conditions of filling metadiaphyseal defects with granules of biphasic calcium phosphate with β -tricalcium phosphate of a needle structure.

The study was conducted on 24 white laboratory rats. A metadiaphyseal defect (3 mm) was reproduced in the distal femur with dental boron, followed by its filling with granules of TGg-2 ceramic biomaterial. Rats were removed from the experiment on days 7, 14, 28, and 56; histological methods examined the area of the defect filled with granules.

Bone regeneration in a defect filled with granules proceeds in accordance with the general characteristics of reparative osteogenesis. There is a sequence of tissues formation, fibroreticular and bone, with a subsequent increase in the area and maturity of bone tissue for the duration of the study. Bone tissue was formed directly on the surface and between the granules, for a finite period (56 days) 2.2 times the area of fibroreticular tissue. Granules in the defect occupied more than 60% of its area. A characteristic feature was a pronounced macrophage reaction and resorption of granules by multinucleated cells, defined as osteoclasts.

Biomin TGg-2, a new ceramic biomaterial, is biphasic calcium phosphate with a composition of needle-shaped hydroxylapatite and β -tricalcium phosphate, has biocompatible and high osteoconductive qualities, as evidenced by the location of fibroblasts and osteoblasts on the surface of the granules and the

formation of bone tissue directly on the granules. The biomaterial does not cause a chronic inflammatory reaction.

Keywords: Biomin TGg-2 ceramic biomaterial, bone, regeneration, rats, osseointegration.

РЕЗЮМЕ

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТИ ПОСЛЕ ЗАПОЛНЕНИЯ ДЕФЕКТА ГРАНУЛАМИ КЕРАМИЧЕСКОГО БИОМАТЕРИАЛА БИОМИН ТГГ-2

¹Шимон В.М., ²Дедух Н.В., ¹Меклеш Ю.Ю.,
¹Шимон М.В., ³Ульянчик Н.В.

¹Ужгородский медицинский университет; ²Государственное учреждение «Институт геронтологии Национальной академии медицинских наук Украины», Киев; ³Институт проблем материаловедения им. И.Н. Францевича Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Цель исследования - изучить особенности регенерации кости в условиях заполнения метадиафизарных дефектов гранулами двухфазного фосфата кальция с β-трикальцийфосфатом игольчатой структуры.

Исследование проведено на 24 белых лабораторных крысах-самцах. Животным стоматологическим бором воспроизвели метадиафизарный дефект (3 мм) в проксимальном отделе бедренной кости с последующим его заполнением гранулами керамического биоматериала ТГГ-2. Крыс выводили из эксперимента на 7, 14, 28 и 56 сутки, гистологическими методами исследовали область дефекта, заполненного гранулами.

Регенерация кости в дефекте, заполненном гранулами, протекала в соответствии с характерной направленностью. На исследованные сроки отмечалась последовательность формирования тканей, фиброретикулярной и костной, с последующим повышением площади и зрелости костной ткани. Костная ткань формировалась непосредственно на поверхности и между гранулами, на конечном сроке (56 сутки) в 2,2 раза превышала площадь фиброретикулярной ткани. Гранулы характеризовались низкой резорбцией и на конечном сроке исследования в дефекте занимали более 60% его площади. Характерной особенностью является выраженная макрофагальная реакция и резорбция гранул остеокластами.

Новый керамический биоматериал Биомин ТГГ-2 – двухфазный фосфат кальция с составом гидроксиапатита и β-трикальцийфосфата игольчатой структуры, имеет биосовместимые и высокие остеокондуктивные качества, о чем свидетельствует расположение фибробластов и остеобластов на поверхности гранул и формирование костной ткани непосредственно на гранулах. Биоматериал не вызывает хронической воспалительной реакции. Авторы рекомендуют применение биоматериала Биомин ТГГ-2 для регенерации кости.

რეზიუმე

ძვლის რეგენერაცია დეფექტის ამოვსების შემდეგ კერამიკული ბიომასალის ბიომინ TGg-2-ის გრანულეებით

¹ვ. შიმონი, ²ნ. დედუხი, ¹ი. მეკლეში, ¹მ. შიმონი,
³ნ. ულიანჩიჩი

¹უეგოროდის სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის გერონტოლოგიის ინსტიტუტი, კიევი; ³უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ი. ფრანცევიჩის სახელობის მასალათმცოდნეობის პრობლემების ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძვლის რეგენერაციის თავისებურებების შეფასება მეტადიაფიზური დეფექტების ამოვსებისას ორფაზიანი კალციუმის ფოსფატის გრანულეებით ნემსისებრი სტრუქტურის β-ტრიკალციფოსფატით.

კვლევა ჩატარებულია 24 თეთრ ლაბორატორიულ მამრ ვირთაგვაზე. ცხოველებს სტომატოლოგიური ბორით ბარძაყის ძვლის პროქსიმალურ ნაწილზე უკეთებოდა მეტადიაფიზური დეფექტი (3 მმ) მისი შემდგომი ამოვსებით კერამიკული ბიომასალის TGg-2 გრანულეებით. ვირთაგვები ექსპერიმენტიდან გამოიყვანათ მე-7, მე-14, 28-ე და 56-ე დღეს; ჰისტოლოგიური მეთოდებით შესწავლილია გრანულეებით ამოვსებული დეფექტის მიდამო.

გრანულეებით ამოვსებულ დეფექტში ძვლის რეგენერაციას აქვს დამახასიათებელი მიმდინარეობა. კვლევის სხვადასხვა ვადაზე ვითარდება ფიბრორეტიკული და ძვლის ქსოვილების ფორმირება, ფართობის და ძვლოვანი ქსოვილის სიმწიფის შემდგომი ზრდით. ძვლოვანი ქსოვილი განვითარდა უშუალოდ ზედაპირზე და გრანულეებს შორის და კვლევის ბოლო ვადაზე (56-ე დღე) 2,2-ჯერ აღემატებოდა ფიბრორეტიკული ქსოვილის ფართობს. გრანულეები ხასიათდებოდა დაბალი რეზორბციით და დეფექტში კვლევის ბოლო ვადაზე უკავია მისი ფართობის 60%-ზე მეტი. დამახასიათებელ თავისებურებას წარმოადგენდა გამოხატული მაკროფაგური რეაქცია და გრანულეების რეზორბცია ოსტეოკლასტების მიერ.

ახალი კერამიკულ ბიომასალას ბიომინი TGg-2 - ორფაზიანი კალციუმის ფოსფატს ჰიდროქსიპატიტით და ნემსისებრი სტრუქტურის β-ტრიკალციფოსფატით - აქვს ბიოთავსებადი და მაღალი ოსტეოკონდუქციური თვისებები, რაზეც მიუთითებს ფიბრობლასტებისა და ოსტეობლასტების განლაგება გრანულეების ზედაპირზე და ძვლოვანი ქსოვილის ფორმირება უშუალოდ გრანულეებზე. ბიომასალა არ იწვევს ქრონიკულ ანთებით რეაქციას.

THE CRITICAL NEED FOR ENHANCING THE RESEARCH CAPACITY REGARDING THE INTERSECTION OF AIR POLLUTION AND NON-COMMUNICABLE DISEASES IN GEORGIA

^{1,2}Berg C., ^{3,4}Sturua L.

¹Department of Prevention and Community Health, Milken Institute School of Public Health, George Washington University, Washington, DC; ²George Washington Cancer Center, George Washington University, Washington, DC;

³National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi; ⁴Petre Shotadze Tbilisi Medical Academy, Georgia

Globally, 7 million deaths were attributable to the joint effects of household air pollution and ambient air pollution in 2016 (World Health Organization 2018b). Air pollution is associated with a broad spectrum of acute illnesses and non-communicable diseases (NCDs), such as lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and cardiovascular diseases (World Health Organization 2018d). Worldwide, air pollution is estimated to cause about 29% of lung cancer deaths, 43% of COPD deaths, about 25% of ischaemic heart disease deaths, and 24% of stroke deaths (World Health Organization 2018d). In 2016, ambient air pollution was responsible for 4.2 million deaths worldwide; it is estimated to cause ~16% of the lung cancer deaths, ~25% of COPD deaths, ~17% of ischaemic heart disease and stroke, and ~26% of respiratory infection deaths. Indoor air pollution – generated largely by inefficient, poorly ventilated stoves burning biomass fuels as well as secondhand smoke (SHS) exposure – is responsible for the deaths of an estimated 1.6 million people annually (World Health Organization 2002). More than half of these deaths occur among children under 5 years old. Although air pollution is an environmental health (EH) problem that affects people worldwide, low- and middle-income countries (LMICs) are disproportionately impacted. In fact, 94% of deaths due to air pollution occur in LMICs (World Health Organization 2018d). Additionally, in LMICs, indoor air pollution ranks 4th in terms of the risk factors that contribute to disease and death (World Health Organization 2002).

SHS is a prominent indoor air pollutant, a Class A carcinogen, and a significant public health problem. Worldwide, it is estimated that 1.8 billion nonsmokers, including 40% of children, 33% of male nonsmokers, and 35% of female nonsmokers, are exposed to SHS (World Health Organization 2018g). SHS exposure is estimated to kill over 600,000 people each year (World Health Organization 2014) – more than 1% of all deaths – comprised of 28% (~165,000) among children, 47% (~282,000) among women, and 26% (156,000) among men. SHS contributes to death from ischaemic heart disease (379,000 deaths annually), lower respiratory infections (165,000), asthma (36,900), and lung cancer (21,400) (World Health Organization 2018g). Women suffer more from the impacts of SHS as they are 50% more likely to be non-smokers than men (World Health Organization 2018g). SHS exposure has been associated with adverse health outcomes in children and adolescents, including lower respiratory tract infections, middle ear infections, sudden infant death syndrome, asthmatic exacerbations, mental health disorders, cognitive dysfunction, sleep disorders, and metabolic syndrome (Johannessen et al. 2012; Adair-Bischoff and Sauve 1998; Bandiera et al. 2011; Schwartz, Bottorff, and Richardson 2014; Yolton et al. 2005). In terms of years of life lost, children are by far the most affected from SHS, as most of their SHS deaths occur from respiratory infections during the first years of life. The highest exposures to SHS are found in Eastern Europe, the Western Pacific, and South-East Asia, with more than 50% of some population groups exposed (World Health Organization 2018g). Likewise, these regions are the most affected by expo-

sure to SHS in terms of total deaths per capita (World Health Organization 2018g). Unfortunately, only 7% of the world currently live in jurisdictions with comprehensive smoke-free laws (World Health Organization 2018g).

In 2015, for the first time, the World Health Assembly (WHA) unanimously adopted a resolution to accelerate global action to address household air pollution (World Health Organization 2018a). In 2016, the WHA adopted a “Roadmap for Enhanced Action”, which called for increased cross-sector cooperation to address the health risks of air pollution (World Health Organization 2018a). This roadmap established a process for implementing the resolution (World Health Organization 2018a) and emphasized 4 priority areas: 1) expanding the knowledge base about impacts of air pollution on health; 2) strengthening institutional capacity and enhancing infrastructure for monitoring and reporting on health trends and progress towards the air pollution-related targets of the Sustainable Development Goals; 3) leveraging the health sector to raise awareness of health benefits from air pollution reduction measures; and 4) enhancing the health sector’s capacity to work with other sectors and at all levels – local, national, regional and global – to help address the adverse health effects of air pollution through training, guidelines, and national action plans (World Health Organization 2018a).

In addition, for more than a decade, World Health Organization’s Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC) has provided a major impetus for all countries to adopt comprehensive policies to counter the global tobacco epidemic (World Health Organization 2009). Nearly 90% of the world’s population lives in the 181 countries that have ratified the FCTC (World Health Organization 2016a). Most FCTC parties are LMICs (World Health Organization 2015b). The FCTC includes a range of measures including taxation, health warning labels, and other evidence-based strategies to address tobacco use. Most relevant to this proposal, Article 8 of the FCTC reads: “1) Parties recognize that scientific evidence has unequivocally established that exposure to tobacco smoke causes death, disease, and disability; and 2) Each Party shall adopt and implement in areas of existing national jurisdiction as determined by national law and actively promote at other jurisdictional levels the adoption and implementation of effective legislative, executive, administrative and/or other measures, providing for protection from exposure to tobacco smoke in indoor workplaces, public transport, indoor public places and, as appropriate, other public places” (World Health Organization 2018e). Collectively, these international agendas indicate the need to address air pollution and to address tobacco use and SHS exposure in order to reduce related morbidity and mortality globally.

The country of Georgia has a population of about 3.72 million, a major reduction in its population from 5.35 million in 1993 and 4.39 million in 2007 (Bakhturidze et al. 2008). This decrease in population has been mainly accounted for by premature mortality and migration. Georgia is currently considered an upper middle-income country (World Bank 2019), with a GDP of 15.16 billion US dollars in 2017 (Trading Economics

2018a) and an unemployment rate of 13.9% (Trading Economics 2018b).

In 2018, life expectancy at birth in Georgia was 74.0 – 69.7 years in men vs. 78.2 years in women (National Statistics Office of Georgia 2018), giving Georgia a World Life Expectancy ranking of 98 (World Health Organization 2018c). In recent years, Georgia ranked highest among former Soviet republics (excluding the Baltic States) in progress in improving health indicators included in the United Nations' Millennium Development Goals (Cattaneo et al. 2010). However, Georgia continues to be significantly impacted by environmental hazards. In Georgia, 21% of the total disease burden and 25% of deaths are caused by adverse environmental impacts (World Health Organization 2016b). Children are particularly sensitive to environmental risks. In LMICs of Europe, including Georgia, 30% of disease burden and 14% of deaths among children under 5 are caused by environmental hazards (World Health Organization 2016b).

Air pollution is a particularly prominent public health concern in Georgia. Table 1 highlights the top 10 risk factors and age-standardized disease burden in Georgia. Air pollution is ranked as #6 in women and #7 in men. Notably, according to 2016 WHO data, Georgia's mortality index attributed to ambient and indoor air pollution was 204.9, the 3rd highest in the world (behind Bosnia-Herzegovina and Bulgaria) (World Health Organization 2018f). Georgia's ambient air pollution comes from vehicles, energy sector, industrial facilities, and agriculture sectors; its indoor air pollution is a result of indoor cooking/heating using solid fuel and SHS.

Tobacco smoke is a major health risk factor in Georgia. Tobacco smoke is ranked #8 among women and #3 among men among risk factors and burden of disease in Georgia (Table 1). Despite Georgia ratifying of the Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) in 2006, FCTC-recommended policy implementation was limited until 2018 when progressive tobacco control policies began being implemented. Unfortunately, tobacco use and related diseases have not declined. In Georgia, the smoking prevalence is 58% in men (6th highest in the world) and 6% in women (World Health Organization 2015a). To further characterize tobacco use in Georgia, smoking prevalence is higher among men with lower education, lower income, and who live in smaller settlements. For women, the smoking prevalence distribution is the opposite of that among men: more educated, more affluent women and those who live in larger cities smoke at higher rates than their counterparts (Bakhturidze et al. 2008). Given the sex disparities in tobacco use, the impact of

tobacco smoke on women is notable. Prior research documented that 30% of Georgian adults reported past-week SHS exposure in public places, with 54% reporting past-week exposure in the home. Moreover, 42% reported daily SHS exposure, with 39% reporting daily exposure at home (Berg, Smith, et al. 2016; Berg, Topuridze, et al. 2016). Although estimates of SHS exposure among children in Georgia are sparse, the terrain of tobacco use – alongside limited smoke-free air policies at present – suggests high SHS exposure and impact among children in Georgia.

Policy and action plans have been adopted or developed to address EH hazards and SHS. In relation to the former, Georgia recently released its 2017-2021 National Environment and Health Action Plan, which is conceptually and strategically linked to the United Nations' 2030 Sustainable Development Goals and Health 2020. Given the aforementioned statistics, among the most prominent EH priorities is reducing air pollution. In relation to SHS, legislation effective May 2018 in Georgia progressively advanced tobacco control. One component of the legislation is to implement a national comprehensive smoke-free air policy; thus, this is a critical time for monitoring its implantation and changes to indoor air quality. However, in-country capacity to conduct research regarding EH, particularly related to air, is limited.

As part of developing the 2017-2021 National Environment and Health Action Plan, a needs assessment of specific EH (and NCD) related research training was conducted. This assessment aimed to identify ongoing specific gaps and needs relevant to addressing the growing public health concerns related to NCDs and EH, specifically in conducting research and in research translation to inform public policy and practice. Below we list 3 prominent themes, many of which have been identified in other LMICs (Berg, Cohen, et al. 2018):

First, despite significant progress in enhancing research capacity in Georgia over the past decade, additional efforts are needed, particularly in EH-related research. Over the past decade, important progress has been made in building an infrastructure when little to none existed. Despite the important strides made, there are several current challenges. Public health infrastructure, while improving at a solid pace, remains fragile. Public health training programs have progressed but remain insufficient in the area of EH. In-country research expertise regarding NCDs in relation to EH is relatively scarce in light of the needs for EH expertise in Georgia. Given these challenges in terms of research infrastructure and training and mentorship capacities, there is a need to continue to enhance public health infrastructure, more fully integrate content regarding NCD risk

Table 1. Top 10 Risk Factors and Associated Age-Standardized Burden of Disease in Georgia by Sex, 2015 (World Health Organization 2017)

Females	DALYs	Males	DALYs
Dietary risks	6109	Dietary risks	11412
High systolic blood pressure	5698	High systolic blood pressure	10253
High body mass index	3260	Tobacco smoke	8433
High fasting plasma glucose	2625	High body mass index	4840
High total cholesterol	1977	High fasting plasma glucose	3742
Air pollution	1831	High total cholesterol	3712
Impaired kidney function	1181	Air pollution	3684
Tobacco smoke	1036	Alcohol and drug use	3503
Child & maternal malnutrition	714	Impaired kidney function	1432
Low physical activity	614	Low physical activity	1124

factors and EH into existing public health curriculum, and develop senior researcher expertise to both lead EH-related efforts and guide junior researchers.

Second, and relatedly, there are limited ongoing opportunities to engage young investigators in research related to NCDs and EH. In order to develop junior investigators with such expertise, applied research experiences are needed. The existing or ongoing in-country research opportunities regarding NCDs in relation to EH are limited in terms of volume and range of topics and methods. Moreover, while capitalizing on what in-country opportunities currently exist, providing junior investigators opportunities to engage in ongoing research in this area and opportunities to initiate and participate in new research projects are needed.

Third, critical gaps in research dissemination and knowledge translation from evidence to policy and practice continue to exist, not only in Georgia but globally. Specifically in Georgia, several key challenges to and opportunities for dissemination and translation of findings have been identified, language barriers, limited experience in scientific writing, and opportunities missed in terms of engaging with advocacy groups, policymakers, and other key stakeholders (Berg, Cohen, et al. 2018). Moreover, challenges to conducting research and devoting careers to focused areas of research exist due to limited research and training funding sources and limited researcher time to focus on their research programs (Berg, Cohen, et al. 2018). Thus, efforts are needed to address these critical gaps.

To provide additional context, global research is critically important in addressing global health. International health sciences research is essential in informing public health efforts across the world. For example, research regarding tobacco products, their marketing, and their use in other countries has been critical in informing US tobacco control efforts (Berg, Fong, et al. 2018; Parascandola and Bloch 2016) and is particularly critical when specific countries provide pivotal opportunities to make rapid advances to address a public health issue. This is the case in Georgia. Georgia's existing infrastructure, paired with key leaders in EH and NCDs and existing opportunities for research and training, provide a solid foundation to advance research aimed at addressing air pollution during this pivotal period. Indeed, this is important globally, as pollution is the largest environmental cause of disease and premature death in the world today, an estimated 9 million premature deaths in 2015 (16% of all deaths worldwide), which three times more deaths than from AIDS, tuberculosis, and malaria combined and 15 times more than from all wars and other forms of violence (Landrigan et al. 2018). This is particularly timely as efforts to address air pollution have lagged in recent years (Watts et al. 2018).

In conclusion, adverse environmental exposures cause 21% of disease burden and 25% of deaths in Georgia, including 30% of disease burden and 14% of deaths among children. Georgia's mortality index attributed to ambient and indoor air pollution is the 3rd highest in the world. Among other indoor air pollutants, SHS exposure is a major indoor air pollutant that is particularly prominent and problematic in Georgia. Georgia's 2017-2021 National Environment and Health Action Plan highlights that addressing air pollution is among the most prominent public health priorities. However, there is limited in-country capacity to conduct research regarding the impact of such environmental hazards on health. Thus, efforts must enhance such research capacity in order to reduce air pollution and its effects on health.

Funding. This publication was supported the Fogarty International Center/NIH (D43ES030927-01; MPIs: Berg, Marsit,

Sturua). Dr. Berg is also supported by other NIH and Fogarty funding (R01CA179422-01; PI: Berg; R01CA215155-01A1; PI: Berg; R01CA239178-01A1; MPIs: Berg, Levine; 1R01TW010664-01; MPIs: Berg, Kegler). The author has no conflicts of interest with regards to this paper.

Acknowledgement. We would like to thank our community partners for their participation in the ongoing study and its execution.

REFERENCES

1. Adair-Bischoff, C. E., and R. S. Sauve. 1998. 'Environmental tobacco smoke and middle ear disease in preschool-age children', *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 152: 127-33.
2. Bakhturidze, G, G Magradze, D Mirotadze, and D Andguladze. 2008. "Population Survey on Tobacco Economy and Policy in GEORGIA." In. Tbilisi: FCTC Implementation and Monitoring Center in Georgia Department of Statistics.
3. Bandiera, F. C., A. K. Richardson, D. J. Lee, J. P. He, and K. R. Merikangas. 2011. 'Secondhand Smoke Exposure and Mental Health Among Children and Adolescents', *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 165: 332-38.
4. Berg, C. J., J. Cohen, H. Lando, W. Maziak, J. Drope, J. Barnoya, R. Mejia, M. Parascandola, R. Nakkash, G. F. Fong, K. Foley, L. Kupfer, R. Sturke, and J. F. Thrasher. 2018. 'Strengthening Policy-Relevant Tobacco Research Capacity in Low- and Middle-Income Countries: Challenges, Opportunities and Lessons Learned. [epub ahead of print]', *Nicotine and Tobacco Research*.
5. Berg, C.J., G.F. Fong, J.F. Thrasher, J. Cohen, W. Maziak, H. Lando, J. Drope, R. Mejia, J. Barnoya, R. Nakkash, R. Salloum, and M. Parascandola. 2018. 'The Impact and Relevance of Tobacco Control Research in Low-and Middle-Income Countries Globally and to the US', *Addictive Behaviors*, 87: 162-68.
6. Berg, C.J., S.A. Smith, T.M. Bascombe, N. Maglakelidze, L. Starua, and M. Topuridze. 2016. 'Smoke-Free Public Policies and Voluntary Policies in Personal Settings in Tbilisi, Georgia: A Qualitative Study', *Int J Environ Res Public Health*, 13: 156.
7. Berg, C.J., M. Topuridze, N. Maglakelidze, L. Starua, M. Shishniashvili, and M. C. Kegler. 2016. 'Reactions to smoke-free public policies and smoke-free home policies in the Republic of Georgia: results from a 2014 national survey', *Int J Public Health*, 61: 409-16.
8. Cattaneo, A., I. Gafurov, T. Bomestar, M. Bacci, S. Kumar, D. Popovic, and G. Tamburini. 2010. 'Progress towards the achievement of MDG4 in the Commonwealth of Independent States: uncertain data, clear priorities', *Health Res Policy Syst*, 8: 5.
9. Johannessen, A., P. S. Bakke, J. A. Hardie, and T. M. Eagan. 2012. 'Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults', *Respirology*, 17: 499-505.
10. Landrigan, P. J., R. Fuller, N. J. R. Acosta, O. Adeyi, R. Arnold, N. N. Basu, A. B. Balde, R. Bertollini, S. Bose-O'Reilly, J. I. Boufford, P. N. Breyse, T. Chiles, C. Mahidol, A. M. Coll-Seck, M. L. Cropper, J. Fobil, V. Fuster, M. Greenstone, A. Haines, D. Hanrahan, D. Hunter, M. Khare, A. Krupnick, B. Lanphear, B. Lohani, K. Martin, K. V. Mathiasen, M. A. McTeer, C. J. L. Murray, J. D. Ndahimananjara, F. Perera, J. Potocnik, A. S. Preker, J. Ramesh, J. Rockstrom, C. Salinas, L. D. Samson, K. Sandilya, P. D. Sly, K. R. Smith, A. Steiner, R. B. Stewart, W. A. Suk, O. C. P. van Schayck, G. N. Yadama, K. Yumkella, and M. Zhong. 2018. 'The Lancet Commission on pollution and health', *Lancet*, 391: 462-512.

11. National Statistics Office of Georgia. 2018. 'Populatin and Demography - Death'.
12. Parascandola, M., and M. Bloch. 2016. 'The Global Laboratory of Tobacco Control: Research to Advance Tobacco Cessation in LMICs', *Journal of Smoking Cessation*, 11: 70-77.
13. Schwartz, J., J. L. Bottorff, and C. G. Richardson. 2014. 'Secondhand smoke exposure, restless sleep, and sleep duration in adolescents', *Sleep Disord*, 2014: 374732.
14. Trading Economics. 2018a. 'Georgia GDP'. <https://trading-economics.com/georgia/gdp>.
15. Trading Economics. 2018b. 'Georgia Unemployment Rate'. <https://tradingeconomics.com/georgia/unemployment-rate>.
16. Watts, N., M. Amann, S. Ayeb-Karlsson, K. Belesova, T. Bouley, M. Boykoff, P. Byass, W. Cai, D. Campbell-Lendrum, J. Chambers, P. M. Cox, M. Daly, N. Dasandi, M. Davies, M. Depledge, A. Depoux, P. Dominguez-Salas, P. Drummond, P. Ekins, A. Flahault, H. Frumkin, L. Georgeson, M. Ghanei, D. Grace, H. Graham, R. Grojsman, A. Haines, I. Hamilton, S. Hartinger, A. Johnson, I. Kelman, G. Kiesewetter, D. Kniveton, L. Liang, M. Lott, R. Lowe, G. Mace, M. Odhiambo Sewe, M. Maslin, S. Mikhaylov, J. Milner, A. M. Latifi, M. Moradi-Lakeh, K. Morrissey, K. Murray, T. Neville, M. Nilsson, T. Oreszczyn, F. Owfi, D. Pencheon, J. Rocklov, S. Schutte, J. Shumake-Guillemot, R. Steinbach, M. Tabatabaci, N. Wheeler, P. Wilkinson, P. Gong, H. Montgomery, and A. Costello. 2018. 'The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health', *Lancet*, 391: 581-630.
17. World Bank. 2019. 'Georgia'. <https://data.worldbank.org/country/georgia?view=chart>.
18. World Health Organization. 2002. 'The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life', World Health Organization. <http://www.who.int/heli/risks/indoorair/indoorair/en/>.
19. World Health Organization. 2009. "WHO Framework Convention on Tobacco Control: guidelines for implementation Article 5.3; Article 8; Article 11; Article 13." In. Geneva, Switzerland: WHO Press.
20. World Health Organization. 2014. 'WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments', World Health Organization. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563918_eng_full.pdf.
21. World Health Organization. 2015a. 'Prevalence of Tobacco Smoking', WHO, Accessed August 23. http://gamapsrver.who.int/gho/interactive_charts/tobacco/use/atlas.html.
22. World Health Organization. 2015b. "WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015." In. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
23. World Health Organization. 2016a. 'Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control', World Health Organization. http://www.who.int/ftc/signatories_parties/en/.
24. World Health Organization. 2016b. "World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs." In. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
25. World Health Organization. 2017. 'Georgia Profile of Health and Well-being', World Health Organization. www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/351731/20170818-Georgia-Profile-of-Health_EN.pdf
26. World Health Organization. 2018a. 'Air Pollution: Policy and Progress', World Health Organization. <http://www.who.int/airpollution/household/policy-governance/en/>.
27. World Health Organization. 2018b. 'Burden of disease from the joint effects of household and ambient air pollution for 2016', World Health Organization. https://www.who.int/airpollution/data/AP_joint_effect_BoD_results_May2018.pdf.
28. World Health Organization. 2018c. 'Georgia Statistics', World Health Organization. <http://www.who.int/countries/geo/en/>.
29. World Health Organization. 2018d. 'Global Health Observatory Data: Ambient air pollution', World Health Organization. https://www.who.int/gho/phe/outdoor_air_pollution/en
30. World Health Organization. 2018e. 'Tobacco-free initiative: Secondhand tobacco smoke', World Health Organization. https://www.who.int/tobacco/research/secondhand_smoke/en/.
31. World Health Organization. 2018f. "World Health Statistics data visualizations dashboard: Air pollution." In. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
32. World Health Organization. 2018g. 'Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke', World Health Organization. http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/shsarticle2010/en/.
33. Yolton, K., K. Dietrich, P. Auinger, B.P. Lanphear, R. Hornung. 2005. 'Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among US children and adolescents', *Environmental Health Perspectives*, 113: 98-103.

SUMMARY

THE CRITICAL NEED FOR ENHANCING THE RESEARCH CAPACITY REGARDING THE INTERSECTION OF AIR POLLUTION AND NON-COMMUNICABLE DISEASES IN GEORGIA

^{1,2}Berg C., ^{3,4}Sturua L.

¹Department of Prevention and Community Health, Milken Institute School of Public Health, George Washington University, Washington, DC; ²George Washington Cancer Center, George Washington University, Washington, DC; ³National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi; ⁴Petre Shotadze Tbilisi Medical Academy, Georgia

Globally, 7 million deaths are attributable to the joint effects of indoor and ambient air pollution annually, with ~94% occurring in low- and middle-income countries (LMICs). While 51% of cities in high-income countries with $\geq 100,000$ residents meet WHO air quality guidelines, only 3% of such cities in LMICs meet them. In the country of Georgia, adverse environmental exposures cause 21% of disease burden and 25% of deaths, including 30% of disease burden and 14% of deaths among children. According to 2016 WHO data, Georgia's mortality index attributed to ambient and indoor air pollution was 204.9, the 3rd highest in the world. Indoor air pollution is largely a result of indoor cooking/heating using solid fuel and second hand smoke (SHS). Worldwide, 40% of children, 35% of female nonsmokers, and 33% of male nonsmokers are exposed to SHS. Annually, SHS exposure causes ~600,000 deaths (1% of mortality), with half of those deaths in women and over a quarter in children. LMICs are disproportionately impacted by SHS and related morbidity and mortality. In Georgia, the smoking prevalence is 58% in men (6th highest in the world) and 6% in women. Moreover, prior research found that 30% of Georgian adults were exposed the SHS in the past week in public places and 54% at home; 42% reported daily exposure. Georgia's 2017-2021 National Environment and Health Action Plan highlights that addressing air pollution is among the most prominent public health priorities. However, there is limited in-country capacity to conduct research regarding the impact of such environmental hazards on health. Thus, efforts must enhance such research capacity in order to reduce air pollution and its effects on health.

Keywords: indoor air pollution, second hand smoke, Georgia (Caucasus).

РЕЗЮМЕ

ОСТРАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ АКТИВНОСТИ В ИЗУЧЕНИИ ВЗАИМОСВЯЗИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГРУЗИИ

^{1,2}Берг К.Дж., ^{3,4}Стуруа Л.

¹Департамент профилактики и общественного здравоохранения, Школа общественного здравоохранения, Институт Милкена; ²Онкологический центр Джорджа Вашингтона, Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, округ Колумбия; ³Национальный центр контроля заболеваний и общественного здравоохранения; ⁴Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Грузия

В мире ежегодно 7 миллионов населения умирает от загрязнения наружного (атмосферного) воздуха и воздуха в помещениях, ~94% случаев приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В 51% городов в странах с высоким уровнем дохода и численностью населения $\geq 100\,000$ человек качество воздуха соответствует стандартам ВОЗ, тогда как в странах с низким уровнем дохода только 3% городов соответствуют стандартам ВОЗ. По данным ВОЗ в Грузии (Кавказ) неблагоприятное воздействие окружающей среды является причиной 21% случаев заболеваний и 25% смертей, в том числе 30% заболеваний и 14% смертельных случаев среди детей. Согласно данным ВОЗ за 2016 год, индекс смертности в Грузии, связанный с загрязнением наружного атмосферного и воздуха в помещениях, составил 204,9, что является 3-м самым высоким показателем в мире. Загрязнение воздуха в помещениях в значительной степени является результатом приготовления пищи/отопления помещений с использованием твердого топлива и вторичного дыма. Во всем мире 40% детей, 35% некурящих женщин и 33% некурящих мужчин подвергаются воздействию пассивного курения. Ежегодно воздействие пассивного курения вызывает около 600 000 смертей (1% смертности), причем половина этих смертей приходится на женщин и более четверти – на детей. Страны с низким и средним уровнем дохода непропорционально сильно подвержены влиянию пассивного курения и связанной с ним заболеваемости и смертности. В Грузии распространенность курения составляет 58% среди мужчин (6-е место в мире) и 6% среди женщин. Предыдущие исследования показали, что 30% взрослых грузин подвергались воздействию пассивного курения на прошлой неделе в общественных местах, 54% - дома, 42% сообщили о ежедневном воздействии. Национальный план действий Грузии по охране окружающей среды и здоровья на 2017-2021 гг. подчеркивает, что борьба с загрязнением воздуха является одним из наиболее значимых приоритетов общественного здравоохранения. Вместе с тем в стране имеется ограниченный потенциал для проведения исследований, касающихся воздействия экологических опасностей на здоровье человека. Результаты проведенного исследования диктуют необходимость планировать исследования по разработке мероприятий по оздоровлению экологической среды.

რეზიუმე

ჰაერის დაბინძურებისა და არაინფექციური დაავადებების შორის ურთიერთკავშირის შესწავლაში სამეცნიერო-კვლევითი აქტივობის ამაღლების მწვავე აუცილებლობა საქართველოში

^{1,2}კებერი, ^{3,4}ლ.სტურუა

¹პრევენციისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დეპარტამენტი, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის სკოლა, მილქენის ინსტიტუტი; ²ჯორჯ ვაშინგტონის კიბოს ცენტრი, ჯორჯ ვაშინგტონის უნივერსიტეტი, ვაშინგტონი; ³დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი; ⁴მოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია, საქართველო

მსოფლიოში ყოველწლიურად 7 მილიონამდე ადამიანი იღუპება როგორც გარე ატმოსფერული, ასევე შენობებში ჰაერის დაბინძურების გამო. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მოსახლეობის ეს ნაწილი (94%) ძირითადად საშუალო და დაბალი შემოსავლიანი ქვეყნების მაცხოვრებლებია. მსოფლიოს ჯანმრთელობის დაცვის ორგანიზაციის მონაცემების მიხედვით, მაღალ შემოსავლიან ქვეყნებში 51% ქალაქების მოსახლეობის $\geq 100\,000$ შეესაბამება მსოფლიოს ჯანდაცვის მიერ მოწოდებულ სტანდარტებს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ქვეყნებში დაბალი შემოსავლით ქალაქების მხოლოდ 3% არის სტანდარტების შესაბამისი მაჩვენებლით ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიხედვით. საქართველოში გარემოს არასასურველი ზეგავლენა წარმოადგენს დაავადების გამომწვევ მიზეზს 21% მოსახლეობაში, ხოლო სიკვდილობის მიზეზს 25% შემთხვევაში, ბავშვების - 30% გამომწვევი, ხოლო 14% სიკვდილობის. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2016 წლის მონაცემების მიხედვით, საქართველოში სიკვდილობის ინდექსი დაკავშირებული ატმოსფერული და შენობებში ჰაერის დაბინძურებასთან შეადგენდა 204,9, რაც წარმოადგენს III ყველაზე მაღალ მაჩვენებელს მსოფლიოში. შენობაში ჰაერის დაბინძურებას უმეტეს შემთხვევაში იწვევს გათბობის საშუალებები, საკვების მომზადება, განსაკუთრებით საზიანოს ორგანიზმისათვის წარმოადგენს ასევე მოწვევის პასიური ზემოქმედება; ასეთი ზემოქმედების ქვეშ მსოფლიოში იმყოფება ბავშვების 40%, 35% არამწვევლი ქალები და 33% არამწვევლი მამაკაცები. დადასტურებულია, რომ პასიური მწვევლობის ზეგავლენა იწვევს თითქმის 600 000 სიკვდილობის შემთხვევას (საერთო სიკვდილობის 1%). სიკვდილობის შემთხვევათა ნახევარი მოდის ქალებზე, მეოთხედზე მეტი – მამაკაცებზე. საქართველოში მწვევლობის გავრცელება მამაკაცებში შეადგენს 58%, ქალებში - 6%.

საქართველოს 2017-2021 წწ. გარემოს და ჯანმრთელობის დაცვის ეროვნულ გეგმაში განსაზღვრულია, რომ ჰაერის დაბინძურებისაგან დაცვა წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის უმნიშვნელოვანეს პრიორიტეტს. ავტორების აზრით, მიზანშეწონილია მომავალში ჩატარდეს კვლევები, რომლებიც მიმართლი იქნება ჰაერის დაბინძურების ამკვეთ ღონისძიებების გამომწვევებზე.

ECONOMIC AND LEGAL FORECAST ANALYSIS OF THE HEALTHCARE FINANCING SOURCES MATURITY IN UKRAINE

¹Novytskyi V., ¹Novytskyi A., ²Lysenko O., ³Taran Ye., ⁴Ryzhuk O

¹University of State Fiscal Service of Ukraine, Irpin; ²East European University of Economics and Management, Cherkasy;

³National Academy for Public Administration under the President of Ukraine, Kyiv;

⁴Open International University for Human Development «Ukraina», Kyiv, Ukraine

One of the key paradigms of balanced development of society is the improvement of the quality of life that has as an important parameter as life expectancy that depends directly on the level of healthcare in the country. The level of healthcare on itself is determined by wide range of factors among which are not only the main scientific achievements in different areas of healthcare or the general level of the healthcare system development, but also the maturity and adequacy of existing healthcare financing sources. In Ukraine, the healthcare sector as well as its funding mechanisms, are in a permanent state of reform. As intermediary result we have 3 levels of healthcare in Ukraine – local, regional and specialized levels with elements that are out of the system, like private medical centers (self-governed) or education and research institutes that are mainly governed by Ministry of Education and Science.

The purpose of this article is to analyze the current situation of the development of the financial support sources in healthcare. Due to the legislation, in Ukraine healthcare are funded mainly from state and local budgets, but other sources are possible, but what are them? What is the real funding distribution between health financing source on all levels? So, we decided to study whether the healthcare financing sources are: 1) available on all levels? 2) diversified? 3) and can they be defined as mature ones?

Material and methods. To find out answers on all the questions we divided our article on two structure parts – theoretical and practical. In theoretical part we used generalized scientific methods of research such as analysis and synthesis to determine all the financial support sources in healthcare. In practical part we used the bulk of raw and processed statistical data and forecasting engine from Excel 2019 to understand the development trends of the healthcare financing sources and to define the level of their maturity based on their development lines.

Results and discussion. Problems of healthcare financing sources are not new in Ukrainian research society. They are not new and even not formed in recent years, therefore they can't be solved immediately, but we can make one more step in their solvency.

Firstly, we need to determine and list all healthcare financing sources that are available in Ukraine. Slabkyi, V. & Shevchenko, M. [8] says that among all possible financing sources in Ukraine healthcare can utilize only three ones: (1) state and regional budget funding, (2) medical insurance funds and (3) charity funds. Buzdugan, Ya.M. [1] analyzes only public (budget) and private (households) healthcare financing sources. Karpyshyn, N. [3] among all possible sources lists only state and regional budgets, funds of households and voluntary health insurance funds. Mishchenko, D. & Mishchenko, L. [4] also add the international investment programs as option that offered by globalization.

Deep analysis of legislation and open financial reports shows few more healthcare financing sources. We grouped all founded sources on groups.

First one is funding from budgets of all levels – state budget, regional budget and local budget depending on level of healthcare system. This group is protected by state and changes on yearly basis.

Second group that is defined by law is self-funding. As stated in Cabinet of Ministers of Ukraine Decree number 1138 [7] each healthcare institution can offer healthcare-related services on paid basis. Among them are special professional examination of employees, special laboratory researches, laundry services, rental services of temporarily unused buildings or their parts etc. Also, this group includes payments from patients on additional services provided by healthcare institution, like special comfort room or additional bed for partner on partner childbirth.

Third group includes insurance incomes of healthcare institution. Insurance income includes (1) payments for additional services and examinations that are included in person's voluntary health insurance protocol, (2) full or partial refund of healthcare services and medicaments by special regional healthcare organizations so called "Medychna kasa" or "Kasa medychnoi vzaïemodopomogi"; (3) payments from charity funds that in general work with definite person who has serious illness.

Fourth group is formed by investment healthcare financing sources. They are presented by three subgroups (1) public-private partnerships, (2) municipal investment bonds and (3) joint international investment projects.

Fifth group includes hidden healthcare financing sources that are formed by households in forms of "gratitude" cash reward to healthcare personnel (sometimes the payment itself and its amount is voluntary, sometimes it is obligatory and the amount is predefined), so-called "charity payments on development" to healthcare personnel or healthcare institution or refill of medicines that were used during your stay in healthcare institution.

The second part of theoretical background is the definition "financing source maturity" and its key levels and indicators.

Financial maturity itself, as Pradhan R.P., Arvin M.B. [11] say, is the set of principal economic components that determines the speed of economic growth and diffusion of any related economic problem, object or indicator. Taking into account the nature of maturity itself as the state when object has reached the level when it (1) can create integral subsystems, (2) has own instruments to efficiently solve internal problems, (3) is scalable, (4) can attract additional recourses, (5) is stable, (6) has long-term development trends. Next point is that maturity is the highest level of development of any object in both quantitative and qualitative indicators but object has few other states (1) newbie, (2) youth, (3) boom, (4) descent, (5) stagnation. To find out whether each one of listed healthcare financing sources has already reached maturity we need to understand the description of each point and its key indicators.

The newbie financing sources are the sources that have entered the financial system but they are out of the regulation system that means that institutions can use this financing source but on their own risk. If institutions work with "white list of financing sources" (special list of the financing sources that are approved to use) they can't use newbie financing sources. In key points these financing sources are shallow, takes less than 0,1%

of the market, covers only one financing direction, available less than 2 years, has extremely slow growth rate, not regulated by state, extremely risky.

Youth financing sources are the sources that are not regular for healthcare system and are implemented from other country's experience by reforming process without progressive implementation. We divide them on two groups (1) targeted and (2) state-offered. Targeted youth financing sources are presented by new charity or investment funds that are created to solve one problem with growth opportunities if problem is complex enough. Targeted youth financial sources are limited, confined, unstable and unreliable because they hardly can generate enough funding to cover its obligations if no visible results are generated in small period of time. State-offered youth financing sources are the financing sources that have developed from newbie financing sources and had been included into state regulatory framework. Their key indicators are small-sized, highly risky, cover from 0,1% to 1% of institution's expenses, cover only one financing direction, have visible growth trends, regulated by state.

Boom financing sources are the well-developed financing sources that are regular for institutions and shows high level popularity in last years so the youth financing resources have grown and propose financial support in few areas. In general, these financing sources are stable, mid-sized with opportunity to grow, regulates by state, mid-risky etc.

Mature financing sources are stable, well-known sources that generate enough funding to cover all expenses of institution on some direction, can be easily predicted because they are strictly regulated by the state. Also, these financing sources don't have the strict limits – if institution reach predefined milestones it re-

ceives more funding. The main key points are growth on level +3-7% over inflation ratio, strict state regulation, full cover of expenses in at least one direction of institution's activity, stable, low risk, estimated.

Descending financing sources and stagnating financing sources are variants of sources that are no more used or used extremely rare because of the too high price, lack of funding, transfer problems or lack of state regulation or blacklisting of these sources. Descending and stagnating financing sources can be evolution result of the any level of financing sources.

Based on theoretical backgrounds now we can proceed to the in-depth analysis and forecasting of groups of healthcare financing sources.

First group is funding from budgets of all levels. Statistical data shows that till 2015 the expenses on healthcare were definitely low and had decreasing trends, but from 2016 trends are more positive and show growing trends (Fig. 1).

For 2020 forecast we used Excel function FORECAST.ETS that returns forecasted results based on AAA version of exponential smoothing.

Based on additional parameters were received next support data (Table 1).

Based on confidence interval we accounted min and max expected values of state expenses on healthcare. Also FORECAST.ETS.LINEAR returned the expected linear regression result that is quite close to exponential smoothing.

As seen from statistical parameters the model's level of confidence is 0,9, seasonality is not present, mistake can be up to 13,41%. Due to these parameters we can determine model as enough confident for our purposes.

Table 1. Statistical parameters of ETS forecast model

Indicator	Size
Confidence interval	23,6986
Alpha parameter of ETS algorithm	0,9
Beta parameter of ETS algorithm	0,001
Gamma parameter of ETS algorithm	2,220E-16
MASE	0,6028
SMAPE	0,1341
MAE	9,0709
RMSE	12,0913
Timeline step size	1
Linear progression	141,73

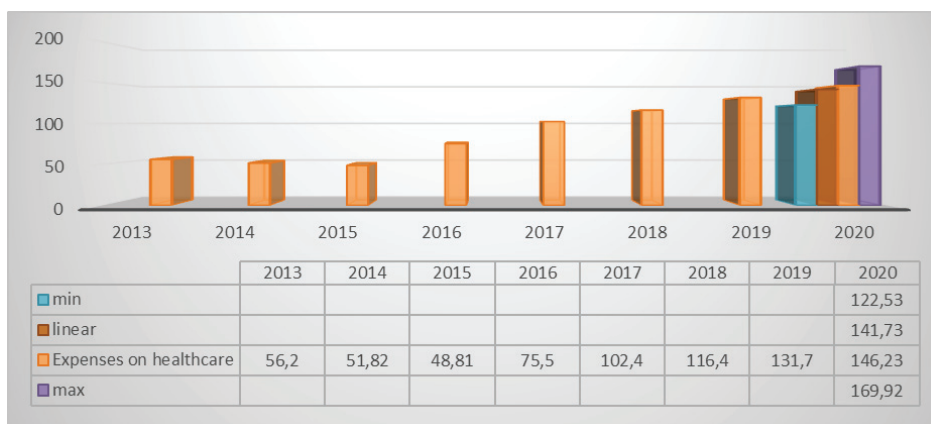


Fig. 1. State expenses on healthcare in Ukraine

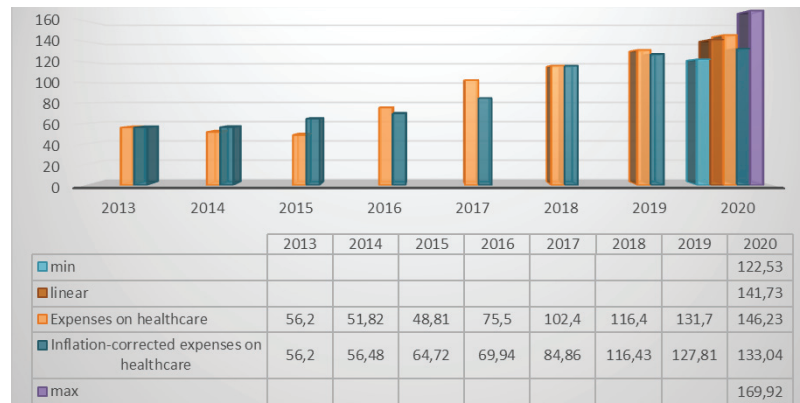


Fig. 2. State basic and inflation-corrected expenses on healthcare in Ukraine

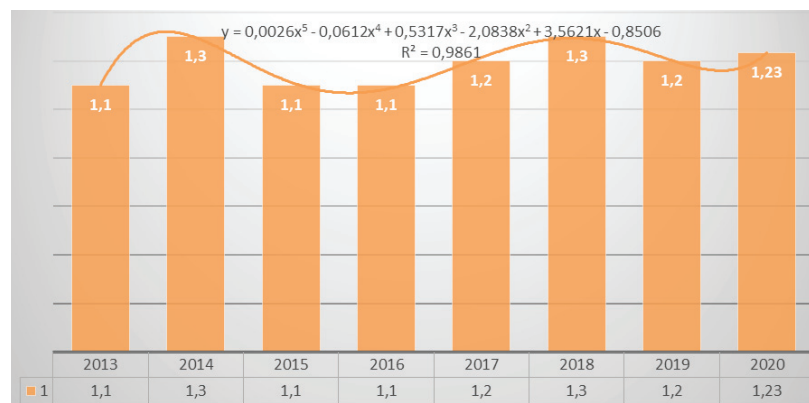


Fig. 3. Percent of expenses of healthcare institutions covered by insurance organizations

So, on the first view, the forecast is in general positive and this financing source has growth potential, strictly regulated by state, low risky and stable. So, it can be treated as mature one. But all the figures don't take into account the inflation processes. The inflation-corrected size of state financing source is presented on Fig. 2.

So, in Ukraine it is normal situation that growth of state expenses on healthcare are lower than inflation and forecast on 2020 shows that inflation-corrected state expenses are located inside confidence interval. That means that it is more likely that next year growth of state expenses will be close or just a bit higher than inflation ratio, and even with taking into account this situation, the state expenses on healthcare can be threaten as mature healthcare financing source.

Second group of healthcare financing sources is self-funding. Decree of Cabinet of Ministers of Ukraine number 1138 [7] says that each healthcare institution can create and propose to its patients and clients a wide list of services based on available recourses that are currently unused in healthcare process. All funds must be oriented on development of healthcare institution. Authors of that Decree expected that from 5% to 15% of total expenses will be covered from this source and healthcare institutions will receive additional funds for stimulation payments or development of institution itself. Such system was quite effective on the transformation stage from old completely state-funded healthcare system to new insurance-based healthcare system in EU countries. With adding new services, the income base should grow and become more effective and problem-oriented than state-funded one. But in Ukraine the transformation ended just after beginning because no new steps in transition

to insurance-based system were made. As result now the self-funding system of healthcare financing sources are non-effective and cover up to 7% of funding depending on region and level of healthcare.

In-depth analysis shows that this healthcare financing source was presented as youth one but nowadays it transformed to stagnation one without reaching the maturity phase of development. In general, based on the international experience, this group of healthcare financing sources is the temporary one so it is normal situation that this financing sources have been used by all healthcare institutions but in quite small amount. This financing source can mature only in situation when there's only private healthcare institutions so in Ukraine nowadays it is impossible to mature this healthcare financing source.

Third group of healthcare financing sources are represented by financing through the insurance institutions. In Ukraine insurance system consists of 2 parts – voluntary insurance and special regional healthcare organizations. Currently insurance financing sources cover up to 1,5% of all expenses of healthcare institution [2] and have no clear perspectives of growth (growing trend line shows highest $R^2=0,9861$ with 5th rank polynomial level, along with 2020 figure that is FORECAST.ETS figure with 0,9 confidence ratio, the possible future growth is possible, but not guaranteed) as shown in Fig. 3.

So, the result is that this financing source is still on the youth level because the growth trends are not clear, covers around 1% of all expenses, but strictly regulated. In general it can reach maturity in next 5-10 years if state will adopt the obligatory healthcare insurance system instead of current one.

Table 2. Hidden expenses (1) and (2) on healthcare

Year	Number of Households, pcs	Share of expenses on healthcare, %	Total monthly expenses (1), bln uah	Total expenses on healthcare (1) bln uah	Total monthly expenses (2) bln uah	Total expenses on healthcare (2) bln uah
2013	17518413	3,4	3814	27,26	6246,71	44,65
2014	17469459	3,6	4048,9	30,56	7135,97	53,85
2015	16509382	3,7	4952	36,30	8007,47	58,70
2016	16444362	4,2	5720,4	47,41	10600,8	87,86
2017	16376409	4,27	5556,65	46,64	14917,5	115,03
2018	16278251	4,3	5923,6	49,76	16332,4	137,19
2019	16265568	4,44	6494,88	56,30	18706	162,16

Fourth group are investment financing sources. All three stated subgroups ((1) public-private partnerships, (2) municipal investment bonds and (3) joint international investment projects) are possible in Ukraine, but almost not used.

First subgroup is public-private partnerships. Taking into account the essence of public-private partnership projects and the peculiarities of state policy in their implementation, in Ukraine the only possible variant of public-private partnership projects is the projects based on a concession (sharing of health facilities). The working effective variant is when the state transfers the building of health institution to a private partner, and a private partner acts as an investor who buys the equipment and exploits it on a commercial basis with an obligation to serve a certain amount of the patients with referrals from public healthcare institutions.

In general, in 2019 in the sphere of public health were launched three pilot public-private partnership projects [5], one of which has already passed the preparation stage and now is searching for investors for the joint use of hospital buildings [6]. Real financing still has not been received for any public-private partnership project, but according to the US experience, potential investments within the framework of the joint use of the health care institution may sum up to \$ 11 million per one health facility [10].

Second subgroup is municipal investment bonds. In Ukraine all municipality has the right to list own investment bonds on different projects among which is healthcare. But in real practice no municipal investment bonds on healthcare were listed.

Third subgroup is the joint international investment projects. Role of State in these projects can vary from a guarantor to a joint financing partner when the other contractor is other State or international organization. For this subgroup we have a small amount of statistic data on projects when the international partner makes real investment (expensive medical equipment) into Ukrainian healthcare institution but even in this situation we faced problems on VAT payments and import duties on this healthcare equipment.

In general, all three group are the youth level financing sources because they cover less than 1% of all expenses of healthcare institutions, they are mainly used for development programs and usage of these financing sources are episodic.

Last listed group of financing sources is hidden healthcare financing sources that are formed by households. Among the most common are:

- «charity» in favor of the healthcare institution (financial and material, official and informal);
- «gratitude» to the personnel of the healthcare institution;

- purchase of medicines «in the recommended place» or directly in the doctor's office;

- payment on replenishment of «exchange fund» of medicines;
- an informal service «I will lead you to a doctor without a queue and a record», etc.

It is rather difficult to determine the volume of such hidden financing, however, based on the calculation method developed by Shevchuk, Yu. V. [9], household expenditures on health were in the year 2018 4.3% of the total household expenditure structure, and by 2019 the growth is expected to point 4.4%. Based on data on annual household expenditures in 2018, the total hidden funding of healthcare institutions estimated on level from UAH 56 billion (calculations based on official data on average annual household expenditures(1)) to UAH 162 billion (calculations based on the official data on average annual household savings (2)) and the second figure is as close as possible to reality since the official statistics do not take into account unofficial household incomes and expenses. The FORECAST. ETS for 2019 indicates an increase in both the relative share of spending on health in the structure of population spending and on the growth of absolute indicators of such expenditures, with growth rates closely correlated with the level of inflation, and have growth peaks during periods of significant reforms in the healthcare sector.

As a result, the volume of hidden financing of healthcare institutions ranges from 70% to 130% of public funding, has growth trends but is completely deregulated and hidden so can't be predictable.

To transform this financing source to a ordinary mature one State have to retarget the households' payments to ordinary mature financing source. As we defined that currently we have only one mature financing source (public financing) and one that is close to maturity (insurance financing), State should stimulate mentioned retargeting to transfer hidden financing sources to current mature public financing source or to growing youth insurance financing source.

Conclusions. Our research has two points of conclusions linked with two levels of research (theoretical and practical). At first point we founded that in Ukraine we have only one mature healthcare financing source and it is public financing. Also insurance financing source is close to maturity but it need from 5 to 10 years of favorable conditions to reach maturity.

Second point of our research is that even simple forecasting engine that is available in Excel office package is enough to conduct the research to answer all three questions from the aiming point of the article on healthcare financing sources' maturity in Ukraine and to make high-confidence forecasts of their development trends.

REFERENCES

1. Буздуган Я.М. Правові та організаційні основи фінансового забезпечення охорони здоров'я в Україні: дисертація. Київ: Київський національний університет імені Тараса Шевченка, 2009. 237 с.
2. Глухова В., Булах М. Джерела фінансового забезпечення системи охорони здоров'я в Україні. Міжнародні та національні проблеми економіки, 2016, № 10. С. 760-764.
3. Карпишин Н. Шляхи оптимізації фінансового забезпечення системи охорони здоров'я в Україні. Світ фінансів. 2009. № 4. С. 99-104.
4. Міщенко Д., Міщенко Л. Фінансування охорони здоров'я в Україні: проблеми та шляхи їх вирішення. 2016. Available from: biblio.umf.dp.ua/jspui/bitstream
5. Охорона здоров'я. Програма розвитку державно-приватного партнерства. Презентація Міністерства охорони здоров'я. 2018. Available from: http://moz.gov.ua/uploads/1/7181-ppp_14_09_18.pdf
6. Охорона здоров'я. Програма розвитку публічно-приватного партнерства. 2018. Available from: <http://ppp-ukraine.org/health/>
7. Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних і комунальних закладах охорони здоров'я та вищих медичних навчальних закладах: Постанова Кабінету Міністрів України від 17.09.1996 № 1138. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1138-96-%D0%BF>
8. Лазоришинець В.В., Слабкий Г.О., Ярош Н.П. та ін. Державне управління охорони здоров'я України: монографія. К., 2014. 312 с.
9. Шевчук Ю.В. Фінансове забезпечення розвитку медичного страхування в Україні: автореферат. Ірпін: Університет ДФС України, 2018. 22 с.
10. Alternative Sources of Capital for Hospital. Becker's Hospital Review. June 2011. Available from: <https://www.becker-hospitalreview.com/hospital-management-administration/6-alternative-sources-of-capital-for-hospitals.html>
11. Pradhan R.P., Arvin M.B. Financial maturity, diffusion of telecommunications technology, and economic growth in Asia. The Journal of Developing Areas. 2016;50(2):389-408.

SUMMARY

ECONOMIC AND LEGAL FORECAST ANALYSIS OF THE HEALTHCARE FINANCING SOURCES MATURITY IN UKRAINE

¹Novytskyi V., ¹Novytskyi A., ²Lysenko O., ³Taran Ye., ⁴Ryzhuk O.

¹University of State Fiscal Service of Ukraine, Irpin; ²East European University of Economics and Management, Cherkasy; ³National Academy for Public Administration under the President of Ukraine, Kyiv; ⁴Open International University for Human Development «Ukraina», Kyiv, Ukraine

The purpose of this article is to analyze the current situation of the development of the financial support sources in healthcare. In theoretical part we used generalized scientific methods of research such as analysis and synthesis to determine all the financial support sources in healthcare. In practical part we used the bulk of raw and processed statistical data and forecasting engine from Excel 2019 to understand the development trends of

the healthcare financing sources and to define the level of their maturity based on their development lines.

Public expenses on healthcare cant cover all expenses of healthcare institutions, low level of insurance medicine in Ukraine, high corruption risks in healthcare sector and others. So, healthcare institutions have to search for additional funding.

In our article, we analyzed both parts of the financial source maturity problem – theoretical and practical. In theoretical part we defined the term financial source maturity, underlined its levels and described the lines of indicators for each level. In practical part we proposed the mechanism of financing source maturity testing and tested the level of maturity of all available healthcare financing sources. As potential result, we tested that it is possible to use a forecasting engine based on AAA version of exponential smoothing that is provided by Excel 2016, 365 and 2019 versions for this research. Other versions contains the AAA version of exponential smoothing that doesn't have needed instructions and indicators.

Keywords: healthcare, financing sources, financial maturity, financial maturity indicators, forecast analysis.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗРЕЛОСТИ ИСТОЧНИКОВ ФИНАНСИРОВАНИЯ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УКРАИНЕ МЕТОДОМ ЭКОНОМИКО-ПРАВОВОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

¹Новицкий В.А., ¹Новицкий А.Н., ²Лысенко А.Н., ³Таран Е.И., ⁴Рыжук А.Н.

¹Университет Государственной фискальной службы Украины, Ирпень; ²Восточноевропейский университет экономики и управления, Черкассы; ³Национальная академия государственного управления при Президенте Украины, Киев; ⁴Открытый международный университет развития человека «Украина», Киев, Украина

Целью исследования явился анализ современного состояния источников финансирования системы здравоохранения Украины. В теоретической части использованы обобщенные научные методы исследования, такие как анализ и синтез, чтобы определить все источники финансовой поддержки в здравоохранении. В практической части использована основная часть статистических данных и механизм прогнозирования из Excel 2019 для определения тенденции развития источников финансирования здравоохранения и уровней их зрелости на основе оценки линий их развития.

Государственное финансирование не в состоянии покрыть все расходы учреждений здравоохранения, особенно принимая во внимание низкий уровень страховой медицины в Украине, высокие коррупционные риски в сфере здравоохранения. Следовательно, учреждения здравоохранения вынуждены искать дополнительное финансирование.

В статье проанализированы обе части проблемы зрелости источников финансирования учреждений здравоохранения – теоретическая и практическая. В теоретической части дается определение понятия зрелости источников финансирования, выделены уровни возможной их зрелости, определены границы и индикаторы, свидетельствующие об эволюции отдельно взятого источника финансирования. В практической части разработан механизм тестирования зрелости источников финансирования учреждений

здравоохранения и проведена оценка уровня зрелости всех доступных источников финансирования здравоохранения. В качестве потенциального результата установлено, что для этой цели целесообразно использовать механизм прогнозирования, основанный на версии экспоненциального сглаживания AAA, которая представляется в версиях Excel 2016, 365 и 2019. Другие версии содержат версию экспоненциального сглаживания AAA, в которой нет необходимых инструкций и индикаторов.

რეზიუმე

უკრაინაში ჯანმრთელობის დაცვის დაწესებულებების დაფინანსების წყაროების სიმწიფის კვლევა ეკონომიკური და სამართლებრივი პროგნოზირების მეთოდით

¹ვ.ნოვიცკი, ¹ა.ნოვიცკი, ²ო.ლისენკო,
³ე.ტარანი, ⁴ო.რიჯუკი

¹უკრაინის სახელმწიფო ფისკალური სამსახურის უნივერსიტეტი, ირპენი; ²ევროპის ეკონომიკისა და მენეჯმენტის ევროპული უნივერსიტეტი, ჩერკასი; ³პრეზიდენტთან არსებული სახელმწიფო სამართველოს ეროვნული აკადემია, კიევი; ⁴ღია საერთაშორისო უნივერსიტეტი «უკრაინა», კიევი, უკრაინა

სტატიის მიზანია უკრაინის ჯანდაცვის სისტემის დაფინანსების წყაროების არსებული მდგომარეობის ანალიზი. გამოყენებულია ზოგადი სამეცნიერო ანალიზის მეთოდები - ანალიზი და სინთეზი, ჯანმრთელობის დაცვაში ფინანსური დახმარების ყველა წყაროს იდენტიფიცირების მიზნით. პრაქტიკული ნაწილი იყენებს სტატისტიკის დიდ ნაწილს და Excel 2019-დან პროგნოზირების მექანიზმს, ჯანმრთელობის დაფინანსების წყაროების ტენდენციების გათვალისწინებით განისაზღვრა დაფინანსების სიმწიფის დონე.

ჯანდაცვის სფეროში სახელმწიფოს არ შეუძლია დააფინანსოს ჯანდაცვის დაწესებულებების ყველა ხარჯები, უკრაინაში სადაზღვევო მედიცინის დაბალი დონის, მაღალი კორუფციის რისკების პირობებში. აქედან გამომდინარე, ჯანდაცვის დაწესებულებებმა უნდა მოიძიონ დამატებითი დაფინანსება.

გაანალიზებულია ჯანდაცვის დაწესებულებების დაფინანსების წყაროების დაფარვის ორივე ნაწილი - თეორიული და პრაქტიკული. თეორიული ნაწილი განსაზღვრავს დაფინანსების წყაროების სიმწიფის კონცეფციას, მის დონეს, იმ საზღვრებს და ინდიკატორებს, რომლებიც მიუთითებს დაფინანსების კონკრეტული წყაროს ევოლუციაზე. პრაქტიკულ ნაწილში შემუშავდა სამედიცინო დაწესებულებების დაფინანსების წყაროს დაფარვის მექანიზმი, რომელიც განხორციელდა ჯანმრთელობის დახვეწის დაფინანსების ყველა არსებული წყაროს სიმწიფის დონის შესაფასების შედეგად. როგორც პოტენციური შედეგი, დადასტურდა, რომ ამ კვლევისთვის შეიძლება გამოყენებული იყოს AAA-ს ექსპონენციური გათანაბრების ვერსიაზე დაფუძნებული პროგნოზის მექანიზმი, რომელიც წარმოდგენილია Excel 2016, 365 და 2019 ვერსიაში.

* * *