

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 7-8 (316-317) Июль-Август 2021

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 7-8 (316-317) 2021

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
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),
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, Георгий Асатиани,
Тенгиз Асатиани, Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогешашидзе, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания,
Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе,
Димитрий Кордзаиа, 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; 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), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Giorgi Asatiani, Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria,
Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Tamar Doliashvili,
Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili,
Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani,
Guram Kiknadze, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirvelia, Teymuraz Lezhava,
Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,
Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia,
Tamar Zerekidze, 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.com

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. Корректурa авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Wollina U. JUXTA-ARTICULAR ADIPOSIS DOLOROSA IN LIPEDEMA PATIENTS	7
Диденко С.Н., Субботин В.Ю., Ратушнюк А.В., Присяжна Н.Р., Халимовский Б.Я. РОЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДЕБИТОМЕТРИИ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ.....	10
Usenko A., Vasiliev O., Tsubera B. USING THE METHOD OF PANCREATOGASTROSTOMY AT THE STAGE OF RECONSTRUCTION IN PANCREATODUODENECTOMY.....	16
Тодуров Б.М., Харенко Ю.А., Хартанович М.В., Мокрик И.Ю., Зеленчук О.В. СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И СОСТОЯНИЯ КИСЛОРОДНОГО БЮДЖЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА КАРДИОПРОТЕКЦИИ	22
Dzidzava Z., Giorgobiani M., Tsuleiskiri I., Zenaishvili B., Mosidze E. COMPARATIVE ASSESSMENT OF RISK-BENEFIT RATIO OF USE OF SILICONE BOUGIE VERSUS ALTERNATIVE METHODS IN POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF ESOPHAGEAL ATRESIA	27
Беляк Е.А., Лазко Ф.Л., Призов А.П., Лазко М.Ф., Маглаперидзе И.Г. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО НЕВРОЛИЗА ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ПЛЕКСОПАТИЕЙ	30
Дубовик С.Л., Бодня А.И. РАННЯЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ДИСТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ.....	36
Turchin O., Liabakh A., Omelchenko T., Poliachenko I. FACTORS INFLUENCING RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF METATARSALGIA AND THEIR PROGNOSTIC VALUE.....	41
Гук Ю.М., Зима А.М., Кинчая-Полищук Т.А., Чеверда А.И., Скуратов А.Ю. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ	46
Vasilchenko I., Vasilchenko V. EFFICACY OF RADIOSURGERY IN TREATMENT OF MALIGNANT TUMOR OF LARYNX	52
Javrishvili V., Aleksidze A., Shurgaia A., Todria M. CHANGES IN BLOOD AND INTRAOCULAR PRESSURE ON DIFFERENT STEPS OF CATARACT PHASOEMULSIFICATION	56
Javrishvili V., Aleksidze A.T., Shurgaia A.T., Todria M. ROLE OF DIACARB (ACETAZOLAMIDE) PREMEDICATION IN PREVENTION OF CATARACT PHASOEMULSIFICATION COMPLICATIONS.....	61
Нижарадзе Н.О., Мамаладзе М.Т. ГЕНЕЗИС КАРИЕСА В ЭРЕ ОМИК ТЕХНОЛОГИЙ.....	64
Картон Е.А., Островская И.Г., Зарецкая Э.Г., Островская Ю.А., Чантурия Н.З., Давыдова А.В. СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НА МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ БРЕКЕТ-СИСТЕМЕ	70
Иванюшко Т.П., Поляков К.А., Аразашвили Л.Д., Аршинова С.С. ОЦЕНКА ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТЕЙ.....	74
Сохов С.Т., Цветкова М.А. ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПЛАНИРОВАНИЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ	79
Prots H., Rozhko M., Ozhogan Z., Hajoshko O., Nychyporchuk H. DIAGNOSTIC VALUE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE REMODELING FOR PREDICTING THE RESULTS OF DENTAL IMPLANTATION IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS.....	83

Slabkovskaya A., Abramova M., Morozova N., Slabkovsky R., Alimova A., Lukina G. BIOMECHANICS OF CHANGING THE POSITION OF PERMANENT TEETH WITH EARLY LOSS OF THE FIRST TEMPORARY MOLARS	89
Дахно Л.А., Вышемирская Т.А., Флис П.С., Бурлаков П.А. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ТРАНСВЕРЗАЛЬНЫХ РАЗМЕРОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОСЛЕ БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ В ПЕРИОД СМЕННОГО ПРИКУСА. АНАЛИЗ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ.....	96
Ardykutse V. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF DISTAL OCCLUSION IN CHILDREN WITH NASAL BREATHING DISORDERS.....	103
Mkrtchyan S., Chichoyan N., Mardiyani M., Sakanyan G. Dunamalyan R. THE USE OF THE ARMENIAN VERSION OF COMQ-12 QUESTIONNAIRE FOR QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN TEENAGERS WITH OTITIS MEDIA	107
Зинченко В.В., Кабацкий М.С., Герцен И.Г. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ	114
Зедгинидзе А.Г., Шенгелая А.Т., Джашиашвили С.З. НЕКОТОРЫЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ).....	119
Кайсинова А.С., Гербекова Д.Ю., Гусова Б.А., Морозова Т.И. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ МЕТОДОВ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОЧАГОВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПО ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ.....	124
Akhmetova A., Akilzhanova A., Bismilda V., Chingissova L., Kozhamkulov U. USE OF 15 MIRU-VNTR GENOTYPING FOR DISCRIMINATING <i>M. TUBERCULOSIS</i> CLINICAL ISOLATES FROM KAZAKHSTAN	129
Пивторак Е.В., Яковлева О.А., Пивторак Н.А., Феджага И.В., Дорошкевич И.А. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР).....	135
Милославский Д.К., Мысниченко О.В., Пенькова М.Ю., Щенявская Е.Н., Коваль С.Н. АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА (ОБЗОР)	142
Сергеева Л.Н., Бачурин Г.В., Строгонова Т.В., Коломеец Ю.С. ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ КАК МЕТОД ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НА ПРИМЕРЕ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ	147
Тикарадзе Э.Т., Бакрадзе Л.Ш., Цимакуридзе М.П., Зедгинидзе А.Г., Саникидзе Т.В., Ломадзе Э.Д., Ормоцадзе Г.Л. БАЙЕСОВСКИЙ АНАЛИЗ СМЕСЕЙ ВЕРОЯТНОСТНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ УРОВНЕЙ МИКРОЯДЕР В КЛЕТКАХ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕЛ САЧХЕРСКОГО РАЙОНА ГРУЗИИ.....	154
Gunina L., Vysochina N., Danylchenko S., Mikhalyuk E., Voitenko V. APPROACHES TO PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL STRESS IN ATHLETES.....	158
Gobirakhashvili A., Gobirakhashvili M., Chitashvili D., Korinteli E., Egoyan A. PHYSICAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN MIDDLE AND LONG DISTANCE RUNNERS UNDER VARIOUS CONDITIONS.....	164
Kushta A., Shuvalov S., Shamray V., Misurko O. DEVELOPMENT AND JUSTIFICATION OF ALIMENTARY DYSTROPHY EXPERIMENTAL MODEL IN RATS	169
Пастух В.В., Павлов А.Д., Карпинский М.Ю., Карпинская Е.Д., Сова Н.В. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДЕЛА ПРОЧНОСТИ ОБРАЗЦОВ МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА И ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА, ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ 3D-ПЕЧАТИ С РАЗНОЙ ПОРИСТОСТЬЮ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГИДРАТАЦИИ	173
Kajaia D., Kochiashvili D., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G. MOLECULAR CHARACTERISTICS OF THE HETEROGENEITY OF NON-INVASIVE PAPILLARY UROTHELIAL CARCINOMAS AND THE MARKERS OF THEIR RECURRENCE.....	178

JUXTA-ARTICULAR ADIPOSIS DOLOROSA IN LIPEDEMA PATIENTS

Wollina U.

Städtisches Klinikum Dresden, Department of Dermatology and Allergology, Germany

Painful disorders of subcutaneous adipose tissue are often misdiagnosed as obesity or lymphedema. The most common disorders of this kind are lipedema and Dercum's disease, both affecting the body symmetrically.

While lipedema is a disorder almost exclusively affecting women after puberty, Dercum's disease may affect both males and females. It has its peak occurrence in the 3rd and 4th decade of life [1,2].

Dercum's disease has been classified by Emma Hansson et al. [3] into:

I. Generalized diffuse type with diffusely widespread painful adipose tissue without clear lipomas,

II. Generalized nodular type with general pain in adipose tissue and intense pain in and around multiple lipomas,

III. Localized nodular type with pain in and around multiple lipomas, and

IV. Juxta-articular type with solitary deposits of excess subcutaneous adipose tissue [3]. Type IV may occur asymmetrically.

Lipedema is a disorder with autonomous adipose tissue growth limited to the extremities but leaving hands and feet unaffected. Three stages of the disease have been differentiated (Table) [4]. There are several morphological subtypes of this disease:

- Type I: Pelvis, buttocks and hips
- Type II: Buttocks to knees
- Type III: Buttocks to ankles
- Type IV: Arms
- Type V: Lower legs [5].

Table. Lipedema stages

Stages	Characteristics
Stage 1	Smooth skin surface, homogenous increase in subcutaneous adipose tissue, hypothermia of skin surface
Stage 2	Irregular skin surface, nodular development in the subcutaneous adipose tissue
Stage 3	Tender subcutaneous nodules, marked increase in circumference with loose tissue, bulging protrusion of subcutaneous adipose tissue at inner thighs, knees, and elbows

The bulging protrusions of inner knees may be misjudged since this phenomenon can be a symptom of coexisting juxta-articular adiposis dolorosa (Dercum's disease type IV). The following are important aspects pertinent to various levels of disease:

1. Both disorders have a different pathogenesis and run a different course.
2. Treatment may be different, although both seem to benefit from tumescent liposuction.
3. In Germany, currently, women with lipedema stage III can undergo a therapeutic liposuction covered by regular insurance.

We investigated patients with confirmed lipedema for coexistence of juxta-articular adiposis dolorosa of the medial aspects of the knees.

Material and methods. We investigated 297 female patients treated at our special outpatient clinic for lipedema and lymphedema, established at the Department of Dermatology and Allergology, Städtisches Klinikum Dresden.

Inclusion criteria were confirmed diagnosis of lipedema according to the criteria of Buck and Herbst [6]. Patients with coexistent lymphedema have been excluded. Patients with symmetrical lipomatosis have not been considered.

Juxta-articular adiposis dolorosa of the medial knees have been diagnosed according to Hansson et al. [3]. Generalized overweight or obesity and chronic pain (>3 months) in the affected adipose tissue have been major criteria. Juxta-articular adiposis dolorosa does not present with bruising from minor trauma or cool superficial skin temperature, while both symptoms are characteristic for lipedema.

Pain was assessed on a 10-point visual analogue scale.

Results and discussion. We observed a coexistence of both lipedema and juxta-articular adiposis dolorosa in 13 patients exclusively with type II and type III lipedema (Fig. 1). Five patients had a lipedema stage II, and eight patients – stage III lipedema. There was a combination with type IV in four patients. The mean age was 70.1±12.4 years in contrast to lipedema patients without juxta-articular adiposis dolorosa (46.0±17.2 years). The patients reported a medical history of >10 years. The median pain score for juxta-articular adiposis dolorosa was 7.5±2.6, while the median pain score for lipedema patients without coexisting juxta-articular adiposis dolorosa was 7.8±2.0. The difference did not reach statistical significance.

While bulging with formation of creases was observed in lipedema type II and type III, the protrusion in juxta-articular adiposis dolorosa was often more tender on palpation. They were limited to the inner knee (Fig. 1a& b).



(a) Type II lipedema with juxta-articular adiposis dolorosa on the right inner knee. Bulging of the inner knee is clearly visible. The left leg is only affected by lipedema.



(b) Stage III lipedema with bulging of the lateral knees.

Fig. 1. Different clinical presentations of advanced juxta-articular adiposis dolorosa and lipedema (Informed consent was obtained)

In contrast to lipedema, bruising was not observed on these lesions. Hypothermia of skin surface (upper legs in lipedema) was not seen in juxta-articular adiposis while it is a diagnostic criterion in lipedema. Asymmetric involvement was observed in 2 patients with juxta-articular adiposis dolorosa (Fig. 1a).

Treatment: Conservative treatment with complex decongestive treatment – manual lymph drainage and flat-knitted compression garments – was inappropriate to improve the clinical symptoms [7].

In eight patients, we performed modified dermolipectomy procedure by Kim et al. [8] described elsewhere in detail [9]. The following adverse events were recorded: seroma formation, allergic contact dermatitis to wound dressings and temporary tissue hardening (each occurred in one patient).

Dermolipectomy resulted in improved mobility, reduced pain (mean pain score reduction 4.1 ± 2.1) and improved appearance. The follow-up was 5 ± 2 years. No recurrence of juxta-articular adiposis dolorosa was observed.

Histopathologic evaluation of the removed subcutaneous adipose tissue revealed a large lobular structured adipose tissue with broadened fibrous septae, increased vascularity, and some CD34-positive myofibroblasts. We also identified podoplanin-negative lymphangiectasia.

Microcannula liposuction under tumescent anesthesia was performed in five patients with improvement of pain and mobility. Due to fibrotic tissue remodeling liposuction was hampered. No adverse reactions were observed.

Since the diagnosis of Dercum's disease and lipedema is clinical, the differentiation of both disorders can become a challenge. There have been various attempts to define criteria for the differentiation of Dercum's disease and lipedema.

Beltran and Herbst [10] investigated patients suffering either from lipedema, Dercum's disease or both. The lipedema patients had significantly greater weight including body mass index (BMI), gynoid distributed nodular subcutaneous adipose tissue and fibrotic tissue, than patients with Dercum's disease. Pain perception was higher in the group with Dercum's disease and fibromyalgia, migraines, and lipomas were more prevalent. On the other hand, diabetes mellitus type II was less prevalent, and bruising was more common among women with lipedema. Hypothermia of the upper legs is characteristic for lipedema only. Using bioimpedance measurements, a higher intercellular water content was recorded among lipedema patients, but not in patients with Dercum's disease [11].

For juxta-articular adiposis dolorosa Hoffa's inflammatory hyperplasia of intraarticular adipose tissue is an important dif-

ferential diagnosis. Hoffa's fat pad is a structure located within the fibrous joint capsule of the knee joint, but outside the synovial cavity. Hoffa's disease is thought to be induced by repeated minor trauma. Pain is experienced on the medial part of the knees [12].

Here we observed juxta-articular adiposis dolorosa in 4.4% of patients with confirmed lipedema. This is less than the 11.3% reported by Beltran and Herbst [10]. However, these authors did consider all types of Dercum's disease while we focused only on type IV. The clinical findings characterized juxta-articular adiposis dolorosa as circumscribed tender and painful lesions, without bruising and crease formation, and without hypothermia of skin surface – in contrast to lipedema.

In the current medical literature, microcannula liposuction in tumescent anesthesia is known to be effective in both disorders [13-17]. Surgical removal of affected adipose tissue has been shown to improve pain in Dercum's disease [9,18]. Dermolipectomy, in contrast to liposuction, has a risk of relapse in lipedema patients.

Juxta-articular Dercum's disease can be treated by both methods, i.e. liposuction and dermolipectomy. In case of longstanding disease, fibrotic tissue remodeling can hamper liposuction. In contrast to lipedema, no relapse of the disease has been observed after dermolipectomy. However, liposuction is less invasive and offers a shorter downtime compared to dermolipectomy. Financial considerations also influence the choice of the method, leading to a higher number of dermolipectomies.

Conclusions. Lipedema and juxta-articular adiposis dolorosa can be coexistent in the same patient. Both disorders of subcutaneous adipose tissue show some peculiarity. Treatment differs, but surgical interventions are useful, in case conservative approaches do not improve symptoms and progression of disease is noted. In contrast to lipedema, where microcannula liposuction in tumescent anesthesia is the gold standard in surgical treatment, both liposuction and dermolipectomy are effective in juxta-articular adiposis dolorosa.

REFERENCES

1. Herbst KL. Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(2):155-172. doi: 10.1038/aps.2011.153. PMID: 22301856; PMCID: PMC4010336.
2. Wollina U. Lipedema - an update. *Dermatol Ther.* 2019;32(2):e12805. doi: 10.1111/dth.12805. PMID: 30565362.
3. Hansson E, Svensson H, Brorson H. Review of Dercum's disease and proposal of diagnostic criteria, diagnostic methods, classification and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:23. doi: 10.1186/1750-1172-7-23.
4. Reich-Schupke S, Schmeller W, Brauer WJ, Cornely ME, Faerber G, Ludwig M, Lulay G, Miller A, Rappich S, Richter DF, Schacht V, Schrader K, Stücker M, Ure C. S1 guidelines: Lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(7):758-767. doi: 10.1111/ddg.13036. PMID: 28677175.
5. Schmeller W, Meier-Vollrath I. Das Lipödem: neue Möglichkeiten der Therapie. *Schweiz Med Forum* 2007;7(6):150-155.
6. Buck DW 2nd, Herbst KL. Lipedema: A relatively common disease with extremely common misconceptions. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(9):e1043. doi: 10.1097/GOX.0000000000001043.
7. Heinig B, Wollina U. Komplexe physikalische Entstauungstherapie. *Hautarzt.* 2015;66(11):810-818. doi: 10.1007/s00105-015-3674-1.
8. Kim DI, Huh S, Lee SJ, Hwang JH, Kim YI, Lee BB. Exci-

- sion of subcutaneous tissue and deep muscle fascia for advanced lymphedema. *Lymphology*. 1998;31(4):190-4. PMID: 9949391.
9. Wollina U, Heinig B, Langner D, Nowak A. Juxta-articular adiposis dolorosa (Dercum's disease type IV): report of four cases and treatment by dermolipectomy. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(17-18):374-377. doi: 10.1007/s10354-015-0378-1.
10. Beltran K, Herbst KL. Differentiating lipedema and Dercum's disease. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(2):240-245. doi: 10.1038/ijo.2016.205. PMID: 27857136.
11. Crescenzi R, Donahue PMC, Weakley S, Garza M, Donahue MJ, Herbst KL. Lipedema and Dercum's disease: A new application of bioimpedance. *Lymphat Res Biol*. 2019;17(6):671-679. doi: 10.1089/lrb.2019.0011.
12. Larbi A, Cyteval C, Hamoui M, Dallaudiere B, Zaqane H, Viala P, Ruyer A. Hoffa's disease: a report on 5 cases. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(11):1079-84. doi: 10.1016/j.diii.2014.06.009. PMID: 25018130.
13. Baumgartner A, Hueppe M, Meier-Vollrath I, Schmeller W. Improvements in patients with lipedema 4, 8 and 12 years after liposuction. *Phlebology*. 2021;36(2):152-159. doi: 10.1177/0268355520949775. PMID: 32847472.
14. Sandhofer M, Hanke CW, Habbema L, Podda M, Rapprich S, Schmeller W, Herbst K, Anderhuber F, Pils U, Sattler G, Sandhofer M, Moosbauer W, Sattler S, Schauer P, Faulhaber J, Maier S, Barsch M, Mindt S, Halk AB. Prevention of progression of lipedema with liposuction using tumescent local anesthesia: Results of an International Consensus Conference. *Dermatol Surg*. 2020;46(2):220-228. doi: 10.1097/DSS.0000000000002019.
15. Wollina U, Heinig B. Treatment of lipedema by low-volume micro-cannular liposuction in tumescent anesthesia: Results in 111 patients. *Dermatol Ther*. 2019;32(2):e12820. doi: 10.1111/dth.12820.
16. Hansson E, Manjer J, Svensson H, Brorson H. Quality-of-life in patients with Dercum's disease -before and after liposuction. *J Plast Surg Hand Surg*. 2012 Sep;46(3-4):252-6. doi: 10.3109/2000656X.2012.698417. PMID: 22909243.
17. Wollina U, Goldman A, Heinig B. Microcannular tumescent liposuction in advanced lipedema and Dercum's disease. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010;145(2):151-9. PMID: 20467389.
18. Opoku-Agyeman JL, Coffua L, Simone J, Hanley T, Behnam A. Exophytic adiposis dolorosa (Dercum's Disease) of the thigh: a case report. *Cureus*. 2020;12(3):e7282. doi: 10.7759/cureus.7282. PMID: 32300502; PMCID: PMC7159143.
19. Held JL, Andrew JA, Kohn SR. Surgical amelioration of Dercum's disease: a report and review. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(12):1294-6. doi: 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03150.x.

SUMMARY

JUXTA-ARTICULAR ADIPOSIS DOLOROSA IN LIPEDEMA PATIENTS

Wollina U.

Städtisches Klinikum Dresden, Department of Dermatology and Allergology, Germany

Both lipedema and juxta-articular adiposis dolorosa are painful disorders of subcutaneous adipose tissue. We investigated 297 female patients with lipedema treated at our department for the presence of juxta-articular adiposis dolorosa. Occurrence of both disorders was identified in 4.4% of lipedema patients. The

common presence of both disorders was observed only in more advanced lipedema (grade II and III). Juxta-articular adiposis dolorosa of the knees is seen exclusively on the inner knees, and it presents neither bruising nor creases or hypothermia. Choices of surgical treatment are either microcannula liposuction or dermolipectomy. Recurrences have not been observed.

Keywords: Adipose tissue, pain, lipedema, juxta-articular adiposis dolorosa, treatment, surgery.

РЕЗЮМЕ

ОКОЛОСУСТАВНОЙ АДИПОЗ DOLOROSA У ПАЦИЕНТОВ С ЛИПЕДЕМОЙ

Воллина У.

Городская больница Дрездена, департамент дерматологии и аллергологии, Германия

Липедема, также как и околосуставной адипоз dolorosa являются болезненными нарушениями подкожной жировой ткани. Обследовано 297 пациенток с липедемой, лечившихся в департаменте дерматологии и аллергологии, на наличие околосуставного адипоза dolorosa. Наличие адипоза dolorosa выявлено у 4,4% больных липедемой на более поздних стадиях II и III степени. Околосуставной адипоз dolorosa области коленного сустава наблюдается исключительно на внутренней области колен. Синяков, складок или областей кожного покрова с пониженной температурой обычно не наблюдается. Выбор методов хирургического лечения ограничен липосакцией с помощью микроканюли или дермолипэктомией. Рецидивов не наблюдалось.

რეზიუმე

სახსრის მიმდებარე ადიპოზი DOLOROSA პაციენტებში ლიპედემით

უკოლინა

დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენი, გერმანია

ლიპედემა, ისევე, როგორც სახსრის მიმდებარე ადიპოზი dolorosa, წარმოადგენს კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის მტკივნეულ დარღვევას. სახსრის მიმდებარე ადიპოზი dolorosa-ს არსებობაზე გამოკვლეულია 297 პაციენტი ლიპედემით. ორივე დაავადების არსებობა გამოვლინდა ლიპედემის მქონე პაციენტების 4,4%-ში მხოლოდ II და III ხარისხის ლიპედემის გვიან სტადიებზე. სახსრის მიმდებარე ადიპოზი dolorosa აღინიშნება მუხლის სახსრის მიდამოში და მხოლოდ მუხლის შიდა ზედაპირზე. სილურჯეები, ნაოჭები ან კანის საფარველის დაქვეითებული ტემპერატურის უბნების არსებობა არ აღინიშნებოდა. ქირურგიული მკურნალობის მეთოდების არჩევანი შემოიფარგლება ლიპოსაქციით მიკროკანულების გამოყენებით, ან დერმოლიპექტომიით. რეციდივები არ განვითარებულა.

РОЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДЕБИТОМЕТРИИ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

¹Диденко С.Н., ¹Субботин В.Ю., ²Ратушнюк А.В., ³Присяжна Н.Р., ⁴Халимовский Б.Я.

¹Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев;

²Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова Национальной академии медицинских наук Украины», Киев;

³Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев;

⁴Коммунальное предприятие «Консультативно-диагностический центр Днепровского района», Киев, Украина

Согласно прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения, количество больных сахарным диабетом на планете в 2025 г. составит около 366 млн. лиц, из них 85% - пациенты с сахарным диабетом типа 2 [1,3,4].

Окклюзионно-стенотическое поражение периферических артерий у больных сахарным диабетом развивается на 10-15 лет раньше, чем у больных облитерирующим атеросклерозом без диабета, протекает быстрее, имеет более злокачественное течение и чаще приводит к тяжелым язвенно-некротическим поражениям стопы. Особенностью диабетического поражения артериального русла является наличие диабетической микроангиопатии и нейропатии, а также многоуровневого окклюзионно-стенотического процесса в артериях среднего и малого калибра: бедренной и подколенной артерии, берцовых и стоповых артериях, который приводит к хронической критической ишемии нижних конечностей [10].

У более чем 70% больных сахарным диабетом развиваются осложнения, в том числе синдром диабетической стопы - сложный комплекс анатомо-функциональных изменений в тканях нижней конечности на фоне диабетической микро- и макроангиопатий, нейропатии и остеоартропатии [12,13]. Агрессивная инфекция, часто резистентная к антибиотикотерапии, иммунодепрессия и тяжелая сопутствующая патология приводят к потере конечности (18%), а в некоторых случаях (8%) - к смерти в течении первого года заболевания [2,5,8].

У больных сахарным диабетом типа 2 с хронической критической ишемией нижней конечности на фоне сочетанного окклюзионно-стенотического поражения бедренного артериального сегмента и артерий подколенно-берцового сегмента необходимы сложные тактические решения; применение стандартных методов артериальных реконструкций часто является неэффективным и приводит к ампутации конечности [9].

В материалах TASC II (Trans Atlantic Inter-Society Consensus, 2007) приведены рекомендации по выбору метода восстановления проходимости артериального русла соответственно протяженности и анатомической локализации окклюзионно-стенотического поражения. Для окклюзионно-стенотического поражения типа «А» показано восстановление проходимости артериального русла с помощью эндоваскулярного вмешательства. При поражении типа «В» и «С» выбор метода зависит от общего состояния больного, тяжести сопутствующих заболеваний и риска запланированного вмешательства. При низком риске предпочтение отдается открытой операции, при высоком риске - эндоваскулярному вмешательству, однако результаты также во многом зависят от опыта хирурга и результатов применения им открытых и эндоваскулярных методик. Поражение типа «D» обычно требует открытой хирургической операции [14].

Традиционным подходом к лечению хронической крити-

ческой ишемии нижней конечности является открытая артериальная реконструкция, однако этот метод показан лишь пациентам с адекватным воспринимающим артериальным руслом подколенно-берцового сегмента. Окклюзионно-стенотическое поражение артерий подколенно-берцового сегмента при сахарном диабете встречается в 20 раз чаще, чем при атеросклерозе без сахарного диабета. Следовательно, возникает потребность восстановления проходимости артерий подколенно-берцового сегмента [11].

В настоящее время стандартным методом реконструктивной операции с целью реваскуляризации нижней конечности у больных с хронической критической ишемией нижней конечности, обусловленной окклюзионно-стенотическим поражением инфраингвинальных артерий является открытое хирургическое вмешательство - шунтирование или эндартерэктомия. Наряду с определенными преимуществами, такими как хорошие отдаленные результаты, отработанная технология вмешательств, относительно низкая стоимость расходных материалов, отсутствие необходимости применения дорогостоящей аппаратуры, такие операции имеют ряд недостатков: большая операционная травма, высокий риск интра- и постоперационных осложнений, необходимость общего наркоза или нейроаксиальной анестезии, длительное время вмешательства [6].

Решением проблемы хирургического лечения больных сахарным диабетом с хронической критической ишемией нижней конечности на фоне сочетанного окклюзионно-стенотического поражения бедренного артериального сегмента и артерий подколенно-берцового сегмента является выполнение двухуровневого шунтирования либо гибридной реваскуляризации, которая заключается в проведении традиционной хирургической операции в сочетании с эндоваскулярным вмешательством. Двухуровневая открытая артериальная реконструкция с одновременным вмешательством на артериях бедренного артериального сегмента и артериях подколенно-берцового сегмента, как альтернатива гибридной реваскуляризации является длительным и технически сложным вмешательством, которое сопровождается значительным количеством осложнений [15]. Таким образом, выбор тактики хирургического лечения больных сахарным диабетом с хронической критической ишемией нижней конечности на фоне сочетанного окклюзионно-стенотического поражения бедренного артериального сегмента и подколенно-берцового сегмента является актуальной проблемой современной сосудистой хирургии.

Цель исследования - анализ результатов хирургического лечения больных сахарным диабетом с хронической критической ишемией нижней конечности на фоне сочетанного окклюзионно-стенотического поражения бедренного артериального сегмента и подколенно-берцового сегмента с учетом данных интраоперационной дебитометрии.

Материал и методы. Проведен анализ результатов хирургического лечения 97 больных сахарным диабетом типа 2 с хронической критической ишемией нижней конечности, обусловленной окклюзионно-стенозическим поражением бедренного артериального сегмента и артерий подколенно-берцового сегмента спустя 1 месяц и 12 месяцев после операции. Все пациенты проходили лечение в Центре сосудистой хирургии клинической больницы «Феофания» Государственного управления делами в течение 2014 – 2018 гг. Мужчин - 54 (55,7%), женщин - 43 (44,3%), возраст – 56-90 лет, средний возраст - $73 \pm 4,6$ лет. Всем больным выполнено бедренно-подколенное шунтирование без вмешательства на артериях подколенно-берцового сегмента. В соответствии с результатами интраоперационной дебитометрии пациенты разделены на группу 1 - 32 больных с дебитом шунта более 60 мл/мин, группу 2 - 35 больных с дебитом шунта 30-60 мл/мин, группу 3 - 30 больных с дебитом шунта 30-60 мл/мин. Диагностику проводили по разработанному алгоритму обследования:

1. Анамнез, клиническое и лабораторное обследование: длительность заболевания, перемежающаяся хромота, боль в состоянии покоя, наличие и характер некрозов, пульсации на магистральных артериях, изучение лабораторных показателей и течения сопутствующих заболеваний.

2. Неинвазивное обследование:

- определение сегментарного давления на берцовых артериях и индекса регионарного систолического давления на артериях стоп с помощью портативного ультразвукового аппарата «Super Dopplex» (Китай);

- ультразвуковое исследование периферических артерий и вен нижних конечностей на аппарате «Flex focus» BK Medical (Дания), ультразвуковое исследование сердца, экстра- и интракраниальных артерий на аппарате «EUB 7500» Hitachi (Япония);

- определение парциального давления кислорода $TcpO_2$ в тканях стопы с помощью аппарата «TCM-400» Radiometer Copenhagen (Дания);

3. Инвазивные обследования: ангиография выполнялась с помощью ангиографической системы «Euroampli ALIEN» производства EUROCOLUMBUS SRL (Италия).

Всем 97 пациентам выполнено восстановление проходимости бедренного артериального сегмента методом бедренно-подколенного шунтирования. В группе 1 выполнено 26 (81,25%) шунтирований выше щели коленного сустава и 6 (18,75%) - ниже щели коленного сустава; в группе 2 выполнено 27 (77,14%) шунтирований выше щели коленного сустава и 8 (22,86%) - ниже щели коленного сустава; в группе 3 - 24 (80,0%) шунтирований выше щели коленного сустава и 6 (20,0%) - ниже щели коленного сустава. При выполнении шунтирования выше щели коленного сустава использовали синтетический плетёный протез диаметром 6 мм. При выполнении шунтирования ниже щели коленного сустава использовали комбинированный шунт, состоящий из сегмента подкожной вены и синтетического плетёного протеза диаметром 6 мм. Дистальный анастомоз формировали методом конец шунта в бок артерии с подколенной артерией выше или ниже щели коленного сустава. Проксимальный анастомоз формировали методом конец шунта в бок общей бедренной артерии с применением разработанной методики доступа к ней (патент Украины №114969) [7].

Дебит шунта определяли следующим образом: после включения кровотока в шунте и стабилизации систоличе-

ского артериального давления в пределах 120-140 мм рт.ст. выполняли пункцию шунта ангиографической иглой 18 G длиной 70 мм без мандрена и вводили 20 мл контраста «Ультравист 370», разведенного физиологическим раствором 1:1, со скоростью, которая исключала переполнение шунта и сброс контраста в глубокую бедренную артерию и ветви общей бедренной артерии. Под рентген-контролем определяли время, в течение которого весь контраст проходил за дистальный анастомоз. После удаления иглы отверстие в шунте зашивали П-образным швом нитью Prolene 5-0 с атравматической колющей иглой.

Всем пациентам, у которых в течение года возник тромбоз зоны артериальной реконструкции, выполнена повторная операция в виде гибридной реваскуляризации. Прокладимость шунта восстанавливали методом тромбэктомии: под интраоперационным ультразвуковым контролем выделяли его сегмент длиной 5-7 см в средней трети бедра. Шунт пересекали поперечно на $\frac{1}{2}$ окружности, далее с помощью катетеров Фогарти диаметром 2-5 F выполняли дистальную и проксимальную тромбэктомию до появления пульсирующего антеградного и адекватного ретроградного кровотока. Выполняли ангиографию шунта дистально и проксимально для определения возможного наличия остаточных тромботических масс или гиперплазии неоинтимы в анастомозах. В случаях когда находили остаточные тромбы в шунте или гиперплазии неоинтимы в анастомозах, а ликвидировать эти явления с помощью катетеров Фогарти не представлялось возможным - использовали кольцо Вольмара подходящего диаметра на проводнике 0,035» под рентгеновским контролем. После восстановления проходимости бедренно-подколенного шунта заполняли его раствором гепарина 1:200, а отверстие в нем зашивали нитью Prolene 5-0 с атравматической колющей иглой. После включения кровотока в шунте выполняли его пункцию ангиографической иглой 18G длиной 70 мм без мандрена, через металлический проводник в шунт вводили интродюсер 6F и выполняли ангиографию подколенно-берцово-стопного сегмента, для выполнения которой использовали 15 мл контрастного вещества «Ультравист 370», разбавленного физиологическим раствором 1:1. После ангиографии выполняли баллонную ангиопластику с восстановлением магистрального кровотока из подколенной артерии в бедренные артерии с применением гидрофильных проводников 0,035» и 0,014» и баллонных катетеров диаметром 2,0-4,0 мм. После баллонной ангиопластики выполняли контрольную ангиографию, удаляли интродюсер и зашивали отверстие в шунте П-образным швом нитью Prolene 5-0 с атравматической колющей иглой.

Результаты и обсуждение. Первичная проходимость зоны артериальной реконструкции у пациентов в группе 1 спустя 1 месяц составила 93,75% (30 из 32), через 12 месяцев - 78,13% (25 из 32); в группе 2 - спустя 1 месяц составила 82,8% (29 из 35), через 12 месяцев - 68,57% (24 из 35); в группе 3 - спустя 1 месяц составила 46,66% (14 из 30), через 12 месяцев - 23,33% (7 из 30).

Тромбоз зоны артериальной реконструкции в течение года диагностирован у 41 (42,27%) из всех 97 больных, из них в течение первого месяца после первичного шунтирования у 26 (63,41%), а в течение последующих 11 месяцев наблюдения - у 15 (36,59%).

При повторном вмешательстве по поводу тромбоза зоны артериальной реконструкции в виде гибридной реваскуляризации вторичная проходимость в течение 12 месяцев составила 78,05% (32 из 41 больных). Восстановить отток от

подколенной артерии в одну берцовую артерию с помощью гибридной реваскуляризации удалось у 28 (68,29%) больных из 41, из них в течение 12 мес. ретромбоз зоны АР отмечался у 8 (28,57%) больных, вторичная проходимость в течение 12 мес. составила 71,43% (20 из 28 больных). Восстановить отток от подколенной артерии в две берцовые ар-

терии с помощью гибридной реваскуляризации удалось у 13 (31,71%) больных из 41, из них в течение 12 мес. ретромбоз зоны артериальной реконструкции отмечался у 1 (7,69%) больного, вторичная проходимость в течение 12 мес. составила 92,31% (12 из 13 больных). Последовательность этапов хирургического лечения больных приведена на рис.

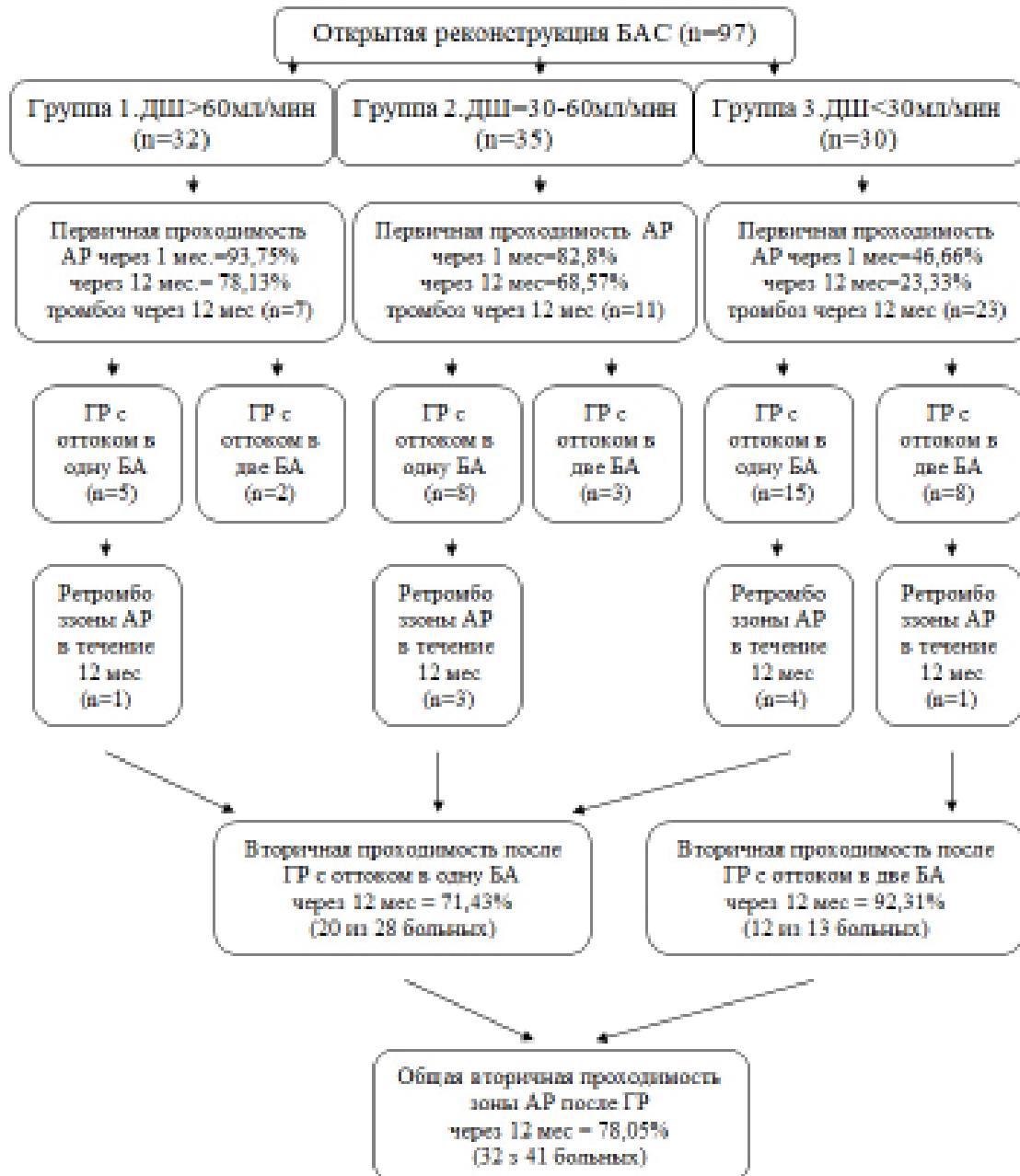


Рис. Последовательность этапов хирургического лечения больных

ДШ – дебит шунта; АР - артериальная реконструкция; ГР - гибридная реваскуляризация; БА – бедренная артерия

Влияние адекватной емкости путей оттока подколенно-берцового сегмента и прогноз проходимости бедренно-подколенного шунта при окклюзионно-стенотическом поражении артерий подколенно-берцового сегмента, особенно у больных сахарным диабетом, длительное время дискутируется многими исследователями. Для решения этого вопроса разработано множество методик, которые основываются на анализе результатов ультразвуковых исследований, матема-

тическом анализе ангиограмм, аппаратных методах определения емкости воспринимающего артериального русла. Нами разработан оригинальный метод определения емкости артерий воспринимающего русла в подколенно-берцовом сегменте и прогноза функции бедренно-подколенного шунта при окклюзионно-стенотическом поражении артерий подколенно-берцового сегмента. Для определения тактики хирургического лечения у пациентов с сочетанием окклю-

зионно-стенозического поражения бедренного артериального сегмента и артерий подколенно-берцового сегмента необходимо выполнение интраоперационной дебитометрии с определением дебита шунта. Эта методика позволяет определить возможность хирургического восстановления проходимости бедренного артериального сегмента без вмешательства на артериях подколенно-берцового сегмента либо установить показания к отсроченной или неотложной реконструкции артерий подколенно-берцового сегмента.

Считаем, что при дебите шунта >60 мл/мин можно ограничиться выполнением реконструкции бедренного артериального сегмента без вмешательства на артериях подколенно-берцового сегмента, при дебите шунта 30-60 мл/мин вмешательство на артериях подколенно-берцового сегмента можно отсрочить и выполнить вторым этапом, а при дебите шунта <30 мл/мин требуется одномоментная реконструкция артерий подколенно-берцового сегмента путем выполнения гибридной реваскуляризации или двухуровневой открытой артериальной реконструкции.

У больных группы 1 при дебите шунта >60 мл/мин, которым выполнено изолированное восстановление проходимости бедренного артериального сегмента, проходимость зоны артериальной реконструкции в течение 12 мес составила 78,13% и достоверно не отличалась от результатов гибридной реваскуляризации - проходимость зоны артериальной реконструкции в течение 12 мес составила 78,05% ($p>0,05$).

В случае тромбоза зоны артериальной реконструкции дополнение тромбэктомии из шунта, восстановление магистрального кровотока из подколенной артерии в две берцовые артерии методом баллонной ангиопластики показывает достоверно лучшую вторичную проходимость бедренно-подколенного шунта спустя 12 мес. (92,31%) в сравнении с вторичной проходимостью бедренно-подколенного шунта спустя 12 мес. после восстановления магистрального кровотока из подколенной артерии в одну берцовую артерию (71,43%), $p<0,05$.

Выводы.

1. При сочетании окклюзионно-стенозического поражения бедренного артериального сегмента и артерий подколенно-берцового сегмента реконструкция бедренного артериального сегмента без вмешательства на артериях подколенно-берцового сегмента требует выполнения интраоперационной дебитометрии с определением дебита шунта.
2. Интраоперационная дебитометрия с определением дебита шунта является эффективной диагностической методикой, которая позволяет сформулировать дифференцированный подход к тактике хирургического лечения больных сахарным диабетом типа 2 с хронической критической ишемией нижней конечности, обусловленной окклюзионно-стенозическим поражением бедренного артериального сегмента и артерий подколенно-берцового сегмента.
3. Показателем, при котором возможно восстановление проходимости бедренного артериального сегмента без вмешательства на артериях подколенно-берцового сегмента, является дебит шунта >60 мл/мин; при дебите шунта 30-60 мл/мин выполнение реконструкции артерий подколенно-берцового сегмента после восстановления проходимости бедренного артериального сегмента можно отсрочить и выполнить планомерно вторым этапом; при дебите шунта <30 мл/мин требуется одномоментная реконструкция бедренного артериального сегмента и артерий подколенно-берцового сегмента путем выполнения гибридной реваскуляризации или двухуровневой открытой артериальной реконструкции.
4. Гибридная реваскуляризация является эффективным мето-

дом восстановления кровообращения у больных сахарным диабетом с хронической критической ишемией нижней конечности, обусловленной сочетанным окклюзионно-стенозическим поражением бедренного артериального сегмента и артерий подколенно-берцового сегмента: проходимость бедренно-подколенного шунта в течение 12 мес. составила 78,05% и достоверно не отличалась от результатов реконструкции бедренного артериального сегмента у больных группы 1 при дебите шунта >60 мл/мин; проходимость бедренно-подколенного шунта в течение 12 мес составила 78,13% ($p>0,05$).

5. При тромбозе зоны артериальной реконструкции, тромбэктомия из шунта, дополненная восстановлением магистрального кровотока из подколенной артерии в две берцовые артерии методом баллонной ангиопластики, демонстрирует достоверно лучшую вторичную проходимость бедренно-подколенного шунта спустя 12 мес. в сравнении с вторичной проходимостью бедренно-подколенного шунта спустя 12 мес. после восстановления магистрального кровотока из подколенной артерии в одну берцовую артерию (71,43%), $p<0,05$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. Руководство для врачей. – Второе переработанное и дополненное издание. – М.: Медпрактика, 2015. – 496 с.
2. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., ЭльРегистан Г.И. Механизмы выживания бактерий. – М.: Медицина, 2005. – 367 с.
3. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю., Удовиченко О.В., Гурьева И.В., Береговский В.Б., Ерошкин И.А., Ерошенко А.В., Ерошенко А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 3. – С. 63-83.
4. Давиденко О.П. Синдром диабетической стопы. Его роль и место в современной диабетологии (обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири: электронный журнал. – 2014. – № 5 [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.\(03.03.2016\)](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.(03.03.2016)).
5. Иммунология: структура и функции иммунной системы / Под ред. Р.М. Хаитова. – М., 2013. – 280 с.
6. Никульников ПИ, Быцай АН, Ратушнюк АВ, Ликсунов АВ. Особенности хирургической тактики при многоуровневых окклюзионно-стенозических поражениях бедренно-берцового артериальных сегментов. Харьков хирург школа. 2015;3(60):148–51.
7. Патент на полезную модель № 114969 Украина, МПК: А61В 17/00 Способ хирургического доступа к общей бедренной артерии у больного ишемической формы синдрома стопы диабетика / Диденко СН; заявитель и патентообладатель Диденко С.Н.- №u2016 10742 заявл. 26.10.2016; опубл. 27.03.2017, Бюл. №6.
8. Abdulrazak A., Bitar Z.I., Al-Shamali A.A., Mobasher L.A. Bacteriological study of diabetic foot infections // J Diabetes Complications. – 2005. – Vol. 19, N 3. – P. 138-141.
9. Armstrong EJ, Ryan MP, Baker ER, Martinsen BJ, Kotlarz H, Gunnarsson C. Risk of major amputation or death among patients with critical limb ischemia initially treated with endovascular intervention, surgical bypass, minor amputation, or conservative management. J Med Econ. 2017;20(11):1148–1154. doi:10.1080/13696998.2017.1361961

10. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Jul–Aug; 20(4):546–51. doi: 10.4103/2230–8210.183480
11. Das SK, Yuan YF, Li MQ. Predictors of delayed wound healing after successful isolated below-the-knee endovascular intervention in patients with ischemic foot ulcers. *J Vasc Surg.* 2018 Apr; 67(4):1181–90. doi: 10.1016/j.jvs.2017.08.077.
12. Dyck P.J. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: Assessed in diabetics // *Muscle Nerve.* – 1988. – Vol. 11. – P. 21–32. 54. IDF “Diabetes Atlas” – 5th ed. – Update, 2012. [electronic resource]. - URL: http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls, free (07.06.2013).
13. Lepäntalo M., Apelqvist J., Setacci C., Ricco J.B., de Donato G., Becker F., Robert-Ebani H., Cao P., Eckstein H.H., De Rando P., Diehm N., Schmidli J., Teraa M., Moll F.L., Dick F., Davies A.H. Chapter V: Diabetic foot. // *Eur J. Vasc Endovasc Surg.* – 2011. – Vol. 42, Suppl. 2. – S. 60–74. doi: 10.1016/S10785884(11)60012-9.
14. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45(Suppl S):S5–S67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037
15. Takayama T, Matsumura J S. Complete Lower Extremity Revascularization via a Hybrid Procedure for Patients with Critical Limb Ischemia. *Vasc Endovascular Surg.* 2018 May; 52 (4): 255–261. doi: 10.1177/1538574418761723.

SUMMARY

VALUE OF INTRAOPERATIVE DEBITOMETRY IN SELECTING OF SURGICAL TREATMENT TACTICS FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER LIMB

¹Didenko S., ¹Subbotin V., ²Ratushniuk A., ³Prysyazhna N., ⁴Khalimovskiy B.

¹Clinical Hospital «Feofaniya» of State Directorate for Affairs, Kyiv; ²State Institution “National Institute of Surgery and Transplantology n.a. O. Shalimov of the National Academy Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; ³Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; ⁴Utility company “Consulting and diagnostic center of the Dnieprovskiy district”, Kyiv, Ukraine

Aim - analyze the results of surgical treatment of patients with diabetes mellitus (DM) with chronic critical lower limb ischemia (CCLI) against the background of the combined stenotic-occlusive lesions (SOL) of the femoral arterial segment (FAS) and popliteo-tibial arterial segment (PTAS), considering the data of the intraoperative debitometry (ID).

The results of surgical treatment of 97 patients with diabetes mellitus with CCLI caused by combined SOL of FAS and PTAS arteries after 1 month and 12 months of treatment were analyzed. All patients were treated at the Vascular Surgery Center of the Clinical Hospital “Feofania” of State Directorate for Affairs, Kiev, Ukraine during 2014 - 2018 yrs. All patients underwent femoro-popliteal bypass grafting without intervention on arteries of PTAS. According to the obtained results of the ID, the patients were divided into groups: group

1 - 32 patients with a debit of the shunt (SD) greater than 60 ml/min, group 2 - 35 patients with SD 30-60 ml/min, group 3 - 30 patients with SD lesser than 30 ml/min. In case of the femoro-popliteal shunt (FPS) thrombosis, performed repeated surgery as a hybrid revascularization (HR) - thrombectomy from the shunt and endovascular balloon angioplasty of the arteries of PTAS.

The primary patency of the arterial reconstruction zone of the patients from group 1 after 1 month was 93.75% (30 of 32), after 12 months - 78.13% (25 of 32); group 2 - after 1 month it was 82.8% (29 out of 35), after 12 months - 68.57% (24 out of 35); group 3 - after 1 month it was 46.66% (14 out of 30), after 12 months - 23.33% (7 out of 30).

Thrombosis of the femoropopliteal shunt (FPS) within 12 months was diagnosed in 41 (42.27%) of 97 patients, within these patients 1 month after primary shunting in 26 (63.41%), and during the next 11 months in 15 (36.59 %) cases. With repeated intervention on thrombosis of FPS in form of HR, secondary patency within 12 months was 78.05% (32 of 41 patients). Restoration of the outflow from the popliteal artery in one of the tibial arteries by HR was possible in 28 of 41 (68.29%) patients, within 12 months rethrombosis of the arterial reconstruction zone occurred in 8 patients (28.57%) - with secondary patency after 12 months of 71.43% (20 of 28 patients). The restoration of the outflow from the popliteal artery into two tibial arteries by HR was possible in 13 of 41 (31.71%) patients, from them rethrombosis of the FPS within 12 months occurred in 1 patient (7.69%) - the secondary patency within 12 months was 92.31% (12 of 13 patients).

In the case of combined SOL of FAS and arteries of PTAS, reconstruction of FAS without intervention on the arteries of PTAS requires performing of ID with determining of SD.

Performing of ID with determining of SD is an effective diagnostic technique that allows to formulate a differentiated approach to the tactics of surgical treatment of patients with diabetes mellitus with CCLI, caused by the SOL of FAS and PTAS.

The indicator which allows to restore the patency of FAS without intervention on the arteries of the PTAS is SD > 60 ml/min; with SD 30-60 ml/min, the reconstruction of the arteries of the PTAS after the restoration of the patency of FAS can be delayed and performed as elective surgery at the second stage; with SD < 30 ml/min, simultaneous reconstruction of FAS and PTAS arteries is required by performing HR or two-stage open arterial reconstruction.

The HR is an effective method of blood circulation restoration in patients with diabetes mellitus with CCLI, caused by a combined SOL of FAS and PTAS, and according to the results: the patency of the FPS within 12 months is 78.05% and does not significantly differ from the results of FAS reconstruction in 1st group of patients with SD > 60 ml/min - where patency of the FPS within 12 months is 78.13% (p > 0.05).

In case of thrombosis of the FPS, thrombectomy from the shunt, supplemented by the restoration of the magistral blood flow from the popliteal artery into two tibial arteries by the method of balloon angioplasty, demonstrates reliably better secondary patency of the femoropopliteal shunt after 12 months - 92.31% in comparison with the secondary patency of the FPS within 12 months after restoration of the magistral blood flow from the popliteal artery into one tibial artery - 71.43% (p < 0.05).

Keywords: Intraoperative debitometry, shunt debit, diabetes mellitus, chronic critical ischemia of the lower limb, hybrid revascularization.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДЕБИТОМЕТРИИ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

¹Диденко С.Н., ¹Субботин В.Ю., ²Ратушнюк А.В.,
³Присяжна Н.Р., ⁴Халимовский Б.Я.

¹Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев; ²Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова Национальной академии медицинских наук Украины», Киев; ³Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев; ⁴Коммунальное предприятие «Консультативно-диагностический центр Днепровского района», Киев, Украина

Цель исследования - анализ результатов хирургического лечения больных сахарным диабетом с хронической критической ишемией нижней конечности на фоне сочетанного окклюзионно-стенотического поражения бедренного артериального сегмента и артерий подколенно-берцового сегмента с учетом данных интраоперационной дебитометрии.

Проанализированы результаты хирургического лечения 97 больных сахарным диабетом типа 2 с хронической критической ишемией нижней конечности (ХКИНК), обусловленной сочетанием окклюзионно-стенотического поражения (ОСП) бедренного артериального сегмента (БАС) и артерий подколенно-берцового сегмента (ПБС) спустя 1 и 12 месяцев после операции. Все пациенты проходили лечение в Центре сосудистой хирургии клинической больницы «Феофания» Государственного управления делами в течение 2014 - 2018 гг. Больным выполнено бедренно-подколенное шунтирование без вмешательства на артерии ПБС. Согласно полученным результатам интраоперационной дебитометрии (ИД) пациенты разделены на 3 группы: группа 1 - 32 больных с дебитом шунта (ДШ) более 60 мл/мин, группа 2 - 35 больных с ДШ 30-60 мл/мин, группа 3 - 30 больных с ДШ менее 30 мл/мин. При тромбозе бедренно-подколенного шунта выполняли повторную операцию в виде гибридной реваскуляризации – тромбэктомии из шунта в сочетании с эндоваскулярной баллонной ангиопластикой артерий ПБС. При сочетании окклюзионно-стенотического поражения БАС и артерий ПБС реконструкция бедренного артериального сегмента без вмешательства на артериях подколенно-берцового сегмента требует выполнения интраоперационной дебитометрии с определением ДШ.

ИД с определением дебита шунта является эффективной диагностической методикой, которая позволяет сформулировать дифференцированный подход к тактике хирургического лечения больных сахарным диабетом с ХКИНК, обусловленной окклюзионно-стенотическим поражением БСА и артерий ПБС.

Показателем, при котором возможно восстановление проходимости БСА без вмешательства на артериях ПБС, является ДШ >60 мл/мин; при ДШ 30-60 мл/мин выполнение реконструкции артерий подколенно-берцового сегмента после восстановления проходимости бедренного артериального сегмента можно отсрочить и выполнить планомерно вторым этапом; при ДШ <30 мл/мин требуется одномоментная ре-

конструкция артерий бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов путем выполнения гибридной реваскуляризации или двухуровневой открытой артериальной реконструкции.

Гибридная реваскуляризация является эффективным методом восстановления кровообращения у больных сахарным диабетом с ХКИНК, обусловленной сочетанием окклюзионно-стенотического поражения артерий бедренного и подколенно-берцового сегмента: проходимость бедренно-подколенного шунта в течение 12 мес. составила 78,05% и достоверно не отличалась от результатов реконструкции бедренного артериального сегмента у больных группы 1 при ДШ >60 мл/мин, проходимость бедренно-подколенного шунта в течение 12 мес. составила 78,13% ($p > 0,05$).

При тромбозе бедренно-подколенного шунта, тромбэктомия из шунта, дополненная восстановлением магистрального кровотока из подколенной артерии в две берцовые артерии методом баллонной ангиопластики, демонстрирует достоверно лучшую вторичную проходимость бедренно-подколенного шунта спустя 12 мес (92,31%) в сравнении с вторичной проходимостью бедренно-подколенного шунта спустя 12 мес. после восстановления магистрального кровотока из подколенной артерии в одну берцовую артерию (71,43%), $p < 0,05$.

რეზიუმე

ინტრაოპერაციული დებიტომეტრიის როლი ქირურგიული მკურნალობის ტაქტიკის არჩევასთვის პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტით და ქვედა კიდურების კრიტიკული იშემიით

¹ს.დიდენკო, ¹ვ.სუბოტინი, ²ა.რატუშნიუკი, ³ნ.პრисяჟნა, ⁴ბ.ხალიმოვსკი

¹კლინიკური საავადმყოფო “ფეოფანია”, კიევი; ²ა.შალიმოვის სახ. ქირურგიისა და ტრანსპლანტოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი; ³პ.შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული აკადემია; ⁴კომუნალური საწარმო “დნეპრის რაიონის კონსულტაციურ-სადიაგნოსტიკო ცენტრი”, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შაქრიანი დიაბეტის და ქვედა კიდურების ქრონიკული კრიტიკული იშემიის მქონე პაციენტების ქირურგიული მკურნალობის შედეგების ანალიზი ბარძაყის არტერიული სეგმენტის და წვივ-მუხლქვეშა სეგმენტის არტერიების შერწყმული ოკლუზიურ-სტენოზური დაზიანების ფონზე და ინტრაოპერაციული დებიტომეტრიის მონაცემების გათვალისწინებით.

განალიზებულია შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის და ქვედა კიდურების ქრონიკული კრიტიკული იშემიით 97 პაციენტის ქირურგიული მკურნალობის შედეგები ოპერაციიდან 1 და 12 თვის შემდეგ. პათოლოგია გამოწვეული იყო ბარძაყის არტერიული სეგმენტის და წვივ-მუხლქვეშა სეგმენტის არტერიების ოკლუზიურ-სტენოზური დაზიანების შერწყმით. ყველა პაციენტი 2014-2018 წწ. მკურნალობდა კლინიკური საავადმყოფო “ფეოფანია” სისხლძარღვთა ქირურგიის ცენტრში. პაციენტებს ჩატარდა ბარძაყ-მუხლქვეშა შუნტირება წვივ-მუხლქვეშა არტერიებზე ჩარევის გარეშე. ინტრაოპერაციული დებიტომეტრიის შედეგების

მიხედვით, პაციენტები დაიყო სამ ჯგუფად: ჯგუფი I – 32 პაციენტი შუნტის დებიტით >60 მლ/წთ, ჯგუფი II – 35 პაციენტი შუნტის დებიტით 30-60 მლ/წთ, ჯგუფი III – 30 პაციენტი შუნტის დებიტით <30 მლ/წთ. ბარდაყ-მუხლქვეშა შუნტის თრომბოზის შემთხვევაში კეთდებოდა მეორე ოპერაცია ჰიბრიდული რევასკულარიზაციის სახით – თრომბექტომია შუნტიდან ბარდაყ-მუხლქვეშა არტერიების ენდოვასკულურ ბალონურ ანგიოპლასტიკასთან ერთად.

ბარდაყის არტერიული სეგმენტის და წვივ-მუხლქვეშა სეგმენტის შერწყმული ოკლუზიურ-სტენოზური დაზიანების დროს ბარდაყის არტერიული სეგმენტის რეკონსტრუქცია ბარდაყ-მუხლქვეშა არტერიებზე ჩარევის გარეშე მოითხოვს ინტრაოპერაციული დებიტომეტრის ჩატარებას შუნტის დებიტის განსაზღვრით.

ინტრაოპერაციული დებიტომეტრია შუნტის დებიტის განსაზღვრით წარმოადგენს ეფექტურ სადიაგნოსტიკო მეთოდს, რომელიც იძლევა დიფერენციული მიდგომის ჩამოყალიბების შესაძლებლობას შაქრიანი დიაბეტის და ქვედა კიდურების ქრონიკული კრიტიკული იშემიით პაციენტების ქირურგიული მკურნალობის ტაქტიკაში.

მანევრებელი, რომლის დროსაც შესაძლებელია ბარდაყის არტერიული სეგმენტის გამავლობის აღდგენა ბარდაყ-მუხლქვეშა სეგმენტის არტერიებზე ჩარევის გარეშე, არის შუნტის დებიტი >60 მლ/წთ; შუნტის დებიტის მანევრებლის 30-60 მლ/წთ-ის დროს ბარდაყ-მუხლქვეშა სეგმენტის არტერიების რეკონსტრუქციის ჩატარება ბარდაყის არტერიული სეგმენტის გამავლობის აღდგენის შემდეგ შეიძლება გადავად-

დეს და ჩატარდეს გეგმიურად, მეორე ეტაპზე; შუნტის დებიტის მანევრებლის <30 მლ/წთ-ის დროს საჭიროა ბარდაყ-მუხლქვეშა და წვივ-მუხლქვეშა არტერიების ერთმომენტიანი რეკონსტრუქცია ჰიბრიდული რევასკულარიზაციის ან ორდონიანი ღია არტერიული რეკონსტრუქციის ჩატარების გზით.

ჰიბრიდული რევასკულარიზაცია წარმოადგენს სისხლის მიმოქცევის აღდგენის ეფექტურ მეთოდს პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტით და ქვედა კიდურების ქრონიკული კრიტიკული იშემიით ბარდაყის არტერიული სეგმენტის და წვივ-მუხლქვეშა სეგმენტის არტერიების შერწყმული ოკლუზიურ-სტენოზური დაზიანების მიზეზით. შედეგები კი ასეთია: ბარდაყ-მუხლქვეშა შუნტის გამავლობა 12 თვის განმავლობაში შეადგინა 78,05% და სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ბარდაყის არტერიული სეგმენტის რეკონსტრუქციის შედეგებისაგან I ჯგუფის პაციენტებში შუნტის დებიტით >60 მლ/წთ; აქ ბარდაყ-მუხლქვეშა შუნტის გამავლობა 12 თვის განმავლობაში შეადგინდა 78,13% ($p>0.05$).

ბარდაყ-მუხლქვეშა შუნტის თრომბოზის დროს თრომბექტომია შუნტიდან, მუხლქვეშა არტერიიდან წვივის ორ არტერიაში მაგისტრალური სისხლის ნაკადის აღდგენის დამატებით ბალონური ანგიოპლასტიკის გზით, ავლენს ბარდაყ-მუხლქვეშა შუნტის სარწმუნოდ უკეთეს მეორად გამავლობას 12 თვის შემდეგ – 92,31%; ბარდაყ-მუხლქვეშა შუნტის მეორადი გამავლობა კი მუხლქვეშა არტერიიდან წვივის ერთ არტერიაში მაგისტრალური სისხლის ნაკადის აღდგენიდან 12 თვის შემდეგ – 72,43% ($p<0,05$).

USING THE METHOD OF PANCREATOGASTROSTOMY AT THE STAGE OF RECONSTRUCTION IN PANCREATODUODENECTOMY

¹Usenko A., ²Vasiliev O., ¹Tsubera B.

¹National Institute of Surgery and Transplantology of the NAMS of Ukraine name after A.A. Shalimov, Kyiv;

²National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

The problem of malignant neoplasms of the biliopancreatoduodenal area is becoming increasingly important due to the steady increase in the incidence of this pathology. According to GLOBOCAN 2020, pancreatic cancer in the structure of the total incidence in the world - ranks 12th and is 2.6%. Regarding the structure of total mortality - 4.7%, ranking 7th among the causes of cancer mortality in the world. The incidence of pancreatic cancer is 4-9 people per 100,000 populations. [1] High prevalence and progressive growth of the disease cause diseases of the biliopancreatoduodenal area an important medical, social and economic problem. Given the data of many studies, it was found that 90% of cases of pancreatic tumors are localized in the proximal organ [2,3]

Pancreatoduodenectomy is a standard surgical treatment for the pathologies of the pancreatic head and periampullary region.

The intervention is technically complicated, traumatic, associated with considerable operative risk and post-operative mortality. [4] Nowadays, advances in the visualization diagnostic methods, surgical techniques and postoperative therapy have decreased the mortality to 1-3%, but the postoperative mortality is still relatively high, reaching up to 65% [5,6].

Since the first pancreatoduodenectomy, performed by professor Walther Kausch (1909) and up to the present, the main difficulty of this surgical intervention has been the pancreatodigestive anastomosis failure [7,8].

The basic pathogenetical mechanism of the pancreatodigestive anastomosis failure is represented by the local destructive action of the pancreatic active enzymes in the suture region. The subsequent leakage of pancreatic secretion and its accumulation in the pancreatic stump region produces inflammatory foci with

the following necrosis both in the gland itself and adjacent tissues. This leads to such complications as the abdominal abscess, erosive hemorrhage and sepsis [9].

Numerous specialized centers use pancreatojejunoanastomosis as a standard method for the reconstruction [10]. Though, lately, another method has been used more often as reconstruction, the anastomosis between the stomach and the pancreatic stump – pancreatogastroanastomosis. The method was first described in 1946 by Waugh and Clagett (Mayo clinic) [11-13], nowadays being considered an alternative method to pancreatojejunostomy.

The goal of this study was to analyze the effectiveness of pancreatogastrostomy at the stage of reconstruction by assessing its technical aspects and analysis of the frequency of postoperative complications.

Material and methods. The study includes a total of 35 pancreatoduodenectomy patients followed by the reconstruction pancreatogastrostomy, during 2019-2020. The patients were routinely hospitalized and examined according to the standard protocols, using laboratory and instrumental diagnostic methods. The clinical data were obtained from the medical records (Table 1). The data of each patient included preoperative laboratory data, preoperative intervention, intraoperative data, duration of surgical intervention and the blood loss. The post-operative data included complications, pathological data and the survival data (Table 2). The obtained data were analyzed using the statistical software (IBM SPSS Statistics 21 for Windows), with the significance test $p=0.05$.

Table 1. Pre-operative patient data

Characteristics	Incidence (Number of patients, n=35)
Age	53.2±6.7
Gender: - males (%) - females (%)	13 (37.2%) 22 (62.8%)
Jaundice (%)	29 (82.8%)
Pain syndrome (%)	33 (94.2%)
Weight loss (%)	28 (80%)
Diabetes mellitus (%)	9 (25.7%)
Etiology of the pathology: - Cancer of the pancreatic head (%) - Cancer of the ampulla of Vater (%) - Cancer of the duodenum (%) - Distal cholangiocarcinoma (%) - Chronic fibrous-degenerative pancreatitis (%)	14 (40.2%) 12(34.2%) 3 (8.5%) 5 (14.3%) 1 (2.8%)
Malformation biopsy (%)	6 (17.1%)
Endobiliary interventions (%): - endobiliary stenting (%) - Percutaneous transhepatic cholangiodrainage (%)	16 (45.7%) 11 (68.7%) 5 (31.3%)

Table 2. Intraoperative data

Intraoperative data	Value
Operative intervention duration(h)	7 ± 2.2
Blood loss(ml)	420±105
Pancreatic parenchyma structure: - soft (%) - hard (%)	23 (65.7%) 12 (34.2%)
Diameter of the main pancreatic duct (mm)	4±2.6

Surgical intervention was performed under general and epidural anesthesia. After accessing the operating region surgically, pancreatoduodenal mobilization and resection were performed, which includes: cholecystectomy, general hepatic duct intersection, distal stomach and the duodenal loop resection, pancreatic isthmus intersection and ulcinate process resection; as well as standard lymphadenectomy (Fig. a).

The pancreatogastrostomy method according to C. Bassi [14], modified by the surgeons of the clinic, was chosen. The pancreatic stump was mobilized to 3cm (Fig. b). Two gastrotomy incisions were applied on the anterior and posterior stomach walls (Fig. c-d). In order to increase anastomosis leak-proofness, the posterior stomach wall incision should be 1/3 smaller than the pancreatic stump diameter. At the distance of 1.5 cm from the posterior gastrotomy incision, the purse-string suture Prolene

2/0 was used on the stomach wall (Fig. e). After this, the gland remnant was implanted into the gastric cavity with previous main pancreatic duct stenting (Fig. f). The pancreatic stump edge was sewn to the stomach wall using single-layer sutures PDS 5/0, followed by the purse-string sutures. The anterior gastrotomy was the last to be sutured (Fig. g). The surgical intervention was completed sequentially, performing hepatojejunoanastomosis and gastrojejunoanastomosis on Brown.

It is worth mentioning that the method of pancreatogastrostomy is characterized by several technical advantages as follows:

- the anterior gastrotomy providing for wide examination field for anastomosis and pancreatic stump effective hemostasis;
- the purse-string suture on the inner stomach side prevents gastrocele development, which provides for the anastomosis leak resistance.

- common pancreatic duct stenting prevents the stomach content from the duct, which, in its turn, prevents acute postoperative pancreatitis as well as helps to identify the duct in case of the stump hemorrhage during endoscopic coagulation.

The average operative intervention duration was 6 hours,

ranging from 4 to 8 hours. The blood loss median value equaled 400ml, ranging between 200-600ml. The pancreatic parenchyma was soft in most cases, in 23 patients (65,7%). The average diameter of the common pancreatic duct was 4 ± 2.6 cm.

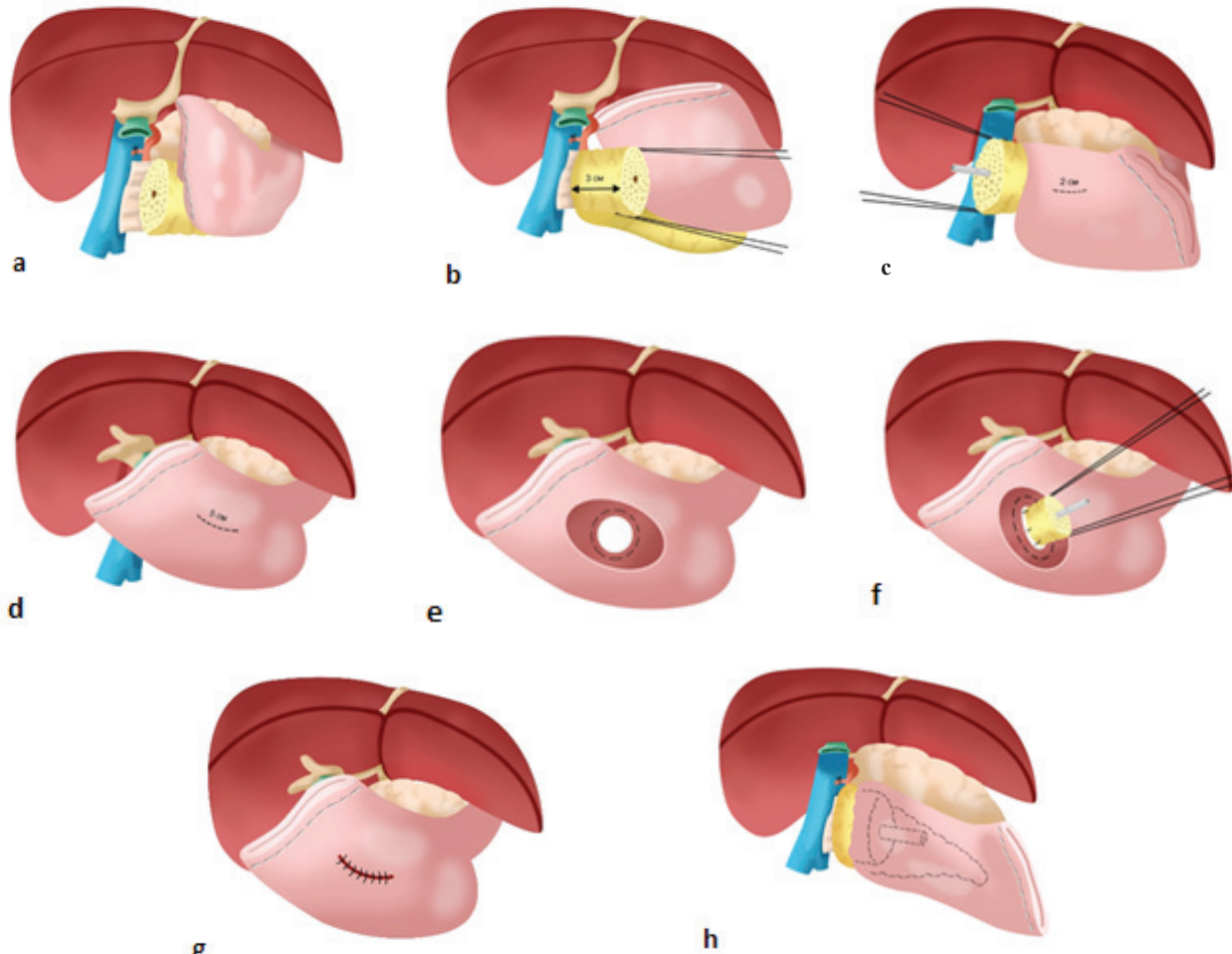


Fig. 1. Method of pancreatogastrostomy: a - pancreatoduodenal resection. b - mobilization of pancreatic stump. c - longitudinal gastrotomy in the posterior stomach wall and stump stenting. d - anterior gastrotomy. e - posterior gastrotomy reconstruction with a pouch. f - implantation and attachment of the stump. g - closure of anterior gastrotomy. h - relation between pancreatogastrostomy to portal vein

Postoperative period. Antibacterial therapy was represented with the first- and second-generation cephalosporins, 1g each 12 hours, during 3 days. The other administrations included: proton pump blockers (pantoprasol), dosed as 80mg/day; and octreotide, dosed as 0.3 mg/day during 3 days, depending on the gland structure. In order to initiate gastro-intestinal motor activity, metoclopramide, 10mg 3 times a day, was administered. Low-molecular heparins were administered during all in-patient stay. Infusion therapy was represented with balanced crystalloid solutions (Ringer's), 4ml/kg/hour, preserving the body liquid steady volume. On the second postoperative day the X-ray of the stomach was performed, nasogastric tube was removed on the 3rd postoperative day if gastric emptying was observed. If water-soluble contrast left the stomach, on the 2nd postoperative day peroral feeding with liquid food was initiated. On the 5th day the patient received complete nutritional ratio. Abdominal drainages were removed on the 5th postoperative day, if amylase concentration in them didn't exceed blood plasma normal value by more than 3 times.

Results and discussion. Thirty-five pancreatoduodenectomies with reconstructive pancreatogastrostomy have been performed. The average patients age was 53.2 years. Men - 13, women - 22. The study non-inclusion criterion was pancreatoduodenectomy with vascular reconstruction. The most common symptom was obstruction jaundice, observed in 29 (82.8%) patients. In 9 (25.7%) cases diabetes mellitus was diagnosed. 11 (68.7%) patients underwent preoperative endobiliary stenting, 5 (31.3%) - percutaneous transhepatic biliary drainage. The pancreatoduodenectomy was performed with bilirubinemia not exceeding 100 mcM /l. The most common determined pathology was the pancreatic head carcinoma - 14 (40.2%) cases and the ampulla of Vater carcinoma - 12 (34.2%). The other pathologies were as follows: distal cholangiocarcinoma - 5 (14.3), duodenal cancer - 3 (8.5%) and chronic fibrous-degenerative pancreatitis - 1 (2.8%) (Table 1).

Postoperative complications. Pancreatic fistula. In 2016 the International Association of Pancreatology represented by the International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) of-

Table 3. Post-operative complications

Complication	Incidence(number of patients, %)
Biochemical leakage	6 (17.1%)
Pancreatic fistula:	
-grade B (%)	3 (8.5%)
- grade C (%)	1 (2.8%)
Hemorrhage	4 (11.4%)
Postoperative gastroparesis:	
Grade B	5 (14.2%)
Grade C	3 (8.5%)
	2 (5.7%)
Wound infection	4 (11.4%)
Pneumonia	1 (2.8%)
Sepsis	1 (2.8%)

ferred new criteria of the pancreatic fistula classification. This complication is classified in two groups: the biochemical leak and the B/ C grade pancreatic fistula, which requires for postoperative correction [15].

Biochemical leakage was registered in 6 cases (17.1%), the B grade pancreatic fistula – in 3 cases (8.5%), C grade – in 1 case (2.8%).

Biochemical leakage is defined by increased level of alpha-amylase in the abdominal drainage liquid. It does not affect general condition of the patient and does not require for the specific treatment.

The B grade fistulae were manifested by liquid accumulation in the pancreatogastrostomy region, which led to deterioration in patients' condition and body temperature increase to 39.5 C. All patients were administered conservative therapy, in 2(5.7%) cases ultrasound-guided liquid drainage was performed. One patient developed grade C fistula which stipulated for necessity of relaparotomy with additional abdominal drainage. It is necessary to mention that all patients with pancreatic fistula signs had soft structure of the pancreas, with the common pancreatic duct diameter less than 5mm.

The delayed stomach emptying was detected according to the International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) guidelines [16].

The postoperative gastroparesis was observed in 5 (14.2%) patients: grade A-3 cases, grade B-2 cases, grade C- no cases. Followed by the stomach decompression and enteral feeding, stomach emptying was normalized

The pancreatic stump hemorrhage into the gastric lumen was registered in 4 patients (11.4%). No patient required for relaparotomy, the hemorrhage was arrested by endoscopic argon-plasma coagulation (ERBE 200 D) and conservative treatment. (Table 3).

Pancreatojejunoanastomosis has been the most commonly used method of pancreatoduodenectomy reconstructive treatment [10]. Though, the reconstruction method is associated with activation of the pancreatic proteolytic enzymes caused by the aggressive intestinal liquid (bile, enterokinase, low pH), which, combined with postoperative intestinal paresis, leads to anastomotic failure.

The anastomosis between the stomach and pancreatic stump was first theoretically described by Tripodi and Sherwin in 1934. In 1939 the method was additionally studied in the laboratory by Glen and Pearson. The first successful pancreatogastroanastomosis was clinically performed by Waugh and Clagett (Mayo clinic) in 1946 [11,12,17].

Recently, specialized surgical centers have more and more often used pancreatogastrostomy during reconstruction, as the reconstruction is characterized by several anatomical-physiological and technical advantages [18].

Physiological advantages:

- The gastric juice pH does not provide for the trypsinogen and other pancreatic enzymes activity, as they need alkaline pH .

- Pancreatic juice, when mixed with the gastric, is characterized by low activity, which decreases its aggressive properties and prevents fistula formation.

- The gastric cavity pressure is much less than the duodenal pressure(particularly in early postoperative period and in the paresis period), which decreases the pancreatogastrostomy failure risk.

Technical advantages:

- Close proximity of the pancreas and posterior gastric wall, which significantly reduces the anastomosis load.

- The stomach wall is better suited for suturing due to its width, elastic properties and perfect blood supply.

- The wide gastric lumen presents no difficulties during pancreatic implantation.

- Pancreatogastrostomy is located remoter from the basic vessels, which decreases their erosion and intraperitoneal hemorrhage risk.

- The stomach content evacuation through nasogastric tube in early postoperative period significantly reduces the anastomosis suture load.

- Visual anastomosis control in the postoperative period is possible via the gastrofibroscopy.

- Performing pancreatogastroanastomosis decreases the number of anastomoses on a single duodenal loop.

In 2016 the meta-analysis of randomized controlled trials was published, which compared pancreatogastrostomy with pancreatojejunostomy on reconstructive stage of the PD, aimed at the pancreatic fistula prevention. The sample of trials was represented with 10 groups, which was equal to 1629 cases, observed from 1995 till 2015. The study results showed a significant difference in favor of pancreatogastrostomy. The values of the clinically significant pancreatic fistula were 16.5% in the pancreatogastrostomy group and 20.7% in the pancreatoenterostomy group respectively [19].

Conclusions. Thirty-five cases of performing pancreatogastroanastomosis on reconstructive stage of pancreatoduodenectomy have been analyzed.

Stage B pancreatic fistula was registered in 3 (8.5%) cases, stage C – in one (2.8%) case.

The postoperative gastroparesis was observed in 5 (14.2%) patients: grade A - 3 cases, grade B - 2 cases, grade C - no cases.

The potential disadvantage of pancreatogastroanastomosis is represented as the pancreatic stump small bleeding into the stomach lumen, which was observed in 4 patients (11.4%). This hemorrhage could be stopped only by endoscopic argon-plasma coagulation.

The pancreatogastrostomy method can be used irrelevant of the pancreas parenchyma structure and the main pancreatic duct diameter.

REFERENCES

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries Hyuna Sung PhD, Jacques Ferlay MSc, ME, Rebecca L. Siegel MPH, Mathieu Laversanne MSc, Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD, Ahmedin Jemal DMV, PhD, Freddie Bray BSc, MSc, PhD 04 February 2021 <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Blumgart's technique of pancreatojejunostomy: an appraisal / P.K. Mishra, S. S. Saluja, M. Gupta [et al.]. - Text: visual // Dig. Surg. - 2011. - Vol. 28. - P. 281-287
3. Radenkovic, D. Evolving Techniques in Pancreatic Surgery / D. Radenkovic, M.B. Farnell, C. Bassi, M. Besselink. - Text: visual // Gastroenterol. Res. Pract. - 2016. - P. 4289724. doi:10.1155/2016/4289724
4. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. // ACTA Oncologica. 2016.Sep-Oct;55(9-10):1158-60
5. Daniel, S. K., Thornblade, L. W., Mann, G. N., Park, J. O., & Pillarisetty, V. G. (2018). Standardization of perioperative care facilitates safe discharge by postoperative day five after pancreaticoduodenectomy. // PLoS ONE, 13(12), 1-16: e0209608. <https://doi.org/10.1371/journal>
6. Kopchak VM, Kopchak KV, Khomyak IV, Duvalko OV, Andronik SV, Borysov BV, et al. Profilaktyka usk-ladnen' pislya pankreatoduodenal'noyi rezektsiyi [Prevention of complications after pancreatoduodenal re-section].// Klinicheskaiia khirurgiia. 2014;5:29-31.
7. Specht G, Stinshoff K (2001). "[Walther Kausch (1867-1928) and his significance in pancreatic surgery]". // Zentralbl Chir (in German). 126 (6): 479-81
8. Paye F. The pancreatic stump after pancreatoduodenectomy: the "Achille's heel" revisited J Visc Surg. 2010 Feb;147
9. Bassi C., Falconi M., Pederzoli P. Role of somatostatin and-somatostatin analogues in the treatment of gastrointestinal diseases: prevention of complications after pancreatic surgery. // Gut. 1994; 35 (3 Suppl): 20-22
10. Peng S.Y., Wang J.W., Hong D.F., et al. Binding pancreaticoenteric anastomosis: from binding pancreaticojejunostomy to binding pancreatogastrostomy. // Up Surg. 2011; 63: 69-74
11. Waugh, J.M. Resection of the duodenum and head of the pancreas for carcinoma. An analysis of thirty cases [Text] / J.M. Waugh, O.T. Clagett // Surgery. - 1946.-No. 2.-P. 224-232
12. Zhu, F., Wang, M., Wang, X. et al. Modified Technique of Pancreatogastrostomy for Soft Pancreas with Two Continuous Hemstitch Sutures: A Single-Center Prospective Study.// J Gastrointest Surg. - 2013. - 17, 1306-1311 <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2183-8>
13. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Chen L, Zhao S. Pancreatojejunostomy Versus Pancreatogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS.// SurgLaparo-scEndoscPercutan Tech. 2018;28(3):139-46
14. Bassi C, Butturini G, Salvia R, Crippa S, Falconi M, Pederzoli P. Open pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a pilot study. // J Gastrointest Surg. 2006;10(7):1072-1080. doi:10.1016/j.gassur.2006.02.003
15. Bassi, C. et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After.// Surgery. - 2017. - 161, 584-591. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014> (2017).
16. Dusch N, Lietzmann A, Barthels F, Niedergethmann M, Rückert F, Wilhelm TJ. International Study Group of pancreatic Surgery definitions for postpancreatectomy complications: applicability at a HIGH-Volume center. // Scand J Surg. 2017. Sep;106(3):216-22
17. Hadedeya D, Al-Hashemy H, Al-Muhammadi S. Pancreatogastrostomy. Seven years tertiary hospital experience. // Int J Hepatobiliary Pancreat Dis. - 2016;3:18-25
18. Hetish M. Reddy, Rajendra Bagree, Pradeep Panwar, Gaurav Jalendra Pancreatogastrostomy as a choice of reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a hospital based observational study. // International Surgery Journal Reddy HM et al. Int Surg J. 2021 Feb;8(2):619-623 <http://www.ijurgery.com>
19. Qin H, Luo L, Zhu Z, Huang J. Pancreatogastrostomy has advantages over pancreaticojejunostomy on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. A meta-analysis of randomized controlled trials. // Int. J Surg. 2016 Dec;36(Pt A):18-24. doi: 10.1016/j.ijisu.2016.10.020. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27768898

SUMMARY

USING THE METHOD OF PANCREATOGASTROSTOMY AT THE STAGE OF RECONSTRUCTION IN PANCREATODUODENECTOMY

¹Usenko A., ²Vasiliev O., ¹Tsubera B.

¹National Institute of Surgery and Transplantology of the NAMS of Ukraine name after A.A. Shalimov, Kyiv; ²National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

The goal of this study was to analyze the effectiveness of pancreatogastrostomy at the stage of reconstruction by assessing its technical aspects and analysis of the frequency of postoperative complications.

The article represents results of the study held with a total of 35 pancreatoduodenectomies performed, followed by reconstruction pancreatogastrostomy. The average patients age was 53.2 years. Men - 13, women - 22. The study non-inclusion criterion was pancreatoduodenectomy with vascular reconstruction. The most common symptom was obstruction jaundice, observed in 29 (82.8%) patients. In 9 (25.7%) cases diabetes mellitus was diagnosed. Eleven (68.7%) patients underwent preoperative endobiliary stenting, five (31.3%) - percutaneous transhepatic biliary drainage. The pancreatoduodenectomy was performed with bilirubinemia not exceeding 100 mcM /l. The most common determined pathology was the pancreatic head carcinoma- 14 (40.2%) cases and the ampulla of Vater carcinoma - 12 (34.2%). The other pathologies were as follows: distal cholangiocarcinoma- 5 (14.3), duodenal cancer - 3 (8.5%) and chronic fibrous-degenerative pancreatitis -1 (2.8%).

Biochemical leakage was registered in 6 cases (17.1%), the B grade pancreatic fistula - in 3 cases (8.5%), C grade - in 1

case (2.8%). The postoperative gastroparesis was observed in 5 (14.2%) patients: grade A-3 cases, grade B-2 cases, grade C no cases. The pancreatic stump hemorrhage into the gastric lumen was registered in 4 patients (11.4%). No patient required for re-laparotomy, the hemorrhage was arrested by endoscopic argon-plasma coagulation (ERBE 200 D) and conservative treatment.

The pancreatogastrostomy method can be used irrelevant of the pancreas parenchyma structure and the main pancreatic duct diameter.

Keywords: periampullary tumors, pancreatodigestive anastomosis, biochemical leakage, pancreatic fistula, postoperative gastroparesis.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПАНКРЕАТОГАСТРОСТОМИИ НА ЭТАПЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНЭКТОМИИ

¹Усенко А.Ю., ²Васильев А.В., ¹Цубера Б.И.

¹Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины, Киев; ²Национальный институт рака, Киев, Украина

Цель исследования - анализ результатов применения метода панкреатогастротомии на этапе реконструкции путем оценки технических аспектов и определение частоты послеоперационных осложнений.

В статье проанализированы результаты 35 (13 мужчин и 22 женщины, средний возраст 53,2 года) панкреатодуоденэктомии с применением метода панкреатогастротомии на реконструктивном этапе за период 2019-2020 гг. Критерием исключения из исследования явилась панкреатодуоденэктомия с сосудистой реконструкцией. Наиболее распространенной симптоматикой являлась обтурационная желтуха - 29 (82,8%) пациентов. В 9 (25,7%) случаях диагностирован сахарный диабет. Предоперационное эндобилиарное стентирование проведено 11 (68,7%) пациентам, чрескожная чреспеченочная холангиостомия - 5 (31,3%). Панкреатодуоденэктомии выполняли при показателе билирубинемии не выше 100 мкмоль/л. Наиболее распространенной патологией являлась карцинома головки поджелудочной железы - 14 (40,2%) случаев и большого сосочка двенадцатиперстной кишки - 12 (34,2%). Остальные случаи: дистальная холангиокарцинома - 5 (14,35%), рак двенадцатиперстной кишки - 3 (8,5%) и хронический фиброзно-дегенеративный панкреатит - 1 (2,8%). Среднее время оперативного вмешательства составило 6 часов, колеблясь в пределах от 4 до 8 часов. Медиана кровопотери составила 400 мл (200-600 мл). Структура паренхимы поджелудочной железы в большинстве случаев - 23 (65,7%) была мягкой. Диаметр общего панкреатического протока составил, в среднем, 4±2,6 см.

Биохимическая несостоятельность зафиксирована в 6 (17,1%) случаях, панкреатический свищ степени В отмечен в 3 (8,5%) случаях, степени С - в 1 (2,8%). Послеоперационный гастростаз наблюдался у 5 (14,2%) больных. Кровотечение из культи поджелудочной железы в просвет желудка возникло у 4 (11,4%) пациентов. Релaparотомия не проведена ни в одном случае, остановка кровотечения выполнена с помощью эндоскопической аргоноплазменной коагуляции (ERBE 200 D) и консервативной терапии.

Метод панкреатогастротомии может быть использован независимо от структуры паренхимы поджелудочной железы и диаметра главного панкреатического протока.

რეზიუმე

პანკრეატოგასტროსტომიის მეთოდის გამოყენების გამოცდილება რეკონსტრუქციის ეტაპზე პანკრეატოდუოდენექტომიის დროს

¹ა.უსენკო, ²ავასილიევი, ¹ბ.ცუბერა

¹ა. შალიშვილის სახ. ქირურგიისა და ტრანსპლანტოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა; ²კიბოს ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტექნიკური ასპექტების შეფასების გზით პანკრეატოგასტროსტომიის გამოყენების შედეგების ანალიზი რეკონსტრუქციის ეტაპზე და პოსტოპერაციული გართულებების სიხშირის განსაზღვრა.

კვლევაში გაანალიზებულია 2019-2020 წწ. პერიოდში პანკრეატოდუოდენექტომიის 35 შემთხვევის შედეგები პანკრეატოგასტროსტომიის გამოყენებით რეკონსტრუქციის ეტაპზე 13 მამაკაცსა და 22 ქალში (საშუალო ასაკი - 53,2 წელი). კვლევიდან გამოირიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა პანკრეატოდუოდენექტომია სისხლძარღვოვანი რეკონსტრუქციით. ყველაზე გავრცელებულ სიმპტომს წარმოადგენდა ობტურაციული სიყვითლე - 29 (82,8%) პაციენტი. 9 (25,7%) შემთხვევაში დიაგნოსტირდა შაქრიანი დიაბეტი. ოპერაციამდელი ენდობილარული სტენტირება ჩატარდა 11 (68,7%) პაციენტს, კანკავალითი ღვიძლგავალითი ქოლანგიოსტომია - 5 (31,3%) პაციენტს. პანკრეატოდუოდენექტომია ჩატარდა ბილირუბინის მანევრების არაუმეტეს 100 მკმოლ/ლ-ის პირობებში. ყველაზე გავრცელებულ პათოლოგიას წარმოადგენდა პანკრეასის თავის კარცინომა - 14 (40,2%) შემთხვევა და თორმეტგოჯა ნაწლავის დიდი დვრილის კარცინომა - 12 (34,2%) შემთხვევა. სხვა შემთხვევებში აღინიშნა: დისტალური ქოლანგიოკარცინომა - 5 (14,3%), თორმეტგოჯა ნაწლავის კბო - 3 (8,5%) და ქრონიკული ფიბროზულ-დეგენერაციული პანკრეატიტი - 1 (2,8%). ოპერაციული ჩარევის საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა 6 (4-8) საათი. სისხლის დანაკარგის შედიანამ შეადგინა 400 (200-600) მლ. პანკრეასის პარენქიმის სტრუქტურა შემთხვევათა უმეტესობაში - 23 (65,7%) იყო რბილი. პანკრეასის საერთო სადინრის დიამეტრმა შეადგინა, საშუალოდ, 4±2,6 სმ.

ბიოქიმიური დისფუნქცია დაფიქსირდა 6 (17,1%) შემთხვევაში, პანკრეასის B ხარისხის ფისტულა - 3 (8,5%) შემთხვევაში, C ხარისხისა კი - 1 (2,8%) შემთხვევაში. ოპერაციის შემდგომი გასტროსტაზი აღინიშნა 5 (14,2%) პაციენტში. სისხლდენა პანკრეასის ტაკვიდან კუჭში განვითარდა 4 (11,4%) პაციენტში. რელაპაროტომია არ ჩატარებულა არც ერთ შემთხვევაში; სისხლდენის შეჩერება განხორციელდა ენდოსკოპიური არგონოპლაზმური კოაგულაციისა (ERBE 200 D) და კონსერვატიული თერაპიის მეშვეობით.

პანკრეატოგასტროსტომიის მეთოდი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას მიუხედავად პანკრეასის პარენქიმის სტრუქტურისა და პანკრეასის მოვარი სადინრის დიამეტრისა.

СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И СОСТОЯНИЯ КИСЛОРОДНОГО БЮДЖЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА КАРДИОПРОТЕКЦИИ

^{1,2}Тодуров Б.М., ^{1,2}Харенко Ю.А., ¹Харганович М.В., ¹Мокрик И.Ю., ^{1,2}Зеленчук О.В.

¹ГУ «Институт сердца МЗ Укра Шутика, Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шутика, Киев, Украина

Приобретённые пороки сердца, по данным различных авторов, составляют 2025% всех органических заболеваний сердца у взрослого населения [1,10], среди них преобладает недостаточность митрального клапана. Оперативные вмешательства на митральном клапане по частоте достигают 71,5 % операций, предпринятых по поводу приобретённых пороков сердца [4].

Для выполнения кардиохирургических операций у пациентов данной категории необходимо создание оптимальных условий сохранения стабильности кровообращения, к которым, в частности относится поддержание инотропной способности миокарда (ИСМ). Несмотря на постоянное усовершенствование методов анестезии и интенсивной терапии, обеспечивших низкие показатели госпитальной летальности (0,4-2,4%), осложнения во время кардиохирургических операций у пациентов с митральными пороками сердца (МПС) остаются. Значимое влияние на последний показатель оказывают интраоперационные методы защиты миокарда [2,4] и интраоперационные методы визуализации сократительной способности миокарда.

Часто во время операций на сердце пережимается аорта и прекращается коронарный кровоток, что требует защиты миокарда от ишемии. Большинство из современных методик интраоперационной кардиопротекции, включая кровяную кардиоплегию, обеспечивают надежную и эффективную защиту миокарда [5-7]. Однако все методики, основанные на кардиоплегической защите миокарда, которые также используются в настоящее время, подвергают сердце т.н. «мандаторной ишемии», когда миокард лишен коронарного кровотока [9], что в большинстве случаев приводит к ишемическо-реперфузионному повреждению в период после снятия зажима с аорты и восстановлению коронарного кровотока [3,8].

Учитывая вышеизложенное, все более сложными становятся и требуют совершенствования стратегии защиты миокарда. Обобщая вышеприведенные факты, следует сделать вывод о том, что вопрос оптимальной кардиопротекции остается открытым, что подтверждает актуальность данного исследования.

Целью исследования явилось сравнение уровней маркеров повреждения миокарда и состояния кислородного бюджета у пациентов при хирургической коррекции недостаточности митрального клапана в зависимости от способа кардиопротекции.

Материал и методы. Обследовано 85 пациентов с недостаточностью митрального клапана в возрасте $56,2 \pm 4,5$ г., поступивших в ГУ «Институт сердца МЗ Украины» для хирургической коррекции порока. Все больные в момент поступления были разделены с помощью простой фиксированной рандомизации на 2 группы. Больным проведена операция протезирования митрального клапана (ПМК) и анестезиологическое обеспечение согласно традиционной методики, принятой в ГУ «Институт сердца МЗ

Украины», разница заключалась только в методе кардиопротекции.

Больным I группы (n=40) проводилась терапия и оперативное вмешательство (ПМК) в соответствии с локальным протоколом интраоперационной кардиопротекции с использованием кристаллоидной кардиopleгии (раствор Бернштейдера) и традиционной симпатомиметической и диуретической терапии.

Больным II группы (n=45) терапия и оперативное вмешательство ПМК проводились в соответствии с локальным протоколом, а защита миокарда - с применением электрической фибрилляции сердца и интермиттирующих пережатий аорты.

Использовали искусственную электрическую фибрилляцию желудочков с интермиттирующими пережатиями аорты в условиях умеренной гипотермии (31-32°C) аппаратом «Shtocer» (Германия) переменным током частотой 50 Гц, напряжением 12 В и силой тока 25 мА. На выходе из искусственного кровообращения (ИК) согревание больного проходило с минимальным градиентом температуры, при достижении температуры тела 34-35°C проводили электрическую дефибрилляцию энергией в 10 Дж. Далее после окончания ИК проводили контроль гемодинамики, деканюляцию, гемостаз, оптимизировали симпатомиметическую поддержку в зависимости от показателей гемодинамики, послойно закрывали рану.

При поступлении в стационар, выходе из ИК (перфузии), перед переводом в отделение интенсивной терапии) ОИТ, при переводе из ОИТ пациентам фиксировали уровень маркеров повреждения миокарда (МПМ): тропонина I (TnI), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), КФК МВ фракции (КФК-МФ); показателей кислородного бюджета: гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), сатурации гемоглобина кислородом в артериальной и венозной крови (S_aO_2 и S_vO_2), парциальное давление кислорода в артериальной и венозной крови (p_aO_2 и p_vO_2); натрийуретического пептида (NTproBNP), лактата. Из статистических методов исследования использовали расчет критерия достоверности - t («критерий Стьюдента») и корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. Концентрация NTproBNP на протяжении исследования не превышала у всех пациентов 123 пг/мл, что соответствует удовлетворительному уровню (рис. 1), и у пациентов обеих групп имела одинаковую тенденцию к понижению, достоверных различий между группами по этому показателю не зафиксировано. В обеих группах перед переводом из ОИТ концентрация NTproBNP уже была достоверно ниже исходной.

Уровни других изученных МПМ (TnI, АЛТ, АСТ, КФК и КФКМВ) у всех обследованных пациентов в течение исследования не выходили за пределы нормы и не претерпевали статистически значимой динамики как при сравнении между этапами, так и между группами (таблица 1).

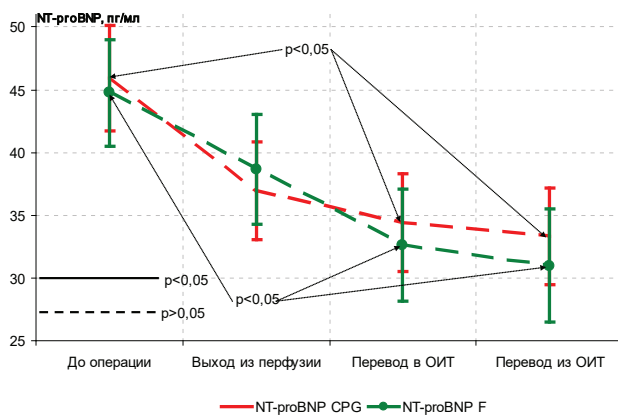


Рис. 1. Концентрация NTproBNP при использовании двух методов кардиопротекции

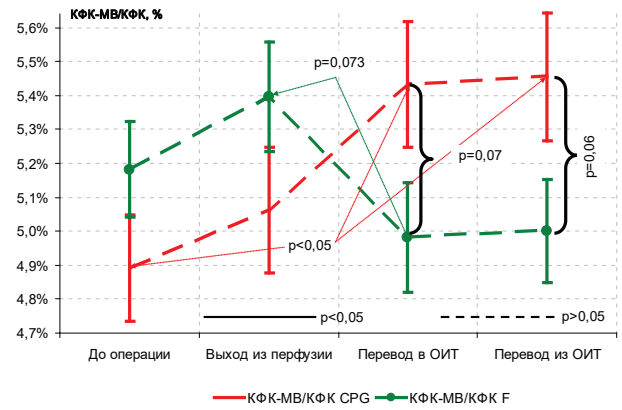


Рис. 2. Соотношение KFKMB/KFK при использовании двух методов кардиопротекции

Таблица 1. Уровни TnI, АЛТ, АСТ, КФК и КФКМВ при использовании двух методов кардиопротекции

МПИМ	Группа	Этап			
		До операции	Выход из перфузии	Перевод в ОИТ	Перевод из ОИТ
ТnI, нг/мл	I	0,20±0,07	0,21±0,08	0,20±0,07	0,18±0,06
	II	0,19±0,07	0,20±0,07	0,17±0,06	0,17±0,06
АЛТ, МЕ/л	I	20,2±9,6	20,0±9,5	20,9±9,7	20,7±9,6
	II	19,4±8,9	20,4±8,9	20,4±8,9	19,4±8,9
АСТ, МЕ/л	I	18,7±9,6	19,0±10,1	18,6±9,8	18,8±10,1
	II	20,3±11,2	20,7±11,3	20,5±11,2	19,8±11,2
КФК, МЕ/л	I	104,1±40,3	107,7±39,9	107,4±41,3	107,2±43,2
	II	98,0±41,1	99,0±41,1	99,3±41,1	98,9±41,1
КФКМВ, МЕ/л	I	4,9±1,8	5,3±2,1	5,6±2,0	5,6±2,0
	II	5,0±2,2	5,2±2,2	4,9±2,3	5,0±2,5

Динамика соотношения КФКМВ/КФК при использовании двух методов кардиопротекции представлена на рис. 2. В каждой из групп между этапами достоверных ($p > 0,05$) изменений не зафиксировано, однако в I группе перед переводом в ОИТ величина соотношения КФКМВ/КФК превысила исходный уровень достоверно ($p = 0,03$), тогда как на этом же этапе во II группе произошло её снижение ($p = 0,073$), так что между группами различие приблизилось к достоверному ($p = 0,07$). К переводу из ОИТ статистическая значимость различий между группами несколько увеличилась ($p = 0,06$).

Таким образом, концентрация исследованных МПИМ у обследованных больных не выходила за пределы нормы, причём статистически значимая динамика зафиксирована толь-

ко в отношении концентрации NTproBNP. Соотношение КФКМВ/КФК, хотя и находилось в пределах нормы в обеих группах обследованных больных, всё же с 3 этапа исследования имело различную динамику, снижаясь во II группе и повышаясь в I группе. Из вышеизложенного следует, что, по всей вероятности, применение электрической фибрилляции для кардиопротекции в менее негативно влияет на миокард, чем кардиopleгия.

Достоверных различий между группами по показателям гемического звена транспорта кислорода не наблюдалось (рис. 3). В обеих группах на выходе из перфузии содержание кислорода в артериальной крови достоверно снизилось в связи с гемодилюцией и далее существенно не изменялось.

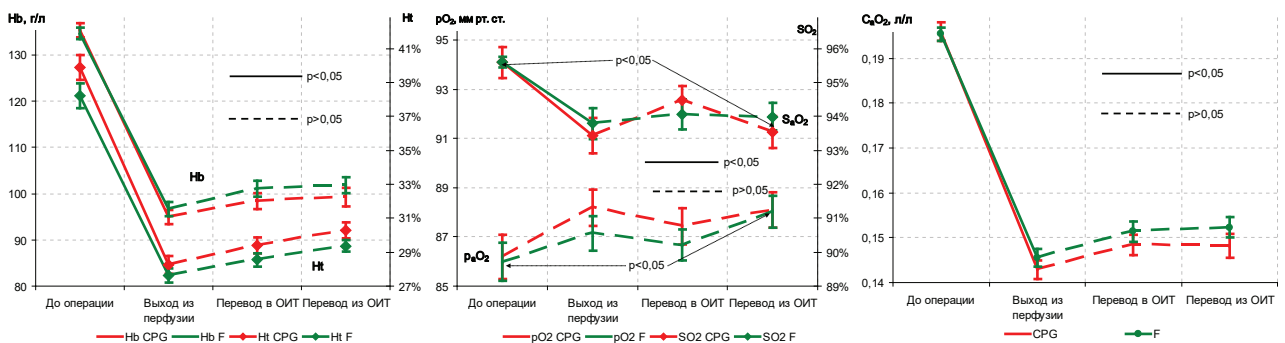


Рис. 3. Динамика показателей гемического звена транспорта кислорода у пациентов с недостаточностью митрального клапана при её коррекции с применением двух способов кардиопротекции

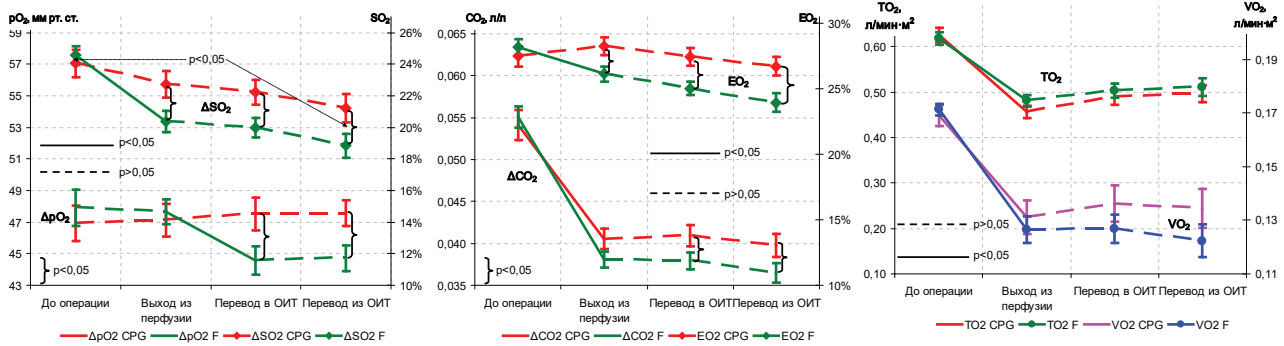


Рис. 4. Динамика показателей транспорта и потребления кислорода у пациентов с недостаточностью митрального клапана при её коррекции с применением двух способов кардиопротекции

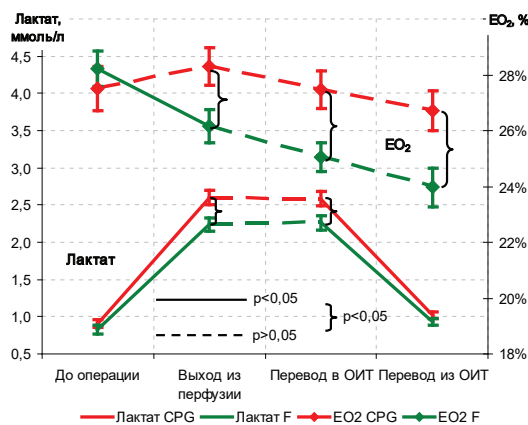


Рис. 5. Динамика уровня лактата у пациентов с недостаточностью митрального клапана при её коррекции с применением двух способов кардиопротекции

Таблица 2. Зависимость уровня лактата от СИ и коэффициента экстракции тканями кислорода в зависимости от способа кардиопротекции

Показатель	Группа	Этапы			
		До операции	Выход из перфузии	Перевод в ОИТ	Перевод из ОИТ
СИ	I	-0,41±0,13	0,42±0,13	0,35±0,14	0,39±0,13
	II	-0,43±0,12	0,21±0,14	0,27±0,14	0,20±0,14
E _{O2}	I	0,40±0,13	0,72±0,08	0,71±0,08	0,58±0,10
	II	0,50±0,11	0,72±0,07	0,70±0,08	0,54±0,11

Исходно ΔS_{O_2} и Δp_{O_2} в обеих группах не различались. На выходе из перфузии (ИК) в Δp_{O_2} различий между группами по-прежнему не наблюдалось, однако ΔS_{O_2} во II группе достоверно ($p < 0,04$), хотя клинически незначимо, ниже, чем в I группе. На последующих этапах и ΔS_{O_2} и Δp_{O_2} во II группе были достоверно ниже, чем в I группе, хотя ни в одной из групп эти показатели не выходили за пределы нормы. То же самое можно сказать и о ΔC_{O_2} . Рассчитанный по предыдущим показателям E_{O_2} исходно в обеих группах не различался, но на последующих этапах во II группе он был достоверно ($p < 0,02$) ниже.

Транспорт кислорода во II группе на всех этапах, кроме начального, недостоверно ($p > 0,1$) выше, чем в I группе, а потребление кислорода во II группе — недостоверно ($p > 0,2$) ниже, чем в I группе (рис. 4).

Динамика концентрации лактата в обеих группах была сходна, однако во II группе на выходе из перфузии и перед

переводом в ОИТ этот показатель был достоверно ($p < 0,03$) ниже, чем в I группе (рис. 5).

Уровень лактата коррелировал с сердечным индексом (СИ) и E_{O_2} (таблица 2). На выходе из перфузии (ИК) степень связи лактата с СИ во II группе была значительно, хотя и статистически незначимо, однако ниже, чем в I группе. Связь концентрации лактата с E_{O_2} в обеих группах была одинакова и ожидаема.

Таким образом, способ кардиопротекции существенно не повлиял на гемическое звено транспорта кислорода, динамика которого определялась гемодилюцией, возникающей во время ИК. Более адекватным снабжение тканей кислородом оказалось при использовании электрической фибрилляции сердца и интермиттирующих пережатий аорты, что подтверждается достоверно меньшими ΔS_{O_2} , Δp_{O_2} , ΔC_{O_2} , E_{O_2} и уровнем лактата. Концентрация лактата меньше зависела от величины СИ и, следовательно, определялась не состо-

янием миокарда, на которое мог повлиять способ кардиопротекции.

Выводы. Полученные результаты позволяют судить о следующем:

- на состояние миокарда способ кардиопротекции сердца не повлиял, хотя такой показатель, как соотношение КФКМВ/КФК был ниже во II группе, где различия были близки к достоверным; у больных этой группы состояние миокарда, оценённое по уровням МПМ, в меньшей степени влияло на гемодинамические показатели;

- на кислородный бюджет наибольшее влияние оказала гемодилюция, более выраженная в I группе, однако такие показатели, как ΔS_{O_2} , Δp_{O_2} , ΔC_{O_2} , E_{O_2} и уровень лактата свидетельствуют о более адекватном снабжении тканей кислородом на фоне защиты миокарда с помощью электрической фибрилляции сердца и интермиттирующих пережатий аорты.

В целом можно сказать, что оба способа кардиопротекции примерно в одинаковой степени отражаются на функциональном состоянии системы кровообращения, однако полученные результаты нашего исследования позволяют судить о том, что кардиопротекция с помощью электрической фибрилляции сердца и интермиттирующих пережатий аорты является более предпочтительной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая кардиоанестезиология. 5-е изд. Ф.А. Хенсли мл., Д.Е. Мартин, Г.П. Гревли. Пер.с англ. под. ред. А.А. Бунятян; Пео. Е.А. Хоменко, А.А. Никитин, С.А Циклинский, А.Н. Дячков; Науч. ред. Я.А. Шнейдер, М.Л. Гордеев, А.Е. Баутин. М: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство»; 2017. 1084 с.
2. Alessandro Vivacqua, John Robinson, Amr E. Abbas, Jeffrey M. Altshuler, Francis L. Shannon, Robert H. Podolsky, Marc P. Sakwa. Single-dose cardioplegia protects myocardium as well as traditional repetitive dosing: A noninferiority randomized

study. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. May 2020; 159(5): 1857-1863.

3. Boyce S.W. GUARD During Ischemia Against Necrosis (GUARDIAN) Study Investigators. Impact of sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high-risk CABG surgery patients: results of the CABG surgery cohort of the GUARDIAN study / S.W. Boyce, C. Bartels, R. Bolli R. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. – Vol. 126. – P. 420–427.

4. Grocott H.P., Stafford-Smith M. Organ protection during cardiopulmonary bypass. In Kaplan's Cardiac Anesthesia, ed by Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.L., Konstadt S.N., 5th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006, p. 985-1022.

5. Hausenloy D.J. Cardioprotection during cardiac surgery / D.J. Hausenloy, E. Boston-Griffiths, D.M. Yellon // Cardiovasc. Res. – 2012. – Vol.94, №2. – P. 253-265.

6. Jacob S., Kallikourdis A., Sellke F. et al. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2008. – Vol. 7(3). – P 491–498.

7. Mentzer R.M., Bartels C., Bolli R. et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the expedition study // The An Thorac Surg. – 2008. – Vol. 85 (4). – P. 1261–1270.

8. Mishra P. K. Fibrillatory arrest technique: is it worth tasting the old wine in new bottle? / P. K. Mishra // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2006. - Vol. 29(5). – P. 860–860.

9. Tomic V., Russwurm S., Möller E. et al. Transcriptomic and proteomic patterns of systemic inflammation in on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2912–2920.

10. Unger F., Rainer W.G., Horstkotte D. et al. Standards and concepts in valve surgery. A report of the task force of european heart institute (EHI) of the european academy of sciences and arts and the international society of cardiothoracic surgeons (ISCTS) // Thorac Cardiovasc Surg. – 2000. – Vol. 48(3). – P. 175-182.

SUMMARY

COMPARISON OF LEVELS OF MYOCARDIAL INJURY MARKERS AND THE STATE OF THE OXYGEN BUDGET IN PATIENTS WITH MITRAL INSUFFICIENCY DURING SURGICAL CORRECTION, DEPENDING ON THE METHOD OF CARDIOPROTECTION

^{1,2}Todurov B., ^{1,2}Kharenko Yu., ¹Khartanovich M., ¹Mokryk I., ^{1,2}Zelenchuk O.

¹Heart Institute Ministry of Health of Ukraine, Kiev;

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The aim of our study was to compare the levels of myocardial damage markers and the state of the oxygen budget in patients with mitral valve insufficiency during its surgical correction, depending on the method of cardioprotection.

We examined 85 patients with mitral valve insufficiency who underwent mitral valve replacement (MVR) surgery and anesthetic management according to the traditional method, the difference was only in the method of cardioprotection. In the I group (n=40) crystalloid cardioplegia (Bernsteinder's solution) was used, in the II group (n=45) - electrical fibrillation of the heart and intermittent clamping of the aorta. The level of markers of myocardial damage (MMD), indicators of the oxygen budget, and lactate were recorded in the patients.

The method of cardioprotection of the heart did not affect the state of the myocardium, although such an indicator as the ratio

of CPK MB/CPK was still lower in II group. In addition, in patients of this group, the state of the myocardium had a lesser effect on hemodynamic parameters. The oxygen budget was most influenced by the need for hemodilution, but indicators such as ΔSO_2 , ΔpO_2 , ΔCO_2 , EO_2 and lactate levels indicate a more adequate supply of oxygen to tissues against the background of myocardial protection using electrical fibrillation of the heart and intermittent clamping of the aorta.

Both methods of cardioprotection approximately equally affect the circulatory system, however, cardioprotection using electrical fibrillation of the heart and intermittent clamping of the aorta is more preferable.

Keywords: myocardial damage markers, oxygen budget, mitral valve insufficiency, cardioprotection, cardioplegia, electrical fibrillation.

РЕЗЮМЕ

СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И СОСТОЯНИЯ КИСЛОРОДНОГО БЮДЖЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА КАРДИОПРОТЕКЦИИ

^{1,2}Тодуров Б.М., ^{1,2}Харенко Ю.А., ¹Хартанович М.В.,
¹Мокрик И.Ю., ^{1,2}Зеленчук О.В.

¹ГУ "Институт сердца МЗ Украины", Киев; ²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шутика, Киев, Украина

Целью исследования явилось сравнение уровней маркеров повреждения миокарда и состояния кислородного бюджета у пациентов при хирургической коррекции недостаточности митрального клапана в зависимости от способа кардиопротекции.

Обследовано 85 пациентов с недостаточностью митрального клапана, которым проведена операция протезирования митрального клапана (ПМК) и анестезиологическое обеспечение согласно традиционной методики, разница заключалась только в методе кардиопротекции. В I группе (n=40) использовали кристаллоидную кардиопротекцию (раствор Бернштейндера), во II группе (n=45) - электрическую фибрилляцию сердца и интермиттирующие пережатия аорты. У пациентов фиксировали уровень маркеров повреждения миокарда, показателей кислородного бюджета, лактата.

На состояние миокарда способ кардиопротекции сердца не повлиял, хотя такой показатель, как соотношение КФК МВ/КФК был снижен во II группе. У больных II группы состояние миокарда в меньшей степени влияло на гемодинамические показатели. На кислородный бюджет наибольшее влияние оказала необходимость гемодилуции, однако такие показатели, как ΔS_{O_2} , Δp_{O_2} , ΔC_{O_2} , E_{O_2} и уровень лактата свидетельствуют о более адекватном снабжении тканей кислородом на фоне защиты миокарда с помощью электрической фибрилляции сердца и интермиттирующих пережатий аорты.

Оба способа кардиопротекции примерно в одинаковой степени отражаются на системе кровообращения, однако кардиопротекция с помощью электрической фибрилляции сердца и интермиттирующих пережатий аорты является более предпочтительной у пациентов с недостаточностью митрального клапана.

რეზიუმე

მიოკარდიუმის დაზიანების მარკერებისა და ჟანგბადის ბიუჯეტის დონეების შედარება მიტრალური სარქველის უკმარისობით პაციენტებში ქირურგიული კორექციის დროს, კარდიოპლევების ტიპის გათვალისწინებით

^{1,2}ბ.ტოდუროვი, ^{1,2}ი.ხარენკო, ¹მ.ხარტანოვიჩი, ¹ი.მოკრიკი,
^{1,2}ო.ზელენჩუკი

¹უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს გულის ინსტიტუტი, კიევი; ²პ.შუტიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული აკადემია, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მიოკარდიუმის დაზიანების მარკერებისა და ჟანგბადის ბიუჯეტის დონეების შედარება მიტრალური სარქველის უკმარისობით პაციენტებში ქირურგიული კორექციის დროს, კარდიოპლევების ტიპის გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია 85 პაციენტი მიტრალური სარქველის უკმარისობით, რომლებსაც ჩაუტარდათ მიტრალური სარქველის პროტეზირება და ანესთეზიოლოგიური მხარდაჭერა სტანდარტული პროტოკოლის მიხედვით, განსხვავება იყო მხოლოდ კარდიოპლევების ტიპში. I ჯგუფში (n=40) გამოყენებული იყო კრისტალოიდური კარდიოპლევაცია (ბერნშტეიდერის ხსნარი), II ჯგუფში (n=45) - გულის ხელოვნური ფიბრილაცია და აორტის ინტერმიტირებადი გადაჭერა. გამოვლენილი იყო მიოკარდიუმის დაზიანების მარკერების, ჟანგბადის ბიუჯეტის და ლაქტატის დონეების მანვენებლები.

მიოკარდიუმის მდგომარეობაზე კარდიოპლევების სახეობამ გავლენა არ მოახდინა, თანაფარდობის KFK-MB/KFK მანვენებელი ნაკლები იყო მეორე ჯგუფში. ამ ჯგუფში მიოკარდიუმის მდგომარეობა ნაკლებად მოქმედებდა ჰემოდინამიკურ მანვენებლებზე, ხოლო ისეთი მანვენებლები როგორცაა ΔS_{O_2} , Δp_{O_2} , ΔC_{O_2} , E_{O_2} და ლაქტატის დონე მიუთითებს ქსოვილების ჟანგბადით უფრო ადეკვატურ უზრუნველყოფაზე მიოკარდიუმის დაცვის აორტის ინტერმიტირებადი გადაჭერის და გულის ხელოვნური ფიბრილაციის ფონზე.

კარდიოპლევების ორივე მეთოდი თითქმის ერთნაირად მოქმედებს სისხლის მიმოქცევის სისტემაზე, თუმცა კარდიოპროტეკცია აორტის ინტერმიტირებადი გადაჭერისა და გულის ხელოვნური ფიბრილაციის გამოყენებით უფრო მისაღებია პაციენტებისათვის მიტრალური სარქველის უკმარისობით.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF RISK-BENEFIT RATIO OF USE OF SILICONE BOUGIE VERSUS ALTERNATIVE METHODS IN POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF ESOPHAGEAL ATRESIA

Dzidzava Z., Giorgobiani M., Tsuleiskiri I., Zenaishvili B., Mosidze E.

Pediatric Privat Clinic, Tbilisi, Georgia

Esophageal atresia is one of the most common congenital pathologies. More specifically, the survival rate in developed countries is 90%, while in developing ones it varies between 50-80%. Such a low survival rate in less developed countries is due to infection, poor postoperative care, lack of surgical experience and a longer postoperative control of the patients.

There are five types of congenital esophageal pathologies with or without fistula: esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula, esophageal atresia without fistula, esophageal atresia with proximal fistula, esophageal atresia with proximal and distal fistula, tracheoesophageal fistula (H-type) without atresia.

Incidence of esophageal atresia occurs in approximately 1:5000 live births.

Flexible silicone bougie is used for esophageal dilation, as a post-operative care procedure in treatment of esophageal atresia, as a preventive measure against development of strictures. The procedure is known as being highly uncomfortable for patients and parents alike, as well as carrying a high risk of damaging or perforating the esophagus, and causing bleeding from the stricture area. Its successful performance and mitigation of the risks depend on surgical technique, use of postoperative H2 blockers and postoperative care of the esophageal anastomosis.

Material and methods. We performed a retrospective study of neonatal patients who were diagnosed and treated for esophageal atresia with or without fistula.

Research was conducted on 28 patients: 12 male and 16 female with the following confirmed diagnoses: esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula – 20 patients, esophageal atresia without fistula (Long-Gap) – 2 patients, esophageal atresia with proximal fistula – 3 patients, esophageal atresia with H-type – 1 patient, esophageal congenital stenosis without fistula or esophageal atresia – 1 patient, and esophageal atresia with distal and proximal tracheoesophageal fistula – 1 patient.

All cases were managed at our clinic from May, 2017 to September, 2020 and were retrospectively analyzed taking into consideration gestation age, birth weight, accompanying anomalies, preoperative preparation, intraoperative technique and postoperative period, use of Bougie in postoperative period, endoscopic balloon dilatation and nutrition type.

Results and discussion: Several factors determined the best outcome among patients with esophageal atresia:

1. Non-existence of accompanying pathologies.
2. Adequate pre-operative preparation.
3. Intraoperative intervention by a surgeon.
4. Rational post-operative management.

The strict observance of all above-mentioned conditions without exclusion ensure a positive treatment outcome for the patients.

Application of esophageal Bougie serves as one of the integral components of managing the post operational period, and was performed in all patients with the view of preventing the so-called esophageal stricture within esophageal anastomosis. The first Bougie application was performed on the 14th day after the surgery, subsequently repeated in time periods determined by the general condition of the patient, up to the age of 1 y.o. The silicone bougie enabled us to avoid formation of the esopha-

geal stricture. However, the close consideration was given to the beneficial and adverse effects of the procedure while managing the post-operative period in newborns treated for the esophageal atresia. Namely, possible complications caused by conducting it: perforation of the esophagus, esophageal stricture and bleeding in other locations due to mechanical irritation, the stressful condition for the patient and parents. Use of bougie in the adult patients creates complications due to the developments in the oral cavity (teeth), and thus is not recommended without the mouth opening instrument, due to several anatomical, physiological and stress related reasons, since there is a high risk of developing the perforation of the stricture of the esophagus and/or another part of the esophagus, after improperly carrying out the procedure. This is determined by the peculiarity of enlarging the bougie, characteristics of its structure, which serves as the most significant challenge with the patient. It should be mentioned that, in case of the perforation of the esophagus, it's essential to manage the patient in the intensive care setting, which further creates challenges in terms of the positive outcome of the general condition of newborns. The risk of developing the internal hospital infections grows, it becomes necessary to insert the nasogastric tube, which should be carried out with control so that additional injury of the esophagus does not occur.

Inhibitors of H2 receptors should be administered with the view of lowering the acidity in the stomach. It is necessary to place the patient on parenteral feeding (NPO), which continues for 5-7 days (7 days in majority of cases).

Contrast imaging of the esophagus on day 7 after perforation, must be performed for full assessment. If there is no leak of the contrast substance determined, the decision will be made regarding starting an intake of food and liquid.

The aim of our research was to focus on negative aspects of the use of silicone bougie: esophageal bleeding, perforation, irritation of the esophageal anastomosis site, psychological stress of patients and their parents.

Therefore, it is extremely important to provide adequate complex post-operative management of esophageal atresia, which serves as the significant cornerstone for achieving the maximum outcome in terms of treatment and reliable functionality.

28 cases of newborns treated for esophageal atresia were studied through retrospective research. All newborns were investigated according to the protocol defined in a pre-operative manner. Intra-operative details were taken into consideration to creating esophageal anastomosis, which serves as the essential pre-condition in the postoperative management period of the esophageal atresia so that the needed for use of silicone bougie is avoided as much as possible.

Esophageal dilation with bougie has not been performed in these 28 cases. Four patients had a lethal outcome during the first three month after the surgery with the cause of death being several concomitant pathologies such as duodenal atresia, small bowel atresia, anorectal malformations, cardio-vascular anomalies, infection.

The weight of patients under investigation varied between 900-3700 grams, while the gestational age was 31-40 weeks.

Contrast investigation of the esophagus was carried out at the post-operative periods of 7th and 14th day after the surgery, at the ages of one month, three months, six months, one year, and then annually until the age of five. Research results in the process of investigation were analyzed by surgeon and radiologist, after which decisions were made whether to conduct further steps of investigations, such as:

1. Esophagoscopy – with the aim of ruling out esophageal reflux, as well as the cardia closure and assessing esophagitis.
2. Fibro-bronchoscopy – to rule out the recurrence of tracheo-esophageal fistula.

Based on the contrast imaging results, 14 children were suspected of esophageal stricture. In 10 patients the condition has significantly improved within one month after the surgery. In the remaining 4 patients it improved within three months after the surgery. At the age of one year after the surgery, there were no signs of stricture revealed by the contrast investigation of the esophagus. As a result of contrast investigation, the esophagus was presented within the x-ray boundaries, the diameter of the esophagus corresponded with age norms. The existing contrast was moving freely without delay.

It is noteworthy that by comparison to esophagoscopy, the contrast investigation of the esophagus is more beneficial, in terms of avoiding such complications as mechanical irritation and injury to the esophagus, and mitigating risks of perforation and bleeding from esophagus, especially in presence of reflux esophagitis, which is a frequent adverse effect of dilation with use of bougie. In addition, with improper use and irritation caused by the silicone bougie there are risks of injury to other areas of esophagus, developing esophageal diverticulum, oral cavity irritation, damaging the epiglottis, vocal cords and larynx. Irritation by silicone bougie may result the esophageal stricture.

In the authors' opinion, in comparison to the use of bougie, the contrast imaging of the esophagus has more beneficial aspects. It is by far less stressful and uncomfortable for all involved – the patient, parent and the physician. The risks of the esophagus perforation, injury to the esophagus, its mechanical irritation are kept to the minimum. The procedure enables to simply assess the entire esophagus and its passability. It is carried out by a surgeon at the radiology suite setting. The patient does not require sedation or anesthesia. The patient is placed on the 30-45 degrees inclined fluoroscopy table, in the Trendelenburg supine position. Fluoroscope enables to visualize thoracic cavity on the screen. 5 ml of the contrast Gastrografin is given to the patient orally. The contrast passes the esophagus, the site of the esophageal anastomosis. The entire esophagus, including the anastomosis site can be easily observed.

Only one patient treated for esophageal atresia has developed the esophageal stricture. The patient was born on the 32nd gestation week with the weight of 1100 grams. Endoscopic esophageal balloon dilation was performed. After having had recovered from esophageal atresia, the patient underwent the Nissen fundoplication procedure and 17 balloon dilations. Endoscopic balloon dilations were repeated in maximum 1-month periods.

One patient presented with 7 cm gap between the proximal and distal parts of the esophagus. Foker process was applied to stretch the esophagus, with subsequent creation of esophageal anastomosis. Alternatively, endoscopic balloon dilation was needed due to the developed stricture, resulted in by ischemia.

Based on the results obtained by the conducted study, the use of bougie for post-operative management of esophageal atresia has been reconsidered as a procedure of choice, and since, has been completely revoked at our clinic.

Contrast research control proved to be sufficient in the post-operative period to assess the esophagus stricture control. Esophagoscopy was needed with one patient to determine the need for Nissen fundoplication, for visualization of the existing stricture and endoscopic esophageal balloon dilation.

We present that taking into consideration our study outcomes, it can be concluded that in patients with esophageal atresia, namely, during the post-operative management, the use of esophageal bougie is not an essential. However, this does not rule out the possibility of using the silicone bougie, as the supplementary means during the other conditions, such as strictures developed due to burns of the esophagus as well as tumor processes of the esophagus, etc...

Based on all of the above, the contrast imaging of the esophagus in the process of the management and observation of the patient's recovery is valuable and safe method, and mitigates the risk of stricture development. It is less invasive and more comfortable for the patients treated for esophageal atresia with the view of achieving the sound and reliable outcomes.

REFERENCES

1. Baldwin D, Yadav D. Esophageal Atresia. 2020 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32809683.
2. Liu J, Yang Y, Zheng C, Dong R, Zheng S. Surgical outcomes of different approaches to esophageal replacement in long-gap esophageal atresia: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6942. doi: 10.1097/MD.0000000000006942.
3. Brzački V, Mladenović B, Jeremić L, Živanović D, Govedarović N, Dimić D, Golubović M, Stoičkov V. Congenital esophageal stenosis: a rare malformation of the foregut. *Nagoya J Med Sci*. 2019 Nov;81(4):535-547. doi: 10.18999/nagjms.81.4.535.
4. Tambucci R, Angelino G, De Angelis P, Torroni F, Caldaro T, Balassone V, Contini AC, Romeo E, Rea F, Faraci S, Federici di Abriola G, Dall'Oglio L. Anastomotic Strictures after Esophageal Atresia Repair: Incidence, Investigations, and Management, Including Treatment of Refractory and Recurrent Strictures. *Front Pediatr*. 2017 May 29;5:120. doi: 10.3389/fped.2017.00120.
5. Mahoney L, Rosen R. Feeding Difficulties in Children with Esophageal Atresia. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Jun;19:21-7. doi: 10.1016/j.prrv.2015.06.002. Epub 2015 Jun 24.
6. Chiang CM, Hsu WM, Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Chen HL, Wu JF. Risk factors and management for anastomotic stricture after surgical reconstruction of esophageal atresia. *J Formos Med Assoc*. 2021 Jan;120(1 Pt 2):404-410. doi: 10.1016/j.jfma.2020.06.020. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32586720.
7. Ordóñez Pereira J, Pérez Egido L, García-Casillas MA, Fanjul M, de la Torre M, Cerdá JA, Del Cañizo A, Peláez D, de Agustín JC. Measuring esophageal anastomotic stricture index as a predictor of dilatation following esophageal atresia surgical repair. *Cir Pediatr*. 2020 Jul 1;33(3):119-124. English, Spanish.
8. Morini F, Conforti A, Zani A, Sindjic-Antunovic S, Koivusalo A, Friedmacher F, van Heurn E, Pierro A, Hollwarth M, Bagolan P. Diagnostic Workup of Neonates With Esophageal Atresia: Results From the EUPSA Esophageal Atresia Registry. *Front Pediatr*. 2020 Aug 25;8:489. doi: 10.3389/fped.2020.00489.
9. Davidson JR, McCluney S, Reddy K, Hadjichristou N, Mutalib M, Monzon L, Yardley IE. Pediatric Esophageal Dilatations: A Cross-Specialty Experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020 Feb;30(2):206-209. doi: 10.1089/lap.2019.0592.
10. Besendörfer M, Müller H, Weiss C, Wagner A, Schellerer V,

- Hoerning A, Diez S. Association of clinical factors with postoperative complications of esophageal atresia. *Pediatr Neonatol.* 2021 Jan;62(1):55-63. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.09.001.
11. Aksionchik M, Marakhouski K, Svirsky A. Gastroesophageal reflux disease in pediatric esophageal atresia: Assessment of clinical symptoms and pH-impedance data. *World J Clin Pediatr.* 2020 Sep 19;9(2):29-43. doi: 10.5409/wjcp.v9.i2.29.
12. Syed MK, Al Faqeh AA, Othman A, Almas T, Khedro T, Alsufyani R, Almubarak D, Al Faqeh R, Syed S, Syed SK. Management of Early Post-Operative Complications of Esophageal Atresia With Tracheoesophageal Fistula: A Retrospective Study. *Cureus.* 2020 Dec 4;12(12):e11904. doi: 10.7759/cureus.11904.
13. Dey S, Jain V, Anand S, Agarwala S, Dhua A, Srinivas M, Bhatnagar V. First-Year follow-up of Newborns Operated for Esophageal Atresia in a Developing Country: Just Operating is not Enough! *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2020 Jul-Aug;25(4):206-212. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_88_19.
14. Dai DL, Zhang CX, Zou YG, Yang QH, Zou Y, Wen FQ. Predictors of outcomes of endoscopic balloon dilatation in strictures after esophageal atresia repair: A retrospective study. *World J Gastroenterol.* 2020 Mar 14;26(10):1080-1087. doi: 10.3748/wjg.v26.i10.1080.
15. Soccorso G, Parikh DH. Esophageal replacement in children: Challenges and long-term outcomes. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2016 Jul-Sep;21(3):98-105. doi: 10.4103/0971-9261.182580.
16. Del Pozo-García AJ, Piedracoba-Cadahia C, Sánchez-Gómez F, Marín-Gabriel JC, Rodríguez-Muñoz S. Complete resolution of dysphagia after sequential Polyflex™ stenting in a case of recurrent anastomotic stenosis in an adult with congenital esophageal atresia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Dec;110(12):826-829. doi: 10.17235/reed.2018.5620/2018.
17. Coppens CH, van den Engel-Hoek L, Scharbatke H, de Groot SAF, Draaisma JMT. Dysphagia in children with repaired oesophageal atresia. *Eur J Pediatr.* 2016 Sep;175(9):1209-1217. doi: 10.1007/s00431-016-2760-4.
18. Azakpa AL, Moulot OM, Ehua M, Bankole-Sanni R. Reoperation of Anastomotic Stricture after Oesophageal Atresia Repair: An Uncommon Event. *Afr J Paediatr Surg.* 2017 Apr-Jun;14(2):34-36. doi: 10.4103/ajps.AJPS_62_15.

SUMMARY

COMPARATIVE ASSESSMENT OF RISK-BENEFIT RATIO OF USE OF SILICONE BOUGIE VERSUS ALTERNATIVE METHODS IN POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF ESOPHAGEAL ATRESIA

Dzidzava Z., Giorgobiani M., Tsuleiskiri I., Zenaishvili B., Mosidze E.

Pediatric Privat Clinic, Tbilisi, Georgia

The aim of the present research is to assess the beneficial and adverse effects of silicone bougie use in comparison to alternative methods of post-operative management of esophageal atresia.

The study was carried on 28 patients treated at our healthcare institution for esophageal atresia during the period from May, 2017 to September, 2020. As an alternative to the use of esophageal bougie these patients were managed postoperatively, by utilizing the contrast imaging of the esophagus on the 7th and 14th days after surgery, and at the age of 1, 3, 6 months and one year. Unless the esophageal stricture has developed, the procedures are repeated annually until the age of 5.

The aim of utilizing the contrast imaging technique is to prevent the stricture of the esophagus and recurrence of trachea esophageal fistula.

Keywords: esophageal atresia with or without fistula, esophageal bouging, esophageal balloon dilatation, esophageal contrast imaging, tracheoesophageal fistula, silicon bougie.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА "ПОЛЬЗА-РИСК" БУЖИРОВАНИЯ И ДРУГИХ МЕТОДОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТРЕЗИЕЙ ПИЩЕВОДА

Дзидзавა З.М., Гиоргობიანი М.Ш., Цулейскири И.Г., Зенаишвили Б.Б., Мосидзе Э.Ш.

Педиатрическая Приват Клиника, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего исследования явилась оценка положительных и отрицательных эффектов использования силиконовых бужей в сравнении с альтернативными методами послеоперационного лечения атрезии пищевода.

Исследование проводилось на 28 пациентах, пролеченных в нашем лечебном учреждении по поводу атрезии пищевода в период с мая 2017 года по сентябрь 2020 года. В качестве альтернативы использовано пищеводного бужа эти пациенты получали лечение в послеоперационном периоде с использованием контрастной визуализации пищевода на 7-е и 14-е сутки после операции и в возрасте 1, 3, 6 мес и 1 год. В случае, если не разовьется стриктура пищевода процедуры повторяли ежегодно до 5 лет.

Принимая во внимание результаты проведенного исследования, следует заключить, что у пациентов с атрезией пищевода в послеоперационном периоде использование бужа пищевода не является необходимым.

Исходя из вышеизложенного, контрастная визуализация пищевода в процессе лечения и наблюдения за выздоровлением пациента является эффективным и безопасным методом, снижающим риск развития стриктуры. Он менее инвазивен и более удобен для пациентов, пролеченных по поводу атрезии пищевода, с целью достижения надежных результатов.

რეზიუმე

სილიკონის ბუჯის მნიშვნელობა საყლაპავის ატრეზიის პოსტოპერაციული პერიოდის მართვაში

ზ.ძიძავა, მ.გიორგობიანი, ი.წულეისკირი,
ბ.ზენაიშვილი, ე.მოსიძე

პედიატრიული პრივატ კლინიკა, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს სილიკონის ბუჯის გამოყენების დადებითი და უარყოფითი ასპექტების შედარება საყლაპავის ატრეზიის პოსტოპერაციული მკურნალობის სხვა ალტერნატიულ მეთოდთან მიმართებაში.

კვლევა ჩატარდა 28 პაციენტზე, რომლებიც მკურნალობდნენ ჩვენს კლინიკაში საყლაპავის ატრეზიით 2017 წლის მაისიდან -2020 წლის სექტემბრამდე. საყლაპავის კონტრასტული გამოკვლევა ამ

პაციენტებს ჩაუტარდა პოსტოპერაციულ პერიოდში მე-7, მე-14 დღეს, 1, 3, 6 თვის და 1 წლის ასაკში. პაციენტებს, რომლებსაც არ განუვითარდათ საყლაპავის სტრიქტურა პროცედურები ჩაუტარდა წელიწადში ერთხელ 5 წლის ასაკამდე.

არსებული კვლევის შედეგების გათვალისწინებით, შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ პოსტოპერაციულ პერიოდში საყლაპავის ატრეზიის მქონე პაციენტებში საყლაპავის ბუჯის გამოყენება არ წარმოადგენს აუცილებელ პირობას, თუმცა, ეს არ გამორიცხავს სილიკონის ბუჯის დამატებით გამოყენების შესაძ-

ლებლობას, ისეთი პათოლოგიების დროს, როგორცაა საყლაპავის დამწვრობის შედეგად გამოწვეული სტრიქტურა, ასევე საყლაპავის სიმსივნური პროცესები.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, საყლაპავის ატრეზიის მქონე პაციენტების პოსტოპერაციული მეთვალყურეობის დროს, საყლაპავის კონტრასტული გამოკვლევა ეფექტური და უსაფრთხო მეთოდია, რომელიც საყლაპავის ბუჯირებისგან განსხვავებით, ამცირებს საყლაპავის სტრიქტურის განვითარების რისკს და ზრდის დაავადების კეთილსაიმედო გამოსავალს.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ НЕВРОЛИЗ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ПЛЕКСОПАТИЕЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

^{1,2}Беляк Е.А., ^{1,2}Лазко Ф.Л., ^{1,2}Призов А.П., ^{1,2}Лазко М.Ф., ¹Маглаперидзе И.Г.

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва; ²Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. Буянова В.М.» Департамента здравоохранения Москвы, Российская Федерация

Плечевое сплетение формируется передними ветвями 4 нижних шейных и 1 грудного спинномозговых нервов (C5–C8, Th1). Повреждения плечевого сплетения – частая проблема, особенно после высокоэнергетических травм (экстремальные виды спорта, вождение мотоцикла), что нередко сопровождается вывихом головки плечевой кости и сопутствующим повреждением в плечевом суставе [1,2]. В последнее время наметился рост подобных повреждений. [3,4] Существуют различные классификации повреждения плечевого сплетения, самой полной и широко применяемой является классификация R.D. Leffert, учитывающая механизм и уровень повреждения, и согласно которой выделяют открытые, закрытые, надключичные и подключичные повреждения. [5]. В зависимости от клинических проявлений тяжелые повреждения плечевого сплетения делят на 2 группы: верхний паралич (Дюшена–Эрба) и нижний паралич (Дежерин–Клюмпке). Легкие повреждения проявляют себя в виде болевого синдрома, онемения, слабости в области руки. Консервативное лечение включает в себя медикаментозную терапию, ЛФК, физиотерапию, кинезиотерапию, электромиостимуляцию. Открытое хирургическое лечение включает в себя невролиз, шов нервов «конец-в-конец», перемещение нервов [6,7]. Альтернативой открытому невролизу являются миниинвазивные технологии [8,9]. Разработка техники эндоскопического невролиза, совместно с выполнением артроскопии плечевого сустава и устранением внутрисуставной патологии, позволит ускорить и минимизировать объем вмешательства и уменьшить вероятность развития послеоперационного фиброза. Эндоскопическая техника и дополнительная гидропрепаровка тканей, за счёт которой создаётся рабочее пространство для манипуляций, позволяют проводить операцию в более щадящем режиме. Огromным преимуществом является также качественное и четкое, даже при большом увеличении, изображение (вплоть до васкуляризации фасцикул), которое создаётся за счёт современных оптических систем. Выше-

изложенное, являя научной новизной, послужило причиной проведения данного исследования.

Случай из практики. Пациент 3., 60 лет, мужчина, получил травму в результате падения на левую руку, при этом не произошло перелома плечевой кости и вывиха головки плеча. После травмы появился болевой синдром в области плеча и верхней конечности. Затем пациент отметил появление онемения, болевого синдрома в области плечевого сустава и постепенное прогрессирование слабости в кисти. Обращался за помощью к специалистам разного профиля: терапевт, невролог, травматолог-ортопед. Проходил курсы комплексного консервативного лечения, однако без эффекта. Спустя 10 мес. после травмы обратился в Городскую клиническую больницу им. Буянова В.М. за помощью. Клинически выявлена гипотрофия мышц в области левой верхней конечности и левого плечевого сустава (Рис. 1).

Пациент предъявлял жалобы на боль в области левого плечевого сустава и, в меньшей степени, в области левой верхней конечности, на гипестезию в области левой кисти. Он отмечал «болезненную дугу» отведения, Jobe-test был положительным. Активный объем движений: сгибание 160°, отведение 100°, наружная ротация 30°, внутренняя ротация – до уровня ягодицы. Пассивный объем движений – полный. По шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) интенсивность болевого синдрома у пациента оценена в 9 баллов. Степень пареза в левой верхней конечности оценена в 3 балла по шкале Brad-dora. Нейропатический характер боли подтверждён шкалой PainDetect, составил 30 баллов. Пациент обследован: МРТ плечевого сустава, выявило признаки теносиновита сухожилия длинной головки бицепса, отрыв сухожилия надостной мышцы; МРТ шейного отдела позвоночника патологии не выявило; стимуляционная электронейромиография нервов левой верхней конечности показала первично-аксональное поражение подкрыльцового и мышечно-кожного нервов, с начальными признаками вторичной демиелинизации, снижение амплитуды до 70%;



Рис. 1. Область плечевого сустава с признаками мышечной гипотрофии



Рис. 2. Схематичное изображение разметки анатомических ориентиров области плечевого сустава

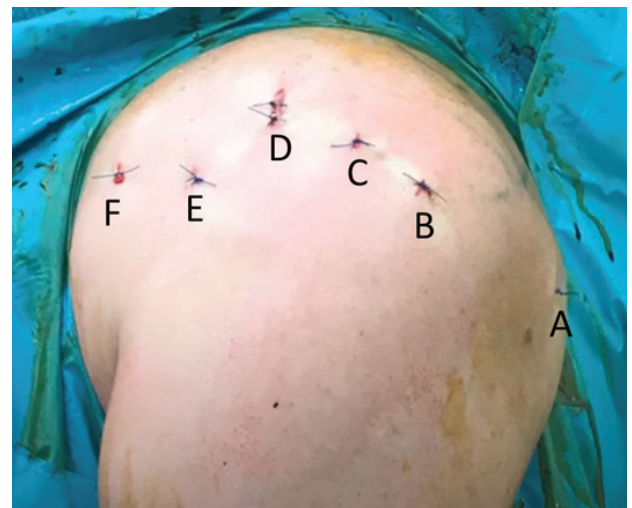


Рис. 3. Используемые доступы во время операции. А – Стандартный задний доступ. В – Передне-наружный доступ. С – Передний доступ. D – Передне-медиальный доступ. E – Латеральный транспекторальный доступ. F – Медиальный транспекторальный доступ

УЗИ левого плечевого сплетения подтвердило сдавление сплетения рубцовыми тканями [10,11]. Учитывая анамнез, отсутствие эффекта от консервативной терапии, принято решение о необходимости хирургического вмешательства – эндоскопического невролиза левого плечевого сплетения, артроскопии левого плечевого сустава.

Оригинальная хирургическая техника. Хирургическое вмешательство выполнялось в положении пациента «пляжное кресло» под комбинированной анестезией: эндотрахеальный наркоз и проводниковая блокада плечевого сплетения [12]. Во время операции применялась контролируемая гипотензия – систолическое давление держалось на уровне 90-100 мм. рт. ст. [13,14]. Использовалась небольшая осевая тракция за верхнюю конечность. Вмешательство выполнялось на водной среде (физиологический раствор) с ис-

пользованием артроскопической помпы. Сперва произвели разметку анатомических ориентиров маркером (Рис. 2) и артроскопических доступов (Рис. 3).

Саму операцию можно условно разбить на 4 этапа: а) собственно артроскопия плечевого сустава, устранение внутрисуставной патологии; б) релиз в области подлопаточной мышцы, визуализация клювовидного отростка, невролиз аксиллярного нерва; в) релиз в области малой грудной мышцы, отсечение ее от клювовидного отростка; г) доступ к плечевому сплетению, визуализация его структур, непосредственное выполнение невролиза.

Артроскопия плечевого сустава. Первый этап начали с выполнения классического заднего доступа в плечевой сустав через «мягкую точку» [15]. Выполнен осмотр внутрисуставных структур: фиброзно-хрящевой губы, сухожилия

длинной головки двуглавой мышцы плеча, сухожилий вращательной манжеты, суставного отростка лопатки и головки плечевой кости (Рис. 4).

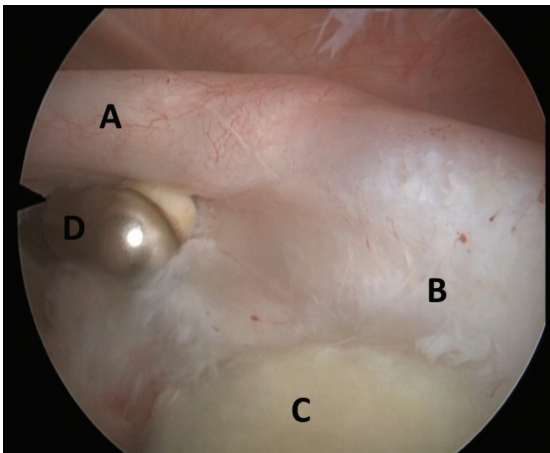
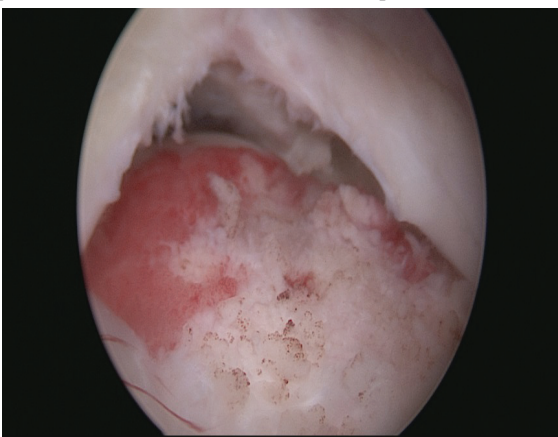


Рис. 4. Внутрисуставная артроскопическая картина. А – Сухожилие длинной головки двуглавой мышцы плеча с явлениями теносиновита. В – Верхний отдел фиброзно-хрящевой губы с дегенеративными изменениями. С – Суставной отросток лопатки. D – Головка аклятора



a)



b)

Рис. 5: a) Артроскопическая картина отрыва сухожилия надостной мышцы. b) Состояние после рефиксации сухожилия к головке плечевой кости

Выявлены умеренные признаки артроза 1 ст., явления синовита, признаки теносиновита сухожилия длинной головки бицепса, дегенеративные изменения передней фиброз-

но-хрящевой губы; отрыв сухожилия надостной мышцы от бугорка плечевой кости. Через стандартный передний порт выполнили тенотомию сухожилия бицепса, дебридемент участков фиброзной губы с дегенеративными изменениями, санацию сустава, частичную синовэктомию, рефиксацию сухожилия надостной мышцы однорядным швом при помощи якорных фиксаторов (Рис. 5).

Далее при помощи шейвера и аблятора произвели удаление тканей ротаторного интервала, выполнили установку передне-наружного порта, чтобы затем перевести туда артроскоп и приступить ко второму этапу.

Релиз в области подлопаточной мышцы, невролиз аксиллярного нерва. Выполнили удаление соединительных и выраженных рубцовых тканей вокруг сухожилия подлопаточной мышцы, также отсекали корако-акромиальную связку и выделили нижнюю и латеральную поверхность клювовидного отростка, выполнили релиз в области объединённого сухожилия короткой головки двуглавой мышцы плеча и клюво-плечевой мышцы. Затем выполнили релиз спереди и книзу от сухожилия подлопаточной мышцы и выделили подмышечный нерв, освободив его от окружающих рубцов и спаек (Рис. 6).

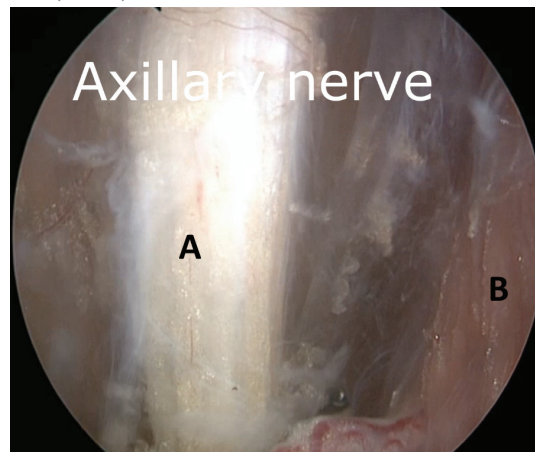


Рис. 6. А – Подмышечный нерв. В – Подлопаточная мышца

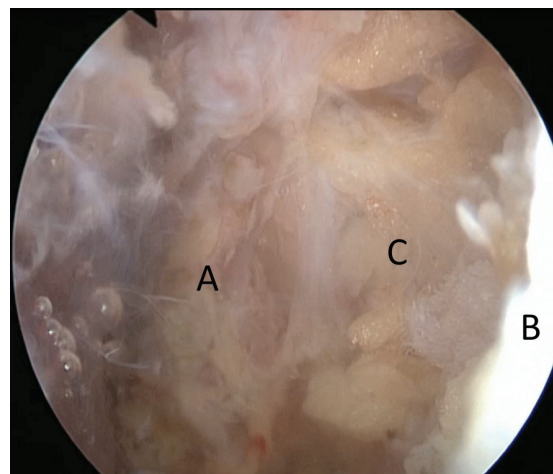


Рис. 7. А – Малая грудная мышца после отсечения. В – Клювовидный отросток. С – Жировая клетчатка в сформированном «окне» для доступа к сплетению

Релиз в области малой грудной мышцы, отсечение ее от клювовидного отростка. Затем перевели камеру в передний порт, выполнили дополнительный передне-медиальный до-

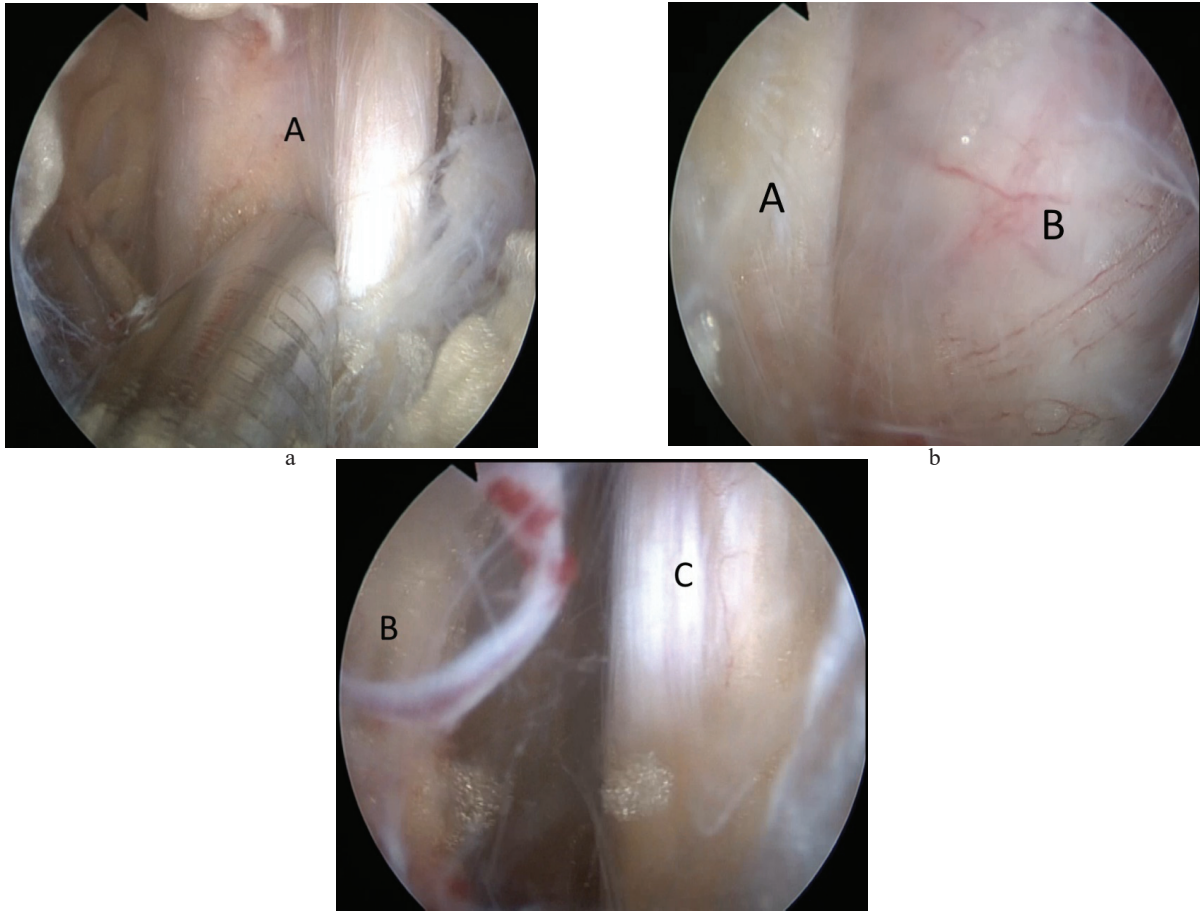


Рис. 8 a,b,c. Эндоскопическая картина плечевого сплетения. А – Латеральный пучок. В – Подключичная артерия. С – Задний пучок

ступ, через который вводили инструмент. Выделили клювовидный отросток, выполнили верхний и медиальный релизы, дойдя до места прикрепления малой грудной мышцы (Рис. 7).

Далее выполнили отсечение малой грудной мышцы от медиального края клювовидного отростка при помощи аблятора, чтобы создать «окно» для доступа непосредственно к плечевому сплетению.

Доступ к плечевому сплетению, непосредственное выполнение неврוליза.

Используя дополнительные транспекторальные доступы (медиальный для камеры и латеральный для инструмента), выполнили доступ к плечевому сплетению. Для этого отдели медиально отсеченную малую грудную мышцу и визуализировали рубцово изменённую жировую ткань в которой и располагалось плечевое сплетение. В этой зоне работали предельно аккуратно, преимущественно «тупо», используя поочередно обтуратор, аблятор в режиме коагуляции, шейвер («отворачивая» его от опасных зон). Углубившись на необходимое расстояние, визуализировали нервные пучки, окруженные спайками. После разделения спаек, определили латеральный пучок, задний пучок плечевого сплетения, подключичную артерию, четко определяя ее пульсацию (Рис. 8 a,b,c).

Разделив спайки спереди и сзади от сплетения, продвинулись глубже и определили неизмененную жировую ткань, в которой располагался медиальный пучок. Полное освобождение нервных структур от спаек послужило критерием выполнения полноценного неврוליза и завершения операции.

Клинический результат. Пациент уже на следующий день после операции отметил снижение болевого синдрома в области плечевого сустава, повышение силы в кисти. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы сняты на 12 суток. В послеоперационном периоде проводились перевязки, анальгетическая, метаболическая, сосудистая, нейротропная и витаминотерапия. Пациент начал пассивные и активные движения в плечевом суставе и ЛФК спустя 4 недели после операции. Косыночная иммобилизация проводилась в течение 4 недель. Спустя 6 месяцев после операции на контрольном осмотре отмечено сохранение незначительного болевого синдрома в области плеча (2 балла по шкале ВАШ), восстановление чувствительности и силы в верхней конечности и кисти (5 баллов по шкале Brad-dora). Пациент продолжает проходить реабилитационный протокол.

Заключение. Разработанная техника эндоскопического неврוליза плечевого сплетения в положении пациента «пляжное кресло» является удобной, эффективной, воспроизводимой альтернативой открытому хирургическому вмешательству, обладает рядом преимуществ: значительно лучшим косметическим результатом, меньшей травматичностью и кровопотерей, более лёгким послеоперационным восстановлением, позволяет одновременно устранить внутрисуставную патологию. Для операции требуется стандартное артроскопическое оборудование. Данная методика может быть рекомендована к изучению и внедрению в практику травматологов-ортопедов и нейрохирургов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Narakas A.O. The treatment of brachial plexus injuries. International Orthopaedics, vol. 9, no. 1, pp. 29–36, 1985.
2. Gutkowska O, Martynkiewicz J, Urban M, Gosk J. Brachial plexus injury after shoulder dislocation: a literature review. Neurosurg Rev. 2020 Apr;43(2):407-423. doi: 10.1007/s10143-018-1001-x. .
3. Doi K., Kuwata N., Muramatsu K., Hottotai Y., Kawai S. Double muscle transfer for upper extremity reconstruction following complete avulsion of the brachial plexus. Hand Clinics, vol. 15, no. 4, pp. 757–767, 1999.
4. Lovaglio AC, Socolovsky M, Di Masi G, Bonilla G. Treatment of neuropathic pain after peripheral nerve and brachial plexus traumatic injury. Neurol India. 2019 Jan-Feb; 67 (Supplement): S32-S37. doi: 10.4103/0028-3886.250699.
5. Leffert R.D. Brachial plexus. In: Green DP (ed.). Operative hand surgery, ed. 2nd. Churchill Livingstone, 1988. P. 1091–1108.
6. Новиков М.Л., Торно Т.Э. Травматические повреждения плечевого сплетения и современные способы хирургической коррекции. Часть II. Тактика лечения повреждений плечевого сплетения. Журнал Нервно-мышечные болезни. Номер: 1, стр. 18-26, 2013.
7. Noland SS, Bishop AT, Spinner RJ, Shin AY. Adult Traumatic Brachial Plexus Injuries. J Am Acad Orthop Surg. 2019 Oct 1;27(19):705-716. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00433.
8. Lafosse T, Le Hanneur M, Popescu IA, Bihel T, Mamejean E, Lafosse L. All-Endoscopic Resection of an Infraclavicular Brachial Plexus Schwannoma: Surgical Technique. Arthrosc Tech. 2018 Jul 30;7(8):e869-e873. doi: 10.1016/j.eats.2018.04.010.
9. Le Hanneur M, Colas M, Serane-Fresnel J, Lafosse L, Grandjean A, Silvera J, Lafosse T. Endoscopic brachial plexus neurolysis in the management of infraclavicular nerve injuries due to glenohumeral dislocation. Injury. 2020 Nov;51(11):2592-2600.
10. Мухамбеталиева И.Х., Дружинина Е.С., Дружинин Д.С. Методика ультразвукового исследования плечевого сплетения у взрослых в норме и при нейрогенном синдроме верхней апертуры. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2020; 14(4): 82–88. DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.11.
11. Griffith JF, Lalam RK. Top-Ten Tips for Imaging the Brachial Plexus with Ultrasound and MRI. Semin Musculoskelet Radiol. 2019 Aug;23(4):405-418. doi: 10.1055/s-0039-1694753.
12. John D. Higgins, Rachel M. Frank, Jason T. Hamamoto, Matthew T. Provencher, Anthony A. Romeo, and Nikhil N. Verma. Shoulder Arthroscopy in the Beach Chair Position. Arthrosc Tech. 2017 Aug; 6(4): e1153–e1158. doi: 10.1016/j.eats.2017.04.002.
13. Robert Gillespie, Yousef Shishani, Jonathan Streit, J P Wanner, Christopher McCrum, Tanvir Syed, Adam Haas, Reuben Gobezie. The safety of controlled hypotension for shoulder arthroscopy in the beach-chair position. J Bone Joint Surg Am. 2012 Jul 18;94(14):1284-90. doi: 10.2106/JBJS.J.01550.
14. Murphy GS, Greenberg SB, Szokol JW. Safety of Beach Chair Position Shoulder Surgery: A Review of the Current Literature. Anesth Analg. 2019 Jul;129(1):101-118. doi: 10.1213/ANE.0000000000004133. PMID: 30973381.
15. Burcu Erçakmak, Ceren Güneç Beşer, M. Hakan Özsoy, M. Deniz Demiryürek, Alp Bayramoğlu, K. Mutlu Hayran. Soft spot: the important zone at the standard posterior portal of shoulder arthroscopy. Turk J Med Sci. 2018 Feb 23;48(1):89-92. doi: 10.3906/sag-1708-54.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF ENDOSCOPIC BRACHIAL PLEXUS DECOMPRESSION IN A PATIENT WITH ROTATOR CUFF RUPTURE AND POST TRAUMATIC PLEXOPATHY

^{1,2}Belyak E., ^{1,2}Lazko F., ^{1,2}Prizov A., ^{1,2}Lazko M.,
¹Maglaperidze I.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

Posttraumatic brachial plexopathy – is an actual problem, which is usually seen after shoulder area trauma and is often accompanied with intraarticular pathology. In case of failed conservative treatment, open brachial plexus decompression is an effective procedure, however, it is pretty traumatic and is accompanied by number of complications and recurrences, what explains the necessity of development of low-traumatic, miniinvasive alternative techniques.

Purpose - develop a new mini-invasive endoscopic technique of brachial plexus decompression.

The new technique of fully endoscopic brachial plexus decompression was developed and presented in a 60-years old male patient with posttraumatic plexopathy and rotator cuff tear. Short-term clinical results were followed-up. The patient had a severe neuropathic pain syndrome in shoulder area before the surgery, there were neurologic impairments in upper extremity. The aspects of surgical technique are represented step-by-step.

According to VAS scale the severity of pain syndrome in the patient before the surgery was 9 points, 6 months after surgery decreased to 2 points. Patient underlines the regression of neurologic problems, increasing of strength in the hand. The preliminary results do let us characterize the developed technique of endoscopic brachial plexus decompression as a low-traumatic and effective alternative to open decompression, which eliminates pain syndrome and promotes early restoration of normal function of arm in patients with post-traumatic brachial plexus pathology, and which can be easily combined with intra-articular pathology treatment – rotator cuff rupture suturing.

Keywords: brachial plexus, axillary nerve, endoscopic decompression, neuropathic pain syndrome, shoulder joint, rotator cuff.

РЕЗЮМЕ

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ НЕВРОЛИЗ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ПЛЕКСОПАТИЕЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

^{1,2}Беляк Е.А., ^{1,2}Лазко Ф.Л., ^{1,2}Призов А.П., ^{1,2}Лазко М.Ф.,
¹Маглаперидзе И.Г.

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва; ²Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. Буянова В.М.» Департамента здравоохранения Москвы, Российская Федерация

Посттравматическая плексопатия плечевого сплетения – актуальная проблема, которая часто встречается после

травмы области плечевого сустава и иногда сочетается с внутрисуставной патологией. При безуспешности консервативного лечения, методика открытого неврוליза плечевого сплетения эффективна, однако, более травматична, сопровождается рядом осложнений и рецидивов, что обуславливает необходимость разработки малотравматичных миниинвазивных альтернатив.

Цель исследования - разработка и эффективность новой малоинвазивной эндоскопической методики неврוליза плечевого сплетения.

Разработана и представлена методика эндоскопического неврוליза плечевого сплетения, которая применена у пациента 60 лет с посттравматической плексопатией и повреждением вращательной манжеты плеча. Отслежены ранние клинические результаты. У пациента до операции присутствовал тяжёлый нейропатический болевой синдром

в области плеча, имелись неврологические расстройства в верхней конечности. Поэтапно приведена техника хирургического вмешательства.

Согласно шкале ВАШ интенсивность болевого синдрома у пациента до операции составила 9 баллов, спустя 6 мес. после операции уменьшилась и составила 2 балла. Пациент отмечает регрессирование неврологических расстройств, увеличение силы в кисти.

Полученный результат позволяет охарактеризовать разработанную технику хирургического вмешательства как малотравматичную и эффективную альтернативу открытому неврוליзу, способствующую устранению болевого синдрома и раннему восстановлению функции верхней конечности у пациентов с посттравматической плексопатией плечевого сплетения, которую можно сочетать с лечением внутрисуставной патологии – швом разрыва вращательной манжеты.

რეზიუმე

მხრის წნულის ენდოსკოპიური ნევროლიზი პაციენტში
მხრის მბრუნავი მანქეტის დაზიანებით და პოსტტრავმატიული პლექსოპათიით (კლინიკური შემთხვევა)

¹ე.ბელიაკი, ²ფ.ლაზკო, ^{1,2}პ.პრიხოვი, ^{1,2}მ.ლაზკო, ¹ი.მაღლაფერიძე

¹რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი, მოსკოვი; ²მოსკოვის ჯანდაცვის დეპარტამენტის
გ.ბუიანოვის სახ. ქალაქის კლინიკური საავადმყოფო, მოსკოვი, რუსეთი

მხრის წნულის პოსტტრავმატიული პლექსოპათია აქტუალური პრობლემაა, საკმაოდ ხშირი მხრის სახსრის მიდამოს ტრავმის შემდეგ, ზოგჯერ შერწყმული სახსარშიდა პათოლოგიასთან. კონსერვატიული მეურნალობის წარუმატებლობის შემთხვევაში, მხრის წნულის ღია ნევროლიზის მეთოდის ეფექტურია, მაგრამ არის უფრო ტრავმატიული, თან ახლავს გართულებები და რეციდივები, რაც განაპირობებს მინიინვაზიური ნაკლებტრავმატიული ალტერნატივების შემუშავების აუცილებლობას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მხრის წნულის ნევროლიზის ახალი მცირეინვაზიური ენდოსკოპიური მეთოდის შემუშავება.

შემუშავებული და წარმოდგენილია მხრის წნულის ნევროლიზის სრულად ენდოსკოპიური მეთოდის, რომელიც გამოყენებულ იქნა 60 წლის პაციენტთან პოსტტრავმატიული პლექსოპათიით და მხრის მბრუნავი მანქეტის დაზიანებით. აღწერილია ადრეული კლინიკური შედეგები. პაციენტს ოპერაციამდე აღენიშნებო-

და მიიმე ნეიროპათიური პოსტტრავმატიული სინდრომი მხრის მიდამოში, ასევე, ზედა კიდურის ნევროლოგიური დარღვევები. ქირურგიული ჩარევის ტექნიკა აღწერილია ეტაპობრივად.

პაციენტის ტკივილის სინდრომი, ვიზუალურ-ანალოგიური სკალის მიხედვით, შეადგენდა 9 ქულას, ოპერაციიდან 6 თვის შემდეგ კი შემცირდა 2 ქულამდე; პაციენტი აღნიშნავდა ნევროლოგიურ დარღვევების შემცირებას, ძალის ზრდას მტევანში.

მიღებული შედეგი იძლევა საფუძველს, რომ ქირურგიული ჩარევის შემუშავებული ტექნიკა შეფასდეს, როგორც მცირედ ტრავმატიული და ღია ნევროლიზის ეფექტური ალტერნატივა, რომელიც ხელს უწყობს ტკივილის სინდრომის მოხსნას და ზედა კიდურის ფუნქციის ადრეულ აღდგენას პაციენტებში მხრის წნულის პოსტტრავმატიული პლექსოპათიით, ასევე, იგი შეიძლება შერწყმული იყოს სახსარშიდა პათოლოგიის - მბრუნავი მანქეტის გაგლეჯის ნაკერის - მეურნალობასთან.

РАННЯЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ДИСТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

Дубовик С.Л., Бодня А.И.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Лечение внесуставных переломов дистального отдела плечевой кости по сей день остаётся актуальной проблемой, связанной, прежде всего, с сохранением функции локтевого сустава. Среди всех переломов костей скелета они занимают 2%, а в структуре всех повреждений в области локтевого сустава – 30% [4,9]. Несмотря на значительные достижения медицины, отмечается отсутствие единства взглядов на лечение переломов нижней трети плечевой кости.

Мнение о том, что ведущим методом лечения переломов данной локализации является хирургический, в современной литературе подвергается сомнению. Безусловно, можно получить удовлетворительный результат как консервативным, так и оперативным лечением. Тем не менее, оперативное лечение уменьшает риски несращения (8,7% против 20,6%), неправильных сращений (1,3% против 12,7%), невропатию лучевого нерва (2,7% против 9,5%), однако доля гетеротопической оссификации и местных осложнений (остеомиелит) увеличивается, составляя 8,8% и 2,9%, соответственно [4,6,13].

Функциональные ограничения после консервативного и оперативного лечения переломов данного отдела отмечаются в 41,3% среди посттравматических осложнений, приводя к первичной инвалидности вследствие травм. В структуре первичной инвалидности преобладает III группа – 88,3%, при этом 80,7% составляют мужчины трудоспособного возраста (94,5%) [5,10].

По данным литературы [3,4], независимо от способа лечения больных с дистальными переломами плечевой кости, осложнения составляют 35 – 48% случаев. Среди этих повреждений непосредственной причиной осложнений является развитие контрактур в 12,7 – 59,6%, осевых деформаций – 8,3%, миграция имплантов – 3,3%.

До появления минимально инвазивного накостного остеосинтеза (МИО) наиболее часто (75,6%) использовался метод открытой репозиции и внутренней фиксации пластинами (ORIF). МИО имеет преимущества с косметической точки зрения, однако не улучшает функциональные исходы лечения. Внутрикостный остеосинтез на сегодняшний день не является общепринятым в связи с анатомическими особенностями дистального метаэпифиза плечевой кости (короткий и плоский фрагмент) [6,14]. Основной альтернативой ORIF является чрескостный остеосинтез (ЧКО). Консенсус по поводу оптимального метода лечения отсутствует, поскольку представленные методики имеют свои преимущества и недостатки [1].

Вышеизложенное свидетельствует о возможности выбора метода лечения в зависимости от тяжести повреждения и особенностей пациента, а также от оснащения, знаний и предпочтений специалиста. В процессе лечения больных с дистальными переломами плечевой кости возникает противоречие во взглядах на послеоперационное ведение, с одной стороны, связанное с необходимостью иммобилизации конечности после ORIF, а с другой – ранних движений, направленных на восстановление функции локтевого сустава в кратчайшие сроки. Учитывая

неблагоприятные результаты, инвалидизацию пациентов, данная проблема имеет не только медицинское, но и социальное значение [3,7,12].

Цель исследования – разработать оптимальный объём лечебных мероприятий на этапах медицинской реабилитации больных с переломами дистального отдела плечевой кости для восстановления двигательных ограничений локтевого сустава после чрескостного остеосинтеза.

Материал и методы. В течение последних двух лет под наблюдением находились 47 пациентов с внесуставными дистальными переломами плечевой кости. Из общего числа больных в возрасте от 20 до 68 лет лица мужского пола составили 28 человек, женского – 19, которые госпитализированы в клинику в ургентном порядке. У пострадавших отмечены унилатеральные повреждения плечевой кости (правой – 24, левой – 23). Количество открытых переломов I–II степени по шкале Gustilo & Anderson (1976) отмечались в 5 (11%) наблюдениях, травматическая невропатия лучевого нерва – у 2 (4%) больных.

Для объективизации проводимого клинического исследования и сравнительного анализа функциональных результатов лечения пациентов разделили на группу ретроспективного наблюдения – сравнения (контрольная) и группу проспективного наблюдения – исследования (основная). Группы не имели статистически достоверных различий по возрастным показателям, половой принадлежности и характеру повреждений. Для обеих групп диагностические методы исследования практически идентичны, однако лечебные и реабилитационные мероприятия имели принципиальные отличия:

- пациентам группы сравнения (n=26; 14 мужчин и 12 женщин; средний возраст – 35,2 лет) проведена открытая репозиция и внутренняя фиксация, согласно существующих методик АО/ASIF.

- пациентам группы исследования (n=21; 12 мужчин и 9 женщин; средний возраст – 31,9 лет) выполнен малоинвазивный остеосинтез с применением, разработанного нами, стержневого внешнего устройства [2].

Характер дистальных переломов плечевой кости, согласно международной классификации АО/ОТА, представлен в таблице 1, из которой следует, что выполненные оперативные пособия в достаточной степени сопоставимы в процентном соотношении и могут быть подвергнуты сравнительному анализу. Оперативные вмешательства с использованием различных пластин LC-DCP для накостного остеосинтеза в группе сравнения были пролонгированы по различным причинам в течение 7–14 суток (в среднем, 10,2 дней).

В послеоперационном периоде курс восстановительного лечения предусматривал стандартную схему профилактики осложнений, связанную с восстановлением функции локтевого сустава, работоспособности мышц, функции самообслуживания и подготовки к продолжению профессиональной деятельности.

В группе исследования выполнен ЧКО в сроки от 2 до 5 суток после травмы (в среднем, спустя 3,7 дня). Реабилитационные мероприятия проводились в соответствии с разработанными протоколами.

Таблица 1. Распределение больных по локализации переломов дистального отдела плечевой кости среди клинических групп

Клинические группы		Типы переломов – сегмент 12			Итого
		А	В	С	
Сравнения		16	9	1	26
Исследования		12	7	2	21
Всего	абс.	28	16	3	47
	%	59	34	7	100

тационные мероприятия у больных разработаны и условно разделены на 3 этапа, которые осуществляли, соблюдая методические принципы, такие как раннее начало, непрерывность и комплексный характер. Для пассивной разработки движений в локтевом суставе в раннем послеоперационном периоде использовали аппарат «Kinetec» (Германия). Биомеханическое обследование (ангулометрия) для определения объёма движений в локтевом суставе осуществляли по В.О. Марксу [8] с помощью разработанного на кафедре цифрового угломера-ротатометра. Полученные показатели сгибательно-разгибательных движений в суставе были сопоставимы с данными стандартного угломера (кроме ротационных).

Анализ сравнительных исходов лечения проводили, используя шкалу оценки клиники Mayo Elbow Performance Score (MEPS) [11], по основному показателю - амплитуда движений в локтевом суставе.

Статистическую обработку полученных данных проводили непараметрическим методом с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 для оценки частоты развития контрактур после применения двух видов остеосинтеза при лечении переломов данной локализации.

Клинические и биомеханические исследования выполнены согласно этике, изложенной в Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации. При госпитализации информация о целях проведения исследования и последующее использование результатов была доведена до респондентов, получено информированное согласие в его участии.

Результаты и обсуждение. Результаты оценки клинического материала в значительной мере зависели от послеоперационного ведения и реабилитации больных. Оценены ближайшие результаты лечения в каждой из клинических групп, в сроки от 4 до 6 мес. (в среднем, 4,5 мес.) после травмы. Контрольный осмотр до 3 мес. проводили ежемесячно путём активного вызова.

Клинико-статистический анализ показал, что в группе сравнения отмечены различия показателей, касающиеся послеоперационного ведения пациентов и характеризующие объём движений в повреждённом суставе. Прежде всего, по тем или иным причинам интенсивная и планомерная реабилитация не проводилась. Внешняя фиксация гипсовой шиной (18 наблюдений – 69%) осуществлялась, в среднем, 25,1 дней, а у остальных (8 наблюдений – 31%) составила 13,8 дней. Известно, что важность начала реабилитации заключается в правильной иммобилизации локтевого сустава в положении полного или максимально возможного разгибания сразу после операции [4]. Повяз-

ка снималась при выполнении перевязок, во время которых лечебную физкультуру (ЛФК) в 82% случаев начинали с активно-пассивных движений, осуществляемых самим пациентом в пределах объёма, вызывающего умеренную боль. Интенсивность ЛФК определялась самим пациентом и проводилась, в среднем, с 17,3 дня в течение 15 минут и до нескольких часов в сутки. По времени это совпадало со снятием швов и уменьшением болей в оперированной конечности. Кроме обезболивающей и противовоспалительной терапии с первых дней после операции в 76% наблюдений назначались медикаментозные средства, повышающие регенеративные способности тканей, а также терапия, направленная на улучшение условий микроциркуляции и обменных процессов в тканях на стороне повреждения (магнитотерапию, электрофорез, фонофорез). Средний срок пребывания в стационаре составил 18,2 суток. После прекращения иммобилизации пациенты получали электростимуляцию мышц плеча по биполярной методике и продолжили ЛФК только 17 (65%) больных, которые выполняли упражнения более активно и с дополнительным усилием.

Признаки консолидации констатированы рентгенологически и клинически после операции у 19 (79%) больных, в среднем, спустя 3,8 месяцев, у 5 (21%) пациентов – спустя 5,2 месяцев. Среди данной группы больных наблюдали 8 (30%) осложнений: случаи несращения плечевой кости возникли у 2 пациентов, поверхностной инфекции – у 1, гетеротопической оссификации – у 2, ятрогенная нейропатия лучевого нерва – у 3.

В группе исследования залогом положительных результатов применения аппарата внешней фиксации (АВФ) при дистальных переломах плечевой кости явилась разработка активной тактики ведения больных в раннем послеоперационном периоде. Исходя из этого, реабилитационные мероприятия условно проведены в 3 этапа:

I этап – начинался со следующего дня после наложения АВФ и продолжался до выписки больных из клиники. Малая травматичность операции позволила производить обезболивание в зависимости от индивидуальной реакции пациента на боль в течение 2–3 дней. Профилактика контрактур локтевого сустава начиналась с курса ЛФК, который был разделён в соответствии с ходом репаративных процессов на периоды: начальный, основной и восстановительный. ЛФК в начальном периоде для оперированной конечности проводили в форме ежедневных индивидуальных занятий с методистом в кабинете механотерапии с помощью аппарата «Kinetec» (рис.)



а – аппарат Kinetec (а) для пассивной разработки движений в локтевом суставе:
б – сгибание; в – разгибание в устройстве внешней фиксации

Таблица 2. Ранние функциональные результаты оперативного лечения больных с переломами дистальной трети плечевой кости

Локтевой сустав (движения)	Клинические группы (M±m)		P
	сравнения	исследования	
Разгибание/сгибание	97,7±9,7°	125±12,1°	p=0,9986
Супинация/пронация	168,5±4,6°	169,7±5,3°	p=0,2145

По предварительно заложенной программе в нём выполняли у больных серию, состоящую из 10–15 пассивных сгибательно-разгибательных движений в локтевом суставе, постепенно увеличивая с течением времени их частоту и амплитуду. Супинацию и пронацию предплечья рекомендовали производить до появления умеренных болевых ощущений поочередно 5–6 раз в день по 10–15 минут. Особое внимание придавали комплексному применению лечебных мероприятий. С целью оказания противовоспалительного эффекта в течение 3–5 дней продолжали антибиотикотерапию и ежедневный уход за АВФ. Для профилактики трофических расстройств назначали ангиопротекторы.

II этап – соответствовал периоду фиксации в АВФ и продолжался от момента выписки из стационара до его снятия. После ликвидации острых явлений, вызванных травмой, достижения репозиции и стабилизации АВФ, обычно больные не нуждались в ежедневных перевязках и, в среднем, спустя 6,5 дней после операции были переведены на амбулаторный этап наблюдения и лечения. ЛФК в основном периоде пациенты продолжали в кабинете механотерапии, затем проводили в виде самостоятельных занятий. Физические упражнения были направлены на увеличение интенсивности нагрузок и профилактику контрактуры в локтевом суставе. В этот период выполнялись все виды движений с полной амплитудой, но ограничивали поднятие тяжести.

III этап – соответствовал восстановительному периоду пациентов и продолжался с момента демонтажа АВФ до полной трудоспособности. Сроки фиксации костных отломков после ЧКО определялись индивидуально на основании клинико-рентгенологических признаков сращения и составили, в среднем, 87,4 дней, поскольку зависели от степени

тяжести перелома, возраста больного, сопутствующих заболеваний. Случаев несращений и других осложнений не выявлено. Демонтировали АВФ в условиях перевязочной стационара. Затем курс ЛФК был направлен на ликвидацию сохраняющихся ограничений функции конечности и максимально полное восстановление объёма всех движений. В домашних условиях пациенты расширяли выполнение бытовых навыков и часть профессиональных, исключая значительные физические нагрузки, до полного восстановления ограниченных функций локтевого сустава.

Нами прослежены и изучены результаты оперативного лечения дистальных внесуставных переломов плечевой кости в обеих клинических группах. По полученным данным проводили функциональную оценку исходов лечения пациентов (таблица 2).

Анализ объективных данных, представленных в табл. 2, выявляет статистически достоверным то, что после ORIF в группе сравнения отмечены безболезненные ограничения объёма движений в локтевом суставе, амплитуда которых составила 97,7±9,7°. При этом средний объём сгибания составлял 112,5±8,2° (от 85 до 120°), а объём разгибания – 14,8±8,7° (от 0 до 40°).

Несмотря на проведение занятий ЛФК и вне зависимости от типа переломов плечевой кости функциональные исходы лечения больных группы исследования после ЧКО в раннем послеоперационном периоде показали менее выраженные ограничения движений – 125±12,1°. Средний объём сгибания в этой группе составлял 130,4±12,3° (от 100 до 145°), а объём разгибания – 5,4±3,1° (от 0 до 10°).

Известно, что амплитуда движений в локтевом суставе является объективным критерием оценки восстановления

функции верхней конечности, а также критерием эффективности применявшегося способа хирургического лечения. Нами проанализирована зависимость функционального исхода от вида остеосинтеза и послеоперационного ведения больных в клинических группах. Выявлено, что частота развития сгибательно-разгибательной контрактуры локтевого сустава зависит ($p = 0,9986$) от применявшегося способа хирургического лечения у пациентов с дистальными внесуставными переломами плечевой кости (гипотеза о независимости даёт $\chi^2 = 10,164$; $p = 0,0014$). При этом статистически установлено, что ЧКО (по данным группы исследования) на 44% снижает риск развития сгибательно-разгибательной контрактуры локтевого сустава в раннем послеоперационном периоде относительно ORIF (по данным группы сравнения). Следует отметить, что в обеих клинических группах был практически восстановлен полный объём пронационно-супинационных движений. Достоверной разницы в результатах лечения между ними не выявлено.

Ранние исходы оперативного лечения в результате анкетирования по шкале MEPS в группе сравнения составили, в среднем, $78,7 \pm 11,1$ балла, в группе исследования – $84,4 \pm 8,7$ баллов. Лучшие исходы получены у больных, лечившихся разработанным нами стержневым АВФ, где положительные результаты (отличные и хорошие) составили 86% (18 / 21) наблюдений в сравнении с ORIF – 77% (20 / 26). Сравнительный анализ качества жизни (КЖ) пациентов в ходе исследования показал также, что субъективная оценка оперативных вмешательств практически совпадает с результатами MEPS. ЧКО позволяет обеспечить у больных удовлетворительный уровень КЖ уже в ближайшем послеоперационном периоде и хороший уровень бытовой и социальной адаптации к моменту демонтажа аппарата по сравнению с использованием ORIF на 10 – 15 баллов.

В итоге, суммируя показатели статистического анализа, отметим, что выявлена зависимость результатов лечения по MEPS от применявшегося способа хирургического лечения ($p = 0,669$) в клинических группах (гипотеза о независимости даёт $\chi^2 = 2,213$; $p = 0,331$) у пациентов с дистальными внесуставными переломами плечевой кости. При этом статистически установлено, что применение стержневого АВФ в сравнении с ORIF на 20,7% увеличивает вероятность отличного результата (90 – 100 баллов по MEPS) и на 8,8% снижает вероятность результата меньше, чем 75 баллов по MEPS.

Как следует из полученных результатов, наличие контрактур, которое преобладало в группе сравнения, оказало влияние на ближайшие исходы, ограничив функциональную активность после травмы дистального отдела плечевой кости. Согласно классификации Motrey V.F. [11] в обеих клинических группах выделен внешний тип контрактур, который был обусловлен внесуставными причинами, связанными с капсулой сустава, коллатеральной связкой, миогенным компонентом и гетеротопической оссификацией.

Применение ORIF сопровождалось поздней двигательной активностью в локтевом суставе, в связи с травматичностью самой операции и неуверенности хирурга в адекватной стабильности выполненного остеосинтеза (вероятность дестабилизации). Преобладали случаи сгибательной контрактуры (54,3%), которой способствовала нефизиологичность угла иммобилизации сустава. Считаем, что для данных повреждений недопустим чрезмерный срок внешней фиксации, а только необходимый. При этом, одной из причин развития контрактур является также невыполнение или на-

рушение пациентами рекомендуемого режима послеоперационной реабилитации [4]. Пассивное ожидание улучшения функционального исхода, отсутствие мотивации для начала движений в ранние сроки позволило нам выявить влияние данных факторов на задержку восстановления функции локтевого сустава.

Создавая условия для раннего включения повреждённого сустава в активный двигательный режим после ЧКО, мы старались психологически ориентировать пациентов группы исследования на максимальное с их стороны участие в лечебном процессе. Данный подход сократил время пребывания пациента в стационаре и способствовал уменьшению сроков его социально-трудовой реабилитации в домашних условиях, что согласуется с данными литературы [1,7,10].

Внедрение разработанных этапов реабилитации у пациентов трудоспособного возраста позволило приступить к профессиональной деятельности, не связанной с физическим трудом, а учащимся продолжить учёбу в период иммобилизации АВФ. При этом облегчённая компоновка устройства предоставила возможность пациентам обслуживать себя в быту без ограничений в течение периода консолидации, чувствовать себя адекватно в окружающей обстановке, решать свои повседневные задачи, не нуждаясь в постороннем уходе.

Исходя из этого, профилактика контрактур локтевого сустава должна быть основана на ранней реабилитации, которая требует продолжения исследований, посвящённых дальнейшему теоретическому усовершенствованию и практической реализации наиболее эффективных протоколов восстановительного лечения.

Выводы.

1. Максимально ранние активные и пассивные движения в локтевом суставе, сочетающиеся с медикаментозной и физиотерапией, при использовании разработанного внешнего устройства на стержневой основе позволяют сократить сроки восстановления постоперационных контрактур и обеспечить положительные (86%) анатомо-функциональные исходы в целом.

2. Послеоперационное ведение больных является многофакторным, где реабилитация должна быть направлена на профилактику и обратное развитие двигательных ограничений, а оценка ранних результатов лечения позволит прогнозировать отдалённый исход травмы и своевременно корректировать лечебно-реабилитационные мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бэц ИГ. Хирургическое лечение переломов плечевой кости и биологические аспекты остеосинтеза. Травма. 2017;6(18):167-73. doi: 10.22141/1608-1706.6.18.2017.121196
2. Бодня ОІ, Славов ВХ, Дубовик СЛ. Пристрій для черезкісткового остеосинтезу переломів дистального відділу плечової кістки. Патент України № 119470. 2019.
3. Бурьянов АА, Кваша ВП, Соловьёв ИА, Ковальчук ДЮ, Чекушин ДА. Профилактика, лечение и реабилитация посттравматических и постоперационных контрактур локтевого сустава. Літопис травматології та ортопедії. 2018;3-4(39-40):143-7. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lto_2018_3-4_28
4. Курінний ІМ, Страфун ОС. Результати лікування хворих із переломами дистального епіметафіза плечової кістки та їх наслідками. Травма. 2019;3(20):60-67. doi: 10.22141/1608-1706.3.20.2019.172095
5. Науменко ЛЮ, Іпатов АВ, Зуб ТО, Маметьєв АО. Стан

інвалідності внаслідок травм верхньої кінцівки в Україні за 2017 рік. Травма. 2018;4(19):9-14. doi: 10.22141/1608-1706.4.19.2018.142100

6. Попсуйшапка ОК, Литвишко ВО, Ужигова ОС, Підгайська ОО. Частота ускладнень лікування діафізарних переломів кінцівок за даними Харківської травматологічної МСЕК. Ортопедія, травматологія та протезування. 2020;1(618):20-5. doi: 10.15674/0030-59872020120-25

7. Рой ІВ, Борзих НО, Пилипенко ОВ. Сучасний стан і проблемні питання реабілітації в травматології та ортопедії. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2019;1(100):52-7. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Votip_2019_1_11

8. Сухін ЮВ, Бодня ОІ, Баккар Тарек, Данілов ПВ. Портативний цифровий кутомір-ротатометр для визначення функції передпліччя. Патент України № 96850. 2015.

9. Ekegren CL, Edwards ER, De Steiger R, Gabbe BJ. Incidence, costs and predictors of Non-Union, Delayed Union and Mal-Union following long bone fracture. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018;15(12), Article ID:2845. doi: 10.3390/ijerph15122845

10. Mayland E, Hay-Smith E, Trehan G. Recovery-related anxiety and disability following upper limb injury: the importance of context. Disability and Rehabilitation. 2015;37(19):1753-9. doi: 10.3109/09638288.2014. 976719

11. Morrey BF. The elbow and its disorders. 4th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier. 2009;1232.

12. Sabapaty SR. Treatment of mutilating hand injuries: An international perspective. Hand Clinics. 2016;32(4):435-602. doi: 10.1016/S0749-0712 (16)30091-9

13. Van de Wall BJM, Ochen Y, Beeres FJP, Babst R, Link BC, Heng M. Conservative vs. operative treatment for humeral shaft fractures: a meta-analysis and systematic review of randomized clinical trials and observational studies. J. Shoulder Elbow Surg. 2020;29(7):1493-1504. doi: 10.1016/j.jse.2020.01.072

14. Zhao JG, Wang J, Wang C, Kan SL. Intramedullary nail versus plate fixation for humeral shaft fractures: a systematic review of overlapping metaanalyses. Medicine (Baltimore). 2015;94(11):1599. doi: 10.1097/MD. 0000000000000599

SUMMARY

EARLY REHABILITATION OF PATIENTS AFTER SURGICAL INTERVENTIONS ON THE DISTAL HUMERUS

Dubovik S., Bodnya A.

Odessa National Medical University, Ukraine

The aim of the study was to investigate effectiveness of early rehabilitation after two types of osteosynthesis on the functional results of surgical treatment of patients with extra-articular fractures on the distal part of the humerus. In the period of 4 to 6 months after the operation (an average of 3.5 months), 47 patients in two clinical groups were examined. 26 patients (the *comparison* group) underwent surgical treatment by the method of bone fixation with plates and screws. 21 patients (the *study* group) have been treated with transosseous osteosynthesis. Postoperative management in the *comparison* group was of a traditional nature. In the *study* group, methodological principles of rehabilitation have been developed, such as early onset, continuity and complex nature. The analysis of observations

of patients with injuries of this localization showed that it is possible to improve the results of treatment by functionally oriented management of patients in the postoperative period. Transosseous osteosynthesis in the *study* group allowed achieving the predominance of positive treatment results (86% vs. 77%) and becoming an effective means of preventing and eliminating elbow joint contractures in the early postoperative period ($125 \pm 12.1^\circ$ vs. $97.7 \pm 9.7^\circ$).

Keywords: fracture, humerus, osteosynthesis, rehabilitation.

РЕЗЮМЕ

РАННЯЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ДИСТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

Дубовик С.Л., Бодня А.И.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось определение влияния ранней реабилитации после двух видов остеосинтеза на функциональный результат оперативного лечения у пациентов с внесуставными переломами дистального отдела плечевой кости.

В сроки от 4 до 6 месяцев после операции (в среднем, 3,5 мес.) обследованы 47 больных, которым проведено хирургическое лечение методом накостного ($n=26$, группа сравнения) и чрескостного ($n=21$, группа исследования) остеосинтеза. Послеоперационное ведение больных группы сравнения имело традиционный характер. В группе исследования использованы методические принципы реабилитации, такие как раннее начало, непрерывность и комплексный характер. Анализ наблюдений за пациентами с повреждениями данной локализации показал, что улучшить результаты лечения возможно путём функционально ориентированного ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Чрескостный остеосинтез в группе исследования обеспечил преобладание положительных результатов лечения (86% против 77%) и является эффективным средством профилактики и устранения контрактур локтевого сустава в раннем послеоперационном периоде ($125 \pm 12,1^\circ$ против $97,7 \pm 9,7^\circ$).

რეზიუმე

პაციენტების ადრეული რეაბილიტაცია მხრის ძვლის დისტალურ ნაწილზე ოპერაციული ჩარევის შემდეგ

ს.დუბოვიკი, ა.ბოდნია

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადრეული რეაბილიტაციის გავლენის განსაზღვრა ოპერაციული მკურნალობის ფუნქციურ შედეგებზე პაციენტებში მხრის ძვლის დისტალური ნაწილის სახსარგარეთა მოტეხილობებით ოსტეოსინთეზის ორი ტიპის შემდეგ.

ოპერაციიდან 4-6 თვის (საშუალოდ, 3,5 თვის) შემდეგ გამოკვლეულია 47 პაციენტი, რომელთაც ქირურგიული მკურნალობა ჩატარდა ოსტეოსინთეზის

ძვალზედა (n=26, შედარების ჯგუფი) და ძვალგავლითი (n=21, საკვლევი ჯგუფი) მეთოდებით.

პოსტოპერაციული მართვა შედარების ჯგუფში მიმდინარეობდა ტრადიციული მეთოდებით. საკვლევი ჯგუფში გამოყენებული იყო რეაბილიტაციის შემუშავებული მეთოდოლოგიური პრინციპები: დაწყება ადრეულ ვადაზე, უწყვეტობა და კომპლექსური ხასიათი.

დაკვირვების შედეგების ანალიზით დადგენილია, რომ პოსტოპერაციულ პერიოდში პაციენტების ფუნ-

ქციურად ორიენტირებული მართვით შესაძლებელია მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება.

ძვალგავლითი ოსტეოსინთეზის გამოყენებამ საკვლევი ჯგუფში უზრუნველყო მკურნალობის დადებითი შედეგები (86% vs 77%). ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ იგი წარმოადგენს მხრის სახსრის კონტრაქტურის პროფილაქტიკის ეფექტურ საშუალებას ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში ($125 \pm 12,1^\circ$ vs $97,7 \pm 9,7^\circ$).

FACTORS INFLUENCING RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF METATARSALGIA AND THEIR PROGNOSTIC VALUE

¹Turchin O., ¹Liabakh A., ²Omelchenko T., ¹Poliachenko I.

¹State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics by National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv;

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Metatarsalgia (M) is a painful condition in the forefoot, located under heads of metatarsals, depended on their specific structure [1]. Considered is that the reasons for the pain syndrome are the long-term cyclic overload of a plantar plate of the lesser toes with the development of degenerative changes therein [2]. 10% of the population complains of metatarsalgia at least once in a life. It occurs more frequently to women of middle and senior age [3].

Excessive body mass, durable physical and static loading combined with structural abnormalities of the forefoot are supposed to be the factors precipitating or complicating the matter [1,4]. However, it is difficult to identify the precise factors influencing to the disease progression.

The scholars conditionally distinguish into primary, biomechanically conditioned, and secondary, iatrogenic [5,6] metatarsal. The biomechanically conditioned metatarsalgia appears in up to 90% of the cases. Based on a forefoot structural abnormalities combined with overloading and excessive body mass, it provokes clinical symptomatic. Iatrogenic metatarsalgia is associated with *hallux valgus* surgery [1,7].

Surgical treatment of metatarsalgia stipulates remediation of mechanical discrepancy by corrective osteotomy of metatarsal bones to normalize the loading [8-10]. There is a range of surgical techniques for this purpose, to shorten the respective metatarsal bone (distal and proximal osteotomies, metatarsophalangeal joint resection arthroplasty, etc.) [11-13].

The remote results of metatarsalgia surgical treatment are unpredictable. The main complications thereof are recurrent metatarsalgia and its migration, toe's instability or extensive contracture, forefoot rigidity [14,15]. According to the literature, the last two mentioned occur in 12 – 30% of cases [9,15,16].

Given the incidence of the metatarsal bone corrective osteotomies, a component of *hallux valgus* surgery, it is essential to assess predictive value influencing the remote results of metatarsalgia surgery and to develop systems of prognostication.

Objective - to determine the prognostic value of factors that affect the long-term result of surgical treatment of metatarsalgia, to develop a system for predicting the results of surgical treatment of metatarsalgia.

Material and methods. This was a retrospective study, based on the review of medical cards of 172 patients with metatarsalgia

who underwent surgical treatment in our Institution from 2000-2019. The review of the medical cards was carried out according to the local Bioethics Committee. The average age of patients was $50,71 \pm 1,12$ years old (20 - 74); there were 14 men and 158 women. The average BMI was $26,71 \pm 3,55$ (18,47 – 34,93). The average observation period was $29,6 \pm 21,7$ (6 - 81) months.

Inclusion criteria: metatarsalgia under 2-4 metatarsal heads; informed consent; the participant's age over 18; no acute diseases; no traumas or previous surgery of foot in anamnesis; the absence of obliterating angiopathies of lower limbs and diabetes mellitus, no system diseases of a musculoskeletal system.

Exclusion criterion: metatarsalgia under the first metatarsal head.

Disregard criteria: surgical complications, rehabilitation routine violations, loss of control on separate stages of the research.

The diagnosis of metatarsalgia includes a combination of signs: pain under the head of the respective metatarsals, associated with the loading; plantar callosities located in the projection of the metatarsals; hammer 2-4 toes. Prerequisites for this were overload, weight gain, and the use of inappropriate shoes.

Radiological evaluation included weight-bearing antero-posterior radiographs in standing position on both feet with knee extended and avoiding internal or external rotation of the leg. Feet also were pointed in neutral position parallel to the sagittal plane. The X-ray beam was inclined in anterior-posterior direction on 15° and centered on the point between 1st tarso-metatarsal articulations. Violation of the M-parabola was determined by x-ray. The relative length of the first metatarsal bone was assessed. A relatively short first metatarsal bone was designated as an index minus.

The sonography assessments were carried out using system HD-11 XE (USA) with a 5 to 12 MHz linear transducer. The main sonographic signs were: unevenly reduced echogenicity in a plantar plate of a capsule of metatarsophalangeal joint with the distortion of its fibrous structure; the appearance of hyperechoic inclusions of different intensity and sizes; plantar plate thickening. Progressing degenerative changes of a plantar plate led to its partial or complete damage. Oedema of soft tissues and synovitis of the metatarsophalangeal joint, fibrotic changes in transcapsular adipose tissue were observed.

Two study groups were formed to evaluate the treatment results of patients with metatarsalgia. The main group consisted

of 107 patients who underwent Weil-osteotomy, metatarsals proximal osteotomy. In patients with dislocated metatarsophalangeal joint and hammer 2-4 toes, Weil-osteotomy combined with lengthening of the tendo m. extensor digitorum longus, resection of the distal end of proximal phalanx or arthrodesis of the proximal interphalangeal joint. The control group consisted of 65 patients who underwent another surgical treatment, which is used for metatarsalgia treatment (metatarsophalangeal resection arthroplasty, surgery of capsular-ligamentous and tendon apparatus of metatarsophalangeal joints, as well as the surgical therapy intended to remove only hammer 2-4 toes deformities).

During analyzation of the results of treatment of patients with metatarsalgia, factors were identified that influenced the final result of treatment. Among them: age, sex, BMI, index minus, hammer 2-4 toes. The prognostic assessment influence of separate factors were judged by comparing the frequency of positive treatment results, assessment of the ratio of chances for separate factors and defining prognostic indexes to evaluate them in a model.

At the first stage, the frequency of positive results was compared in the study groups as a whole and in the presence of individual characteristics (Table 1).

Table 1. Comparative assessment of the frequency of positive results in the both study groups of metatarsalgia patients

Factors	Groups	Positive results frequency		P (core-control)
		Core group	Control group	
		N (%±m)	N (%±m)	
Age	under 40	57/58 (98,3±1,7%)	26/35 (74,3±7,4%)	p=0,0001*
	> 40	42/49 (85,7±5,0%)	15/30 (50,0±9,1%)	p=0,001*
Sex	Men	8/9 (88,9±10,5%)	5/6 (83,3±15,2%)	p=0,756
	Women	91/98 (92,9±2,6%)	36/59 (61,0±6,3%)	p=0,0001*
BMI	under 25	50/53 (94,3±3,2%)	19/30 (63,3±8,8%)	p=0,0001*
	> 25	49/54 (90,7±3,9%)	22/35 (62,9±8,2%)	p=0,001*
Index minus	Yes	67/73 (91,8±3,2%)	25/42 (59,5±7,6%)	p=0,0010*
	No	32/34 (94,1±4,0%)	16/23 (69,6±9,6%)	p=0,013*
Hammer 2-4 toes	Yes	39/46 (84,8±5,3%)	18/37 (48,6±8,2%)	p=0,0001*
	No	60/61 (98,4±1,6%)	23/28 (82,1±7,2%)	p=0,005*
Total	-	99/107 (92,5±2,5%)	41/65 (63,1±6,0%)	p=0,0001*

note: * - statistically significant difference between the compared groups according to the factors being studied ($p < 0.05$, assessed by chi-square criterion)

Table 2. Compared frequency of positive results in the core group of metatarsalgia patients by separate factors (assessment of the impact of separate factors on the frequency of positive results in the core group)

Factors	Groups	N	Positive results frequency n (%)	Odds ratio OR (95%DI)	P
Age	under 40	58	57 (98,3%)	9,50 (1,1-80,2)	0,014*
	> 40	49	42 (85,7%)		
Sex	Men	9	8 (88,9%)	0,62 (0,1-5,6)	0,665
	Women	98	91 (92,9%)		
BMI	under 25	53	50 (94,3%)	1,70 (0,4-7,5)	0,479
	> 25	54	49 (90,7%)		
Index minus	Yes	73	67 (91,8%)	0,70 (0,1-3,7)	0,669
	No	34	32 (94,1%)		
Hammer 2-4 toes	Yes	46	39 (84,8%)	0,09 (0,0-0,8)	0,008*
	No	61	60 (98,4%)		

note: * - a statistically significant difference according to the studied factor ($p < 0.05$, assessed by chi-square criterion)

On the next stage, the frequency of positive results was compared as a whole in the core group by separate factors to assess their importance (influence) on the treatment results (Table 2).

Results and discussion. A particular set of factors in each patient stipulates the necessity of integral prognostic evaluation of probable positive outcomes. The presence of individual factors has a multidirectional effect, therefore, the task of this study was to develop a model for the dependence of the end results of treatment on a set of clinical factors.

On the first stage, the informational value of the factors associated with the probability of positive results was assessed. Bayesian probability analysis has been accepted as the methodological ground of the study [17].

Informational value indexes (IVI) were calculated using the following formula:

$$J(x) = 10 \lg \frac{P\left(\frac{x_j}{A_1}\right)}{P\left(\frac{x_j}{A_2}\right)} \times \frac{P\left(\frac{x_j}{A_1}\right) - P\left(\frac{x_j}{A_2}\right)}{2} \quad \text{where:}$$

$J(x)$ – an informational value of an individual subgroup for the X factor. For each feature, total amount of informational value indexes for separate sub-groups of the feature was calculated $IVI = \sum J(x)$;

$P(x_j/A_1)$ - a probability of positive results for an individual group (j) of features (X) in patient population having specific characteristics (A1);

$P(x_j/A_2)$ - a probability of positive results for an individual group (j) of features (X) in patient population without specific characteristics (A2).

The calculation of prognostic indexes (PI) based on sequential Wald analysis. The calculations were carried out according to the formula:

$$PL(x_j) = 10 \lg \frac{P\left(\frac{x_j}{A_1}\right)}{P\left(\frac{x_j}{A_2}\right)}$$

The basis for using this forecasting model is to calculate the sum of prognostic indexes (PI) for individual parameters and to compare the integral prognostic indexes (PI) with threshold values and their qualitative interpretation.

$$\sum PI = PI_1 + PI_2 + \dots + PIn$$

For each patient, the presence of a specific feature and its association with a group evaluates. Characteristic of each separate factor may increase or decrease the probability of positive treatment results achieving and will have an impact to the integral

value of prognostic index and definition of the groups with a low, middle, and high probability of positive results.

The maximum positive prognostic index score is +16, the minimum is – 10. The patients with total of prognostic indexes from -10 to -2 have a very low probability of positive results. The score from -2 to +6 indicates an average expectation for positive results. The total grade of prognostic indexes ($\sum PI$) from + 6 to + 16 indicates the high prognostic index of successful treatment result.

Prognostic factors and their prognostic indexes presented in Table 3.

An example of the implementation of the developed forecasting model: the patient H. with metatarsalgia under the head of second metatarsals, age under 40 years old (PI=6.6), female (PI=0.2), BMI under 25 (PI=1.3), no Index minus (PI=1.1) and hammer 2-4 toes (PI=6.9). The total grade of the prognostic indexes equals $\sum PI=16.1$, evidencing the high probability of positive surgery results.

In our study, among the highlighted factors that influenced to the final result of treatment, the statistically essential impact of the age, BMI > 25, *index minus*, 2-4 hammer toes on the prevalence of positive results frequency were defined. There is no statistically significant effect on the prevalence of the frequency of positive results of treatment for male factor ($P > 0.05$). However, a general trend towards a high frequency of positive results can be traced. The lack of difference could depend on a small number of observations (male patients). Thereby, almost all indicated factors have a reasonable impact on the frequency of positive results and their excess in the core group.

The analysis has demonstrated that the frequency of successful results in patients with metatarsalgia is significantly higher ($p < 0.05$) in the core group (92.5%) compared to the control one (63.1%). Only the difference in age factor and hammer 2-4 toes appeared relevant. The frequency of positive results of patients under 40 years old is significantly higher (98.3%) compared to the same in the group of those over 40 years old (85.7%); the probability of successful results in patients under 40 years old is 9.50 times higher than after the age of 40. The absence of hammer 2-4 toes in patients with M increases the chance of positive result (98.4%) in 0.09 times higher compared to the cases of its presence.

The factors as sex, BMI, and *index minus* demonstrated no effect on result.

The research on determining the impact and the prognostic assessment influence of separate factors on the surgical treat-

Table 3. Prognostic factors and prognostic indexes to predict the results of surgical treatment of metatarsalgia

Factors	Groups	Prognostic indexes (PI)	Informational value index (IVI)
1. Age	under 40	6.6	2.20
	> 40	-3.1	
2. Sex	Male	-1.9	0.05
	Female	0.2	
3. BMI	under 25	1.3	0.15
	> 25	-1.0	
4. Index minus	Yes	-0.4	0.06
	No	1.1	
5. Hammer 2-4 toes	Yes	-3.5	2.48
	No	6.9	

ment results of metatarsalgia under the heads of 2-4 metatarsals and elaboration of the prognostic system is original. It is worth to mention that there are very few data thereon in modern literature, represented by definitions of separate factors able to affect to the surgical treatment results of M. In the study of Pérez-Prieto D. et al. it has been established that increased BMI has no reasonable effect on functional results of metatarsalgia surgery [4]. Bevernage B.D. and Leemrijse T. have discovered essential interdependence between pre-surgical instability of the first metatarsophalangeal joint and the risk of metatarsalgia migration in the remote post-surgical period [8].

On the contrary, Biz C. et al. have established that factors as age, sex, BMI, smoking, and *Maestro* criteria in the pre-surgical period do not affect on long-term results of metatarsalgia surgery [15].

The prognostic system provides for the possibility of obtaining high, medium and low probability of a positive result of surgical treatment. If the risk of poor results is high, and the chosen method of treatment is assumed to appear inefficient, the physician and patient should consider alternative therapy. A patient must be informed on probable negative consequences and chances to obtain the desired result.

Conclusion.

1. Long-term result of surgical treatment of metatarsalgia under the heads of 2-4 metatarsals depends mostly on the factors of age (PI – 6.6) and factor of hammer 2-4 toes (PI – 1.1).

2. A high prognostic assessment of all treatment results should be expected with an overall assessment of prognostic factors from +6 to +16. The total assessment of prognostic factors from -2 to +6 determines the average probability of positive treatment results. The total amount of prognostic factors from -10 to -2 determines the low probability of achieving positive treatment results.

Ethical aspect. All procedures of the study, stipulating the involvement of the patient met standards of the institutional and/or national research committee and Helsinki declaration of 1964 as amended, or similar ethical standards. The article is recommended for publication by the Committee on biotic expertise by the State Institution “The Institute of Traumatology and Orthopedics by National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Minutes № 5 of 27.02.2020.

REFERENCES

1. Besse JL. Metatarsalgia // *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(1S):S29-S39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2016.06.020>
2. Doty JF, Coughlin MJ. Metatarsophalangeal joint instability of the lesser toes and plantar plate deficiency. // *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(4):235-45. doi: 10.5435/JAAOS-22-04-235.
3. DiPreta JA. Metatarsalgia, lesser toe deformities, and associated disorders of the forefoot. // *Medical Clinics of North America.* 2014;98(2):233-51. doi: 10.1016/j.mcna.2013.10.003.
4. Pérez-Prieto D, Cuenca M, Marí R, Martínez R, González G, Ginés A. The impact of body mass index on metatarsalgia surgical outcomes. // *International Orthopaedics.* 2019;43(6):1443-47. doi: 10.1007/s00264-018-4067-8.
5. Espinosa N, Maceira E, Myerson MS. Current concept review: Metatarsalgia. // *Foot & Ankle International.* 2008;29(8):871-9. doi: 10.3113/FAI.2008.0000.
6. Pearce CJ, Calder JD. Metatarsalgia: proximal metatarsal osteotomies. // *Foot and Ankle Clinics.* 2011;16(4):597-608. DOI: 10.1016/j.fcl.2011.08.007.

7. Turchin O, Lyabakh A. The differential diagnosis of metatarsalgia. // *Orthopaedics, traumatology and prosthetics.* 2018;4:48-52. DOI: <https://doi.org/10.15674/0030-59872018448-52>.
8. Bevernage BD, Leemrijse T. Predictive Value of Radiographic Measurements Compared to Clinical Examination. // *Foot Ankle Int.* 2008;29(2):142-9. doi: 10.3113/FAI.2008.0142.
9. Haque S, Kakwani R, Chadwick C, et al. Outcome of minimally invasive distal metatarsal metaphyseal osteotomy (DMMO) for lesser toe metatarsalgia. // *Foot & Ankle International.* 2016;37(1):58-63. <https://doi.org/10.1177/1071100715598601>.
10. Henry J, Besse JL, Fessy MH. Distal osteotomy of the lateral metatarsals: A series of 72 cases comparing the Weil osteotomy and the DMMO percutaneous osteotomy. // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* 2011;97(6):57-65. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2011.07.003>
11. O’Kane C, Kilmartin T. The Surgical Management of Central Metatarsalgia. // *Foot Ankle Inter.* 2016;23(5):415-19. <https://doi.org/10.1177/107110070202300508>;
12. Redfern DJ, Vernois J. Percutaneous Surgery for Metatarsalgia and the Lesser Toes. // *Foot Ankle Clinics.* 2016;21(3):527-50. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2016.04.003>;
13. Yeo NE, Loh B, Chen JY, Yew AK, Ng SY. Comparison of early outcome of Weil osteotomy and distal metatarsal mini-invasive osteotomy for lesser toe metatarsalgia. // *J Orthop Surg.* 2016;24(3):350-53. DOI: 10.1177/1602400315
14. Reddy VB. Metatarsal osteotomies: complications. // *Foot Ankle Clin.* 2018;23(1):47-55. doi: 10.1016/j.fcl.2017.10.001. 2017.
15. Biz C, Corradin M, Kanah WTK, Dalmau-Pastor M, Zorretta A, Volpin A, et al. Medium-long-term clinical and radiographic outcomes of minimally invasive distal metatarsal metaphyseal osteotomy (DMMO) for central primary metatarsalgia: do Maestro criteria have a predictive value in the preoperative planning for this percutaneous technique? // *Biomed Res Int.* 2018;1947024. doi: 10.1155/2018/1947024.
16. Highlander P, VonHerbulis E, Gonzalez A, Britt J, Buchman J. Complications of the Weil osteotomy. // *Foot Ankle Spec.* 2011;4(3):165-170. <https://doi.org/10.1177/1938640011402822>.
17. Hernández-Martínez JC, Vázquez-Escamilla J, Coronado-Puente M. Short-term results of Weils osteotomy in patients with propulsive metatarsalgia. // *Acta Ortop Mex.* 2017;31(1):48-52
18. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград: Медицина, Ленинградское отделение, 1978. — 296 с.

SUMMARY

FACTORS INFLUENCING RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF METATARSALGIA AND THEIR PROGNOSTIC VALUE

¹Turchin O., ¹Liabakh A., ²Omelchenko T., ¹Poliachenko I.

¹State Institution “The Institute of Traumatology and Orthopedics by National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; ²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Objective - to determine the prognostic value of factors that affect the long-term result of surgical treatment of metatarsalgia, to develop a system for predicting the results of surgical treatment of metatarsalgia.

A prospective trial of long-term results of surgical treatment of 172 patients with metatarsalgia was conducted from 2000 to 2019.

Two study groups were formed: the core study group comprising of 107 patients who underwent Weil-osteotomy, metatarsals proximal osteotomy. The control group consisted of 65 patients who underwent another surgical treatment (metatarsophalangeal resection arthroplasty, surgery of capsular-ligamentous and tendon apparatus of metatarsophalangeal joints, as well as the surgical therapy intended to remove only hammer 2-4 toes deformities). Clinical, instrumental and statistical (correlation-regression analysis) research methods were used. The factors that influenced the end result of treatment were identified.

The statistically significant influence of age, sex, BMI < 25, "index minus" and hammer 2-4 toes on the prevalence of positive treatment results were determined. The estimation of the informative nature of the presented factors for the probability of achieving positive results of treatment, the calculation of the prognostic coefficients and their sum were determined. The system for predicting treatment results of metatarsalgia involves the possibility of obtaining a high, medium and low probability of a positive result when applying surgical treatment.

The long-term result of surgical treatment of metatarsalgia under the heads of 2 – 4 metatarsals depends on age and factor "hammer 2-4 toes". A high prognostic evaluation of a successful treatment outcome should be expected with a total prognosis of + 6 to +16; a total estimate of prognostic coefficients from + 6 to +16 determines the average probability of positive treatment results; the sum of the prognostic coefficients from – 10 to – 2 determines the low probability of achieving positive treatment results.

Keywords: metatarsalgia, foot prognostic value, prediction system.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАТАРЗАЛГИИ, И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

¹Турчин Е.А., ¹Лябах А.П., ²Омельченко Т.Н.,
¹Поляченко Ю.В.

¹Государственное учреждение «Институт травматологии и ортопедии Национальной академии медицинских наук Украины», Киев; ²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Цель исследования – определить прогностическое значение факторов, влияющих на отдаленный результат хирургического лечения метатарзалгии, разработка системы прогнозирования результатов ее хирургического лечения.

Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов хирургического лечения 172 пациентов с метатарзалгией под головками 2-4 плюсневых костей за период 2000-2019 гг. Сформированы две группы исследования: основная группа включала 107 пациентов, которым выполнили Weil-остеотомию, проксимальную остеотомию плюсневой кости. Контрольную группу составили 65 пациентов, которым выполнены другие хирургические вмешательства (резекционная артропластика плюсне-фалангового сустава, операции на капсульно-связочном аппарате; вмешательства, направленные на коррекцию только молоткообразной деформации пальца). Использовали клинико-инструментальный и статисти-

стический (корреляционно-регрессионный анализ) методы исследования. Выделены факторы, влияющие на конечный результат лечения.

Установлено статистически значимое влияние возраста, пола, индекса массы тела, наличия короткой первой плюсневой кости, молоткообразной деформации 2-4 пальцев на частоту положительных результатов лечения. Определена оценка информативности представленных факторов для вероятности достижения положительных результатов лечения, проведен расчет прогностических коэффициентов и их суммарных показателей. Система прогнозирования результатов лечения метатарзалгии предусматривает возможность получения высокой, средней и низкой вероятности положительного результата при использовании хирургического лечения.

რეზიუმე

მეტატარზალგიის ქირურგიული მკურნალობის შედეგებზე მოქმედი ფაქტორები და მათი პროგნოზული მნიშვნელობა

¹ე.ტურჩინი, ¹ა.ლიაბახი, ²ტ.ომელჩენკო, ¹ი.პოლიანჩენკო

¹უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი, კიევი; ²ა.ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მეტატარზალგიის ქირურგიული მკურნალობის გრძელვადიან შედეგებზე მოქმედი ფაქტორების პროგნოზული მნიშვნელობის განსაზღვრა და ქირურგიული მკურნალობის შედეგების პროგნოზირების სისტემის შემუშავება.

ჩატარებულია 2000-2019 წწ. 172 პაციენტის ქირურგიული მკურნალობის გრძელვადიანი შედეგების რეტროსპექტული ანალიზი. გამოიყო ორი ჯგუფი: ძირითადი ჯგუფი - 107 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ Weil-ოსტეოტომია; საკონტროლო ჯგუფი - 65 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ სხვა ქირურგიული ჩარევები (ტერფ-ფალანგის სახსრის რეზექციული ართროპლასტიკა, ოპერაცია კაფსულა-იოგოვან აპარატზე, მხოლოდ თითის ჩაქუჩისებრი დეფორმაციის კორექციაზე მიმართული ქირურგიული ჩარევა). გამოყენებული იყო კვლევის კლინიკურ-ინსტრუმენტული და სტატისტიკური (კორელაციურ-რეგრესული ანალიზი) მეთოდები. გამოიყო მკურნალობის საბოლოო შედეგზე მოქმედი ფაქტორები.

დადგენილია ასაკის, სქესის, სხეულის მასის ინდექსის, ფალანგის მოკლე პირველი ძვლის, 2-4 თითების ჩაქუჩისებრი დეფორმაციის სტატისტიკურად სარწმუნო გავლენა მკურნალობის დადებითი შედეგების სიჭარბეზე. შეფასებულია წარმოდგენილი ფაქტორების ინფორმატიულობა მკურნალობის დადებითი შედეგების მოღწევის ალბათობისთვის, გამოთვლილია პროგნოზული კოეფიციენტები და მათი ჯამი.

მეტატარზალგიის მკურნალობის შედეგების პროგნოზირების სისტემა მოიცავს დადებითი შედეგის მიღების მაღალი, საშუალო და დაბალი ალბათობის შესაძლებლობას ქირურგიული მკურნალობის გამოყენების დროს.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Гук Ю.М., Зима А.М., Кинчая-Полищук Т.А., Чеверда А.И., Скуратов А.Ю.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии АМН Украины», Киев, Украина

Фиброзная дисплазия (ФД) - системное заболевание скелета, которое проявляется искаженным формированием костной ткани и патологических очагов фиброзной ткани в одной или нескольких костях, их механической неполноценностью, развитием осевых деформаций длинных костей и патологическими переломами, что приводит к ранней инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов [1-5].

Многообразие и полиморфизм клинических проявлений заболевания, возникновение остеопоротических изменений в костной ткани, отсутствие адекватных и эффективных современных методов диагностики, медикаментозной антиостеопоротической терапии и хирургического лечения приводит к катастрофическим последствиям в виде нарушения или потери функции ходьбы и опоры [1-5].

Научные источники, посвященные исследованию различных форм фиброзной дисплазии, перенасыщены информацией о ее этиопатогенетических аспектах, клинико-ортопедических проявлениях и хирургических методиках коррекции деформаций и патологических переломов длинных костей. Однако вопросу медикаментозной терапии остеопоротических изменений у этой категории больных и о применении препаратов из группы бисфосфонатов уделено недостаточное внимание, а существующие данные дискутабельны.

За последнее время появилось незначительное количество публикаций, свидетельствующие об эффективности медикаментозной терапии пациентов детского возраста с различными формами фиброзной дисплазии с применением препаратов группы антирезорбентов, в частности препаратов памидроновой кислоты (ППК). Авторами [6-10] установлено, что у пациентов с ФД после терапии указанными препаратами улучшается структурно-функциональное состояние костной ткани, наращивается костная масса, уменьшаются явления системного остеопороза и число патологических переломов костей.

Согласно исследованиям Н. Plotkin et al [6], которые применили в лечении 16 пациентов детского возраста с полиосальной формой ФД препараты памидроновой кислоты, наблюдается уменьшение болевого синдрома, улучшение метаболизма костной ткани, на что указывало снижение уровня маркера остеорезорбции и улучшение структурного состояния костной ткани - повышение Z-критерия по рентген-денситометрическим данным. Zacharin M. et al [7], использовавшие препараты памидроновой кислоты (ППК) у 5 пациентов детского возраста и 4 взрослых с полиосальной формой заболевания и синдромом Олбрайта отметили значительное снижение болевого синдрома, улучшение подвижности пациентов, снижение уровня маркера ремоделирования костной ткани - остеокальцина, и улучшение денситометрических показателей структуры кости. На уменьшение боли в костях, улучшение рентгенологических данных (уменьшение патологических очагов, улучшение структуры костей), нормализацию уровня гидроксипролина и щелочной фосфатазы указывают исследования R.D. Charurlat et al [8], которые применяли ППК у 20 пациентов с ФД.

На сегодняшний день весьма скудно представлена информация по базисным основам антиостеопоротической терапии при ФД, отсутствуют показания, противопоказания и особенности применения различных препаратов, в том числе из группы антирезорбентов, не рассчитаны дозы и схемы лечения с учетом особенностей изменений метаболизма костной ткани, формы заболевания и возраста пациента. Не установлены критерии эффективности медикаментозной терапии ФД как клинического, так и параклинического плана. Невыясненной остается оптимальная продолжительность и периодичность курсов лечения, продолжительность эффекта лечения после его завершения.

Известно, что показаниями к применению препаратов памидроновой кислоты из группы бисфосфонатов являются заболевания с повышенной остеокластической резорбцией (болезнь Педжета, деформирующая остеодистрофия Педжета, деформирующий остит Педжета, наследственная прогрессирующая остеодистрофия; гиперкальциемия обусловлена злокачественными опухолями). Целью применения этих препаратов является снижение костной резорбции при повышенной остеокластической активности. Согласно результатам множества исследований, гистологические и биохимические проявления ФД и заболевания Педжета имеют сходные проявления и характеризуются повышенной резорбцией остеокластов, чем и обосновано показание к лечению препаратами группы бисфосфонатов больных полиосальной формой фиброзной дисплазии. Показанием для применения препаратов группы бисфосфонатов у пациентов с ФД можно считать наличие изменений структурного состояния костной ткани и ее метаболизма и повышенной остеокластической резорбции у некоторых пациентов при ФД. Однако, несмотря на успехи мирового сообщества в лечении больных ФД бисфосфонатами, имеется ряд нерешенных вопросов, касающихся этой терапии.

Согласно нашему мнению, применение антиостеопоротических препаратов при полиосальной форме ФД улучшает структурно-функциональное состояние и метаболизм костной ткани (СФСКТ) путем увеличения костной массы, утолщения кортикального слоя костей, уменьшения количества патологических переломов, предупреждения возникновения деформаций длинных костей верхних и нижних конечностей, что в итоге, приводит к восстановлению или улучшению функции ходьбы и опоры, а также улучшению качества жизни пациентов. Однако, в инструкции к применению ППК детский возраст является противопоказанием, а ФД не значится в списке заболеваний, при которых применяются эти препараты. Несмотря на это, известно, что во многих странах мира (США, Канада, Франция, Италия, Великобритания) проведены научные исследования, которые доказали эффективность их применения у детей с полиосальной формой ФД. Известно также, что врачи-ортопеды многих стран в своей практике применяют данную группу препаратов вопреки инструкции (off-label), получая разрешение от родителей детей, которым проводится данная медикаментозная терапия. В мировой практике известны специалисты, которые успешно применяют ППК при этой

нозологии у детей уже более полутора десятилетий [6,8,10].

Исходя из того, что ведущими мировыми фармацевтическими компаниями масштабных исследований, касательно применения ППК у больных ФД детей не проводилось, соответствующих коррекций относительно показаний и противопоказаний к их применению не разработано. Для применения приператов необходимо получение согласия от детского ортопеда, родителей и наличие положительного заключения комитета по биоэтике медицинского учреждения.

В Украине ППК при лечении полиосальной формы ФД у пациентов разных возрастных групп, в том числе детского возраста, не применяли, несмотря на наличие соответствующих изменений метаболизма костной ткани, маркеров костного обмена и четких показаний к их применению.

Нами получено разрешение на применение ППК из группы бисфосфонатов II поколения («памифос», «памиред», «памиредин») от комиссии по вопросам координации и нормативно-правового обеспечения клинических испытаний при Президиуме НАМН Украины. - № 1к-КВ/2018 від 28.09.2018.

Таким образом, разработка общих позиций медикаментозной антиостеопоротической терапии у пациентов с ФД является важной медико-социальной задачей, и должна базироваться на основе исследования структурно-функционального состояния костной ткани и ее метаболизма, в частности на степени выраженности остеопоротических изменений и зависити от формы заболевания, возраста пациента и клинико-ортопедических проявлений.

Цель исследования - улучшить результаты лечения пациентов с различными формами фиброзной дисплазии путем совершенствования медикаментозной коррекции нарушений структурного состава костной ткани с учетом формы заболевания, особенностей клинического течения, биохимических и рентген-денситометрических изменений, возраста пациента.

Материал и методы. В отделе травматологии и ортопедии детского возраста Института травматологии и ортопедии АМН Украины в период с 2015 по 2020 гг. на лечении находились 16 больных ФД: 6 больных полиосальной формой, 5 - синдромом Олбрайта, 5 - болезнью Кампаначчи. Возраст пациентов варьировал в пределах от 6 до 28 лет, 13 больных были детского возраста.

Всем пациентам назначалась медикаментозная антиостеопоротическая терапия. Больные разделены на 2 группы: I группа - пациенты, которым назначалась базисная антиостеопоротическая терапия (n=6) с применением препаратов кальция и витамина D под контролем до и после лечения.

II группа - больные (n=10) с выраженным болевым синдромом в костях и значительной деформацией пораженных костей нижних конечностей (полиосальная форма – 4, синдром Олбрайта – 2, болезнь Кампаначчи - 4 больных), которым проводилась базисная антиостеопоротическая терапия в комбинации препаратами ППК.

Всем пациентам, которым была назначена терапия ППК, проводилось исследование состояния костной ткани путем определения уровня маркера остеорезорбции - β -CrossLaps в сыворотке крови и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с определением Z-критерия для детского возраста или T-критерия - для взрослых. МПКТ исследовали в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) (оценивали Z-критерий) посредством применения двухэнергетической рентгеновской денситометрии на аппарате DXA (фирма G.E. Medical Systems, LUNAR, United States). Степень

остеорезорбции до лечения (β -CrossLaps) оценивали путем сравнения с референтными нормативными базами для детей соответствующих возрастных групп, а результаты рентген-денситометрического исследования - с нормой, в соответствии с рекомендациями International Society for Clinical Densitometry 2013 [11,12]. В обязательном порядке определяли показатель уровня Са в сыворотке крови до и спустя 48 часов после инфузий ППК для предотвращения возможной гипокальциемии.

Эффективность проведенной медикаментозной терапии оценивали по клиническим и параклиническим показателям. Клинически оценивали изменение интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ только у пациентов старше 10 лет. Параклинически оценивали степень изменения уровня β -CrossLaps в сыворотке крови и Z-критерия поясничного отдела позвоночника. Сроки оценки эффективности терапии определены в соответствии с рекомендациями Международной Ассоциации Остеопороза [13]. Пациентам в возрасте до 5 лет рентгеновскую денситометрию не выполняли, а оценку эффективности лечения осуществляли только по клиническим данным и изменениям маркера остеорезорбции.

Целью антиостеопоротической терапии являлось уменьшение костной резорбции и увеличение прироста костной массы у пациентов для уменьшения или исчезновения болевого синдрома; приостановление прогрессирования осевых деформаций конечностей и числа патологических переломов, замедлению прогрессирования патологических очагов фиброзной дисплазии или остеодисплазии, либо их регрессирование.

Статистический анализ проводился в виде описательной статистики с расчетом средней арифметической, стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы и межквартильного интервала Me (25-75%). Сравнение показателей в динамике представлены с расчетом критерия Вилкоксона с использованием статистического пакета STATA 12.

Результаты и обсуждение. В клинике разработаны следующие направления лечения больных различными формами ФД в зависимости от степени поражения костной ткани:

- медикаментозная антиостеопоротическая терапия в комбинации с хирургическими вмешательствами;
- самостоятельная антиостеопоротическая медикаментозная терапия у пациентов, которым не показаны хирургические вмешательства или имеются противопоказания к их проведению.

На выбор антиостеопоротических препаратов влияют различные факторы, в частности форма заболевания, масса тела пациента, количество пораженных костей и степень их поражения, уровень Са в сыворотке крови и объективные показатели остеопоротических изменений - МПКТ, изменения костных маркеров, наличие хирургических вмешательств в анамнезе. Изменение схемы лечения возможно по усмотрению врача, в случае ухудшения общего состояния больного или лабораторных показателей, например, при снижении уровня Са в сыворотке крови в результате применения ППК возможным было назначение препаратов Са в повышенной дозе или отказ от дальнейших инъекций.

На основании проведенных исследований структурного состояния костной ткани и ее метаболизма у пациентов с ФД в зависимости от клинических проявлений, формы заболевания, возраста пациента и изменений параклинических показателей пациентам назначали различные схемы медикаментозной терапии, в частности: базисная терапия и базисная терапия в комбинации с ППК.

Показаниями к базисной терапии были случаи заболевания ФД с болевым синдромом, нормальными показателями β -CrossLaps - 0,500 нг/мл и Z-критерия - 1,0 SD.

Все пациенты получали базисную терапию, включавшую препараты Са в виде Остеогенон - 1-2 капсулы 2 раза в сутки или Кальцецин - 1-2 табл. в сутки и витамин D в дозе 1000-2000 МЕ в сутки, независимо от изменений структурно-функционального состояния костной ткани (СФСКТ) в течение всего срока лечения.

Показания к медикаментозной антиостеопоротической терапии с применением ППК: клинически - боль в костях у пациентов с полиосальной формой ФД, синдромом Кампаначчи, прогрессирование осевых деформаций костей нижних конечностей; рентгенологически - значительная площадь патологического очага в кости (в большинстве случаев бедренная кость и большеберцовая кость), выраженное прогрессирование патологических очагов или организации фиброзной дисплазии (увеличение ячеек, истончение кортикального слоя, вздутие, усиление рентгенологического симптома «матового стекла»); изменения рентген-денситометрических показателей Z-критерия в пределах от -1,1 до -1,5 и ниже; изменения показателя остеорезорбции в сыворотке крови пациентов с различными формами ФД от 0,500 нг/мл до 3,5 нг/мл.

ППК применяли в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут в течение одних-двух-трех суток с интервалом между циклами инфузий 3-4 месяца.

Уровень Са в сыворотке крови (не ниже 2,4 ммоль/л) одним из показателей при назначении терапии ППК. Больным, у которых в процессе исследования установлено снижение уровня Са в сыворотке крови, назначался дополнительно кальцецин по 1 таб. 2 раза в сутки в течение 1 мес. с повторным исследованием уровня Са спустя 1 мес.

Количество циклов антиостеопоротической терапии зависит от степени нарушения СФСКТ, динамики их изменений во время терапии и от реакции организма на первичное введение ППК. В случае резкого снижения уровня Са, лабораторно подтвержденного после второй инфузии, следующая инфузия в пределах одного цикла не проводилась.

Следует подчеркнуть, что в некоторых случаях, когда прослеживались клинико-лабораторные «ножницы», в частности выраженный болевой синдром, значительная площадь поражения костей, прогрессирование и увеличение объема патологических очагов при условии незначительных изменений параклинических показателей (β -CrossLaps и Z-критерий) - вопрос дозы препаратов ППК и количества инфузий решался индивидуально, предпочтение отдавалось клиническим данным.

Необходимо также отметить, что введение ППК иногда приводило к незначительному снижению уровня Са в сыворотке от нормальных показателей (2,2- 2,6 ммоль/л) до 1,9-2,1 ммоль/л. Эти изменения выявлены у 1 больного на первом цикле лечения, однако в дальнейшем они стали менее заметными и отмечались редко (после II цикла - у 2 больных, после III цикла - у 1 больного полиосальной формой ФД).

У всех пациентов до лечения отмечался болевой синдром в пораженных костях верхних и нижних конечностей в покое и после нагрузки. Однако, его выраженность при различных формах ФД отличалась по интенсивности.

Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ до начала медикаментозного лечения у пациентов с ФД выявила следующие показатели: I группа пациентов, которым применяли только базисную терапию (n=6) - 0-1 балл, средний

показатель 0,3 балла; II группа пациентов, которым применяли базисную терапию в комбинации с ППК (n=10) - 1-5 баллов, со средним значением $3,5 \pm 1,5$ балла, медиана 25-75%=4,0 (3-5). Все больные отмечали усиление интенсивности боли в последние 6-12 месяцев до начала медикаментозной терапии.

Наряду с жалобами на боль в костях, у всех пациентов клинически отмечали осевые деформации костей нижних конечностей различной степени выраженности, нарушение функции ходьбы и опоры от незначительной до резко выраженной, рентгенологически - значительные патологические очаги в длинных костях нижних конечностей.

Необходимо отметить, что после проведенной медикаментозной антиостеопоротической терапии у всех пациентов снизилась интенсивность болевого синдрома, а в некоторых случаях боль полностью исчезла, что подтверждается улучшением показателей по шкале ВАШ. В I группе пациентов средний показатель интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ составил 0 баллов; во II группе среднее значение составило $1,3 \pm 1,0$ балла, медиана 25-75%=1,5 (0-2). Динамика по шкале ВАШ статистически значимая, $p=0,0045$ (оценка по критерию Вилкоксона).

У всех пациентов отмечено улучшение ходьбы и опоры, возможность проходить большее расстояние без болевого синдрома в костях. Рентгенологически - в трех случаях отмечено улучшение структуры костной ткани - утолщение кортикального слоя, приостановление прогрессирования патологических очагов. Результаты данных рентген-денситометрического исследования и маркеров костного обмена у пациентов, которым проводили базисную медикаментозную терапию в комбинации с препаратами памидроновой кислоты представлены в таблице.

Из данных таблицы явствует, что у пациентов с синдромом Кампаначчи до начала лечения отмечались наиболее высокие значения маркера остеорезорбции в сравнении с другими формами ФД (β -CrossLaps) - $2,4 \pm 0,80$; Медиана 25-75%=2,3 (1,75-3,0), 1 большой - 1,64 нг/мл, 2 большой - 2,77 нг/мл, 3 большой - 3,23 нг/мл, 4 большой - 3,35 нг/мл, что свидетельствует о значительной остеокластической активности в области патологического очага большеберцовой кости. Однако, изменение рентген-денситометрического показателя (Z-критерий, -3,5 SD) отмечено лишь у одного пациента на пораженной конечности.

После проведенной терапии, спустя 6-12 месяцев, у пациентов синдромом Кампаначчи отмечалось снижение уровня β -CrossLaps до $1,92 \pm 0,48$; Медиана 25-75%=1,94 (1,60-2,24), $p=0,144$ от (1 большой - 1,31 нг/мл, 2 большой - 1,98 нг/мл, 3 большой - 1,91 нг/мл, 4 большой - 2,49 нг/мл), 18,7% до 41% в разных случаях. У одного пациента с болезнью Кампаначчи после проведенной терапии отмечено значительное улучшение МПКТ на стороне поражения, о чем свидетельствует изменение Z-критерия с -3,5 до 1,8 SD.

Анализ данных пациентов с синдромом Кампаначчи выявил наибольшее снижение и нормализацию показателей остеорезорбции в сыворотке крови при введении ППК у двух пациентов, имевших наиболее высокие показатели до начала терапии (3,23 - 1,9 нг/мл; 3,35 - 2,49 нг/мл), что свидетельствует об активной «реакции» костной системы на терапию при значительном нарушении цикла ремоделирования костной ткани. У этих пациентов отмечено несоответствие лабораторных и денситометрических показателей - при незначительном повышении маркера остеорезорбции наблюдались выраженные изменения, указывающие на снижение плотности костной ткани (снижение Z-критерия).

Таблица. Результаты рентген-денситометрического исследования, маркеров костного обмена у пациентов, которым проводили базисную медикаментозную терапию в комбинации с ППК

№	Год рожд.	Диагноз	До лечения						После лечения											
			Денситометрия			Маркеры костного обмена			Денситометрия			Маркеры костного обмена								
			Хребт	Пр.бедр	Лев. Бедро	РНР	В.Д.	Остеокальцин	β crosslaps	Хребт	Пр.бедр	Лев. бедр	РНР	В.Д.	Остеокальцин	β crosslaps	Ваш после леч.			
1	2010	СК	-0,9	-2,5	-1,1	1057	12,48	141,7	1,85	1			764,5	55	97,4	1,91	0			
						929,1	10,14	105	3,23											
2	1992	ПФ	-2,5	-0,3	-0,2		16,7		1,84	5			50,4			0,979	2			
3	2005	СК	-0,5	-0,2	-1,6		19,7	21,94	3,35	1			-0,6	-0,2	-1,4	653,2	23,56	137,8	2,49	0
			-0,4	-0,6	1,8															
4	1993	С-м Олб	-1,3	-2,9	-1,5				3,01	5									2,71	2
5	2012	ПФ	0,6	-0,7	-1,9	700,2	36,33	13,29	1,88	4					67,1	27,4	1,62	1		
6	2011	С-м Олб	-0,7	-1,9	-2,5	1158	38,91	30,1	3,46	4					57,1	26,4	1,88	2		
7	2010	ПФ	-1,1	-1,5	-1,3		108	30,6	2,01	3					75	22,1	1,87	1		
8	2008	ПФ	-2	-2,2	-3,8	830,1	20,4	37,1	2,34	5							1,98	0		
9	2009	СК	-0,5	-0,9	-0,4	400	16,8	78,5	2,77	3					39,3		1,98	2		
10	2008	СК	-0,5	-1	-3,5	879,5	62,02	75,07	1,64	4			-0,4	-0,8	-1,5	573,3	17,1	1,31	3	

У пациентов с полиосальной формой ФД (n=4) во всех случаях отмечено снижение маркера остеорезорбции β -CrossLaps с $2,0 \pm 0,22$; Медиана 25-75%=1,95 (1,86-2,17) до $1,61 \pm 0,44$; Медиана 25-75%=1,75 (1,30-1,92), $p=0,069$. У одного пациента с этой формой проведено рентген-денситометрическое исследование, которое показало улучшение минеральной плотности костной ткани спустя 1 год после проведенной терапии в поясничном отделе позвоночника (Z-критерий -2 - -1,6 SD).

При синдроме Олбрайта у двух пациентов, которым проводилась терапия ППК отмечено снижение маркера остеорезорбции β -CrossLaps с 3,01 нг/мл до 2,71 нг/мл и 3,46 нг/мл до 2,06 нг/мл, соответственно. В первом случае проведено всего две инфузии ППК, во втором - четыре в течение года, что подтверждается динамикой изменений β -CrossLaps, выявленной у одного пациента с синдромом Олбрайта, у которого был перерыв в введении ППК сроком в 1 год: после первого введения отмечено снижение маркера остеорезорбции с 3,46 нг/мл до 2,88 нг/мл, в дальнейшем его повышение без терапии до 4,15 нг/мл и повторное снижение после терапии до 2,06 нг/мл. Подобная динамика выявлена относительно и интенсивности болевого синдрома.

Разделение на указанные группы за счет небольшого числа наблюдений и варибельности показателей не позволяет оценить статистическую значимость снижения маркера остеорезорбции β -CrossLaps. Обобщенная оценка всех 10 пациентов показывает статистически значимое снижение показателя остеорезорбции β -CrossLaps за период лечения с $2,4 \pm 0,68$; Медиана (25-75%)=2,18 (1,85-3,0) до $1,87 \pm 0,50$; Медиана (25-75%)=1,89 (1,62-1,98), $p=0,007$ (оценка по критерию Вилкоксона).

Анализируя полученные данные таблицы 1, следует отметить, что эффективность примененной терапии не зависела от дозы ППК и формы ФД. Однако наблюдается тенденция к взаимосвязи (ассоциированности изменений) между изменениями маркера остеорезорбции и его снижением в зависимости от начальных показателей - чем показатель выше, тем более эффективной была терапия, что проявлялось в снижении интенсивности болевого синдрома, улучшении структуры костной ткани как в области очага, так и вне его.

Результаты медикаментозной антиостеопоротической терапии с применением препаратов группы бисфосфонатов свидетельствуют об уменьшении болевого синдрома, улучшении структуры очагов ФД, способствуют их «созреванию» и, соответственно, потенциально ограничивают возможный рост и образование новых патологических очагов.

Выводы.

1. Проведенные клинико-ортопедические, рентгенологические, рентген-денситометрические и биохимические исследования позволили обосновать и разработать общие принципы, показания и особенности применения медикаментозной антиостеопоротической терапии и препаратов памидроновой кислоты у пациентов с различными формами фиброзной дисплазии в зависимости от формы заболевания, степени выраженности болевого синдрома, нарушения структурного состояния костной ткани и ее метаболизма, объема патологического очага или очагов в длинных костях нижних конечностей и возраста пациента.

2. Результаты медикаментозной антиостеопоротической терапии с использованием препаратов памидроновой кислоты у пациентов с различными формами фиброзной дисплазии свидетельствуют об ее эффективности и целесообразности, на что указывают: уменьшение или

устранение болевого синдрома (данные клинического исследования - снижение баллов по шкале ВАШ), что является статистически значимым, $p=0,0045$ (оценка по критерию Вилкоксона); приостановление прогрессирования патологических очагов в бедренной и большеберцовой костях, улучшение структурного состояния костной ткани (данные рентген-денситометрического исследования - повышение уровня Z-критерия) и метаболизма костной ткани (данные биохимического исследования - статистически значимое снижение показателя остеорезорбции β -CrossLaps за период лечения с $2,4 \pm 0,68$; Медиана (25-75%)=2,18 (1,85-3,0) до $1,87 \pm 0,50$; Медиана (25-75%)=1,89 (1,62-1,98); $p=0,007$ (оценка по критерию Вилкоксона) у пациентов с различными формами фиброзной дисплазии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roland D Chapurlat Deborah Gensburger, Juan M Jimenez-Andrade, Joseph R Ghilardi, Marilyn Kelly, Patrick Mantyh Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone Orphanet Journal of Rare Diseases 2012.
2. Alessandro Corsi, Ernesto Ippolito, Pamela G. Robey, Mara Riminucci, and Alan Boyde Bisphosphonate-induced zebra lines in fibrous dysplasia of bone: histo-radiographic correlation in a case of McCune Albright-Syndrome Skeletal Radiol. 2017 October ; 46(10): 1435–1439. doi:10.1007/s00256-017-2698-2.
3. Maartje E. Meier , Wouter van der Bruggen Michiel A.J. van de Sande Natasha M. Appelman-Dijkstra Regression of fibrous dysplasia in response to denosumab therapy: A report of two cases Bone Reports 14 (2021).
4. Muhammad Kassim Javaid , Alison Boyce, Natasha Appelman-Dijkstra, Juling Ong, Patrizia Defabianis, Amaka Offiah, Paul Arunde, Nick Shaw, Valter Dal Pos, Ann Underhi, Deanna Porter, Lisa Heral, Anne-Marie Heegaard, Laura Masi, Fergal Monsell, Robert Stanton, Pieter Durk Sander Dijkstra, Maria Luisa Brandi, Roland Chapurlat, Neveen Agnes Therese Hamdy and Michael Terrence Collins Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium Javaid et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2019) 14:139 <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1102-9>.
5. Sujit Kumar Tripathy, Shakti Swaroop, Sandeep Velagada, Debashree Priyadarshini, Rashmi Ranjan Das, Amit Kumar Satpathy and Kanhaiyalal Agrawal Response to Zoledronic Acid Infusion in Children With Fibrous Dysplasia Frontiers in Pediatrics November 2020; Volume 8; Article 582316.
6. Horacio Plotkin, Frank Rauch, Leonid Zeitlin, Craig Munns, Rose Travers, Francis H. Glorieux Effect of Pamidronate Treatment in Children with Polyostotic Fibrous Dysplasia of Bone J. Clin. Endocr. & Metabol., Vol. 88, 2003, P. 4569–4575.
7. Zacharin M, O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. J Pediatr 2000; 137:403–409.
8. Chapurlat R.D., Delmas P.D., Liens D., Meunier P.J. 1997 Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res 12:1746–1752.
9. Pfeilschifter J, Ziegler R 1998 Effect of pamidronate on clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. Med Klin 93:352–359
10. Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C 2000 Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in

nine children with Mc Cune Albright syndrome. *Acta Paediatr* 89:188–193.

11. Crofton P. M., Evans N., Taylor M. R. H., Holland C. V. Serum Cross Laps: pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. // *Clin. Chemistry*. – 2002. – Vol. 48, № 4. – P. 671–673.

12. Crofton P.M., Evans N., Taylor M.R.H., Holland, C.V. Procollagen Type I amino-terminal propeptide : pediatric reference data and relations hip with procollagen type I carboxy l-terminal propeptide // *Clin. Chemistry*. – 2004. – Vol. 50, № 11. – P. 2173 – 2176.

13. Edward S. Leib, E. Michael Lewiecki, Neil Binkley, and Ronald C. Hamdy. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. February 2006 DOI: 10.1007/s00198-006-0202-2

SUMMARY

DRUG CORRECTION OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATUS OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH FIBROUS DYSPLASIA

Guk Y., Zyma A., Kincha-Polishchuk T., Chewerda A., Skuratov O.

SI "The Institute of Traumatology and Orthopedics" by NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

In a significant number of patients with fibrous dysplasia, among various orthopedic pathologies, bone pain, its deformation and pathological fractures, disorders of bone tissue and its metabolism are leading. Issues of correction of clinical and orthopedic manifestations of the disease and changes in the structural and functional state of bone tissue are insufficiently studied and need improvement

The purpose of the study is to improve drug antiosteoporotic therapy for patients with fibrous dysplasia in order to reduce their pain, improve the condition of bone tissue and its metabolism.

In the department of pediatric traumatology and orthopedics of the SI "ITO NAMSU" in the period from 2015 to 2020, 16 patients with FD were treated (with polyosal form - 6 patients, with Albright syndrome - 5, with Campanacci syndrome - 5), who have been used drug antiosteoporotic therapy, in particular with the use of antiresorbents (pamidronic acid preparations). The age of patients ranged from 6 to 28 years, 13 patients were children. Qualitative and quantitative assessment of the therapy results and reduction of pain was performed by applying the "VAS" scale, improving the condition of bone tissue and its metabolism by studying the mineral density of bone tissue and markers of bone metabolism.

The article presents the rationale, general principles and features of antiosteoporotic therapy; indications and contraindications to it; calculations of doses and schemes of application of these or those drugs, including from group of bisphosphonates at a fibrous dysplasia. The presented drug therapy has been successfully tested in 16 patients with fibrous dysplasia. The effectiveness of the treatment is confirmed by the reduction or elimination of pain, stopping the progression of pathological bone disease of the lower limbs, improving structural condition of bone tissue and its metabolism.

The results of drug therapy in patients with fibrous dysplasia indicates its effectiveness and appropriateness of use, which is shown by the relief of pain, improving the structural condition of bone tissue and its metabolism.

Keywords: Fibrous dysplasia, pathological fractures, bone deformities, drug therapy, bisphosphonates, pamidronic acid preparations.

РЕЗЮМЕ

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

**Гук Ю.М., Зима А.М., Кинча-Полищук Т.А.,
Чеверда А.И., Скуратов А.Ю.**

ГУ «Институт травматологии и ортопедии АМН Украины», Киев, Украина

У большинства пациентов с фиброзной дисплазией (ФД) среди различной ортопедической патологии лидируют болевой синдром в костях, их деформация и патологические переломы, нарушение состояния костной ткани и ее метаболизма. Вопрос коррекции клинико-ортопедических проявлений заболевания и изменений структурно-функционального состояния костной ткани недостаточно изучен и требует дополнительного исследования.

Цель исследования - улучшить результаты лечения больных различными формами фиброзной дисплазии путем усовершенствования медикаментозной коррекции нарушений структурного состояния костной ткани в зависимости от формы заболевания, особенностей клинического течения, биохимических, рентген-денситометрических изменений и возраста пациента.

В отделении травматологии и ортопедии детского возраста Института травматологии и ортопедии АМН Украины в период с 2015 по 2020 гг. на лечении находились 16 пациентов с ФД: полиосальная форма - 6 больных, синдром Олбрайта - 5, болезнь Кампаначчи - 5, которым проводилась медикаментозная антиosteoporotic терапия с применением антирезорбентов (препараты памидроновой кислоты). Возраст пациентов варьировал в пределах от 6 до 28 лет, из них 13 - детского возраста. Оценка результатов терапии проводилась спустя 6-12 месяцев. Снижение болевого синдрома оценивали с помощью шкалы ВАШ, степень улучшения состояния костной ткани и ее метаболизма - путем исследования минеральной плотности костной ткани и маркеров костного обмена.

В статье представлены обоснование, общие принципы, показания, противопоказания и особенности антиosteoporotic терапии. Произведены расчеты доз, доработаны схемы применения тех или иных препаратов, в том числе из группы бисфосфонатов, у пациентов с ФД. Представленная медикаментозная терапия успешно апробирована у 16 пациентов с фиброзной дисплазией. Эффективность проведенного лечения подтверждается уменьшением или устранением болевого синдрома, приостановкой прогрессирования патологических очагов в костях нижних конечностей, улучшением структурного состояния костной ткани и ее метаболизма.

Результаты медикаментозной терапии у пациентов с ФД свидетельствуют об эффективности и целесообразности ее применения, на что указывают купирование болевого синдрома, улучшение структурного состояния костной ткани и ее метаболизма.

რეზიუმე

ძვლის ქსოვილის სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის მედიკამენტური კორექცია პაციენტებში ფიბროზული დისპლაზიით

ი.გუკი, ა.ზიმა, ტ.კინჩაია-პოლიშჩუკი, ა. ჩევერდა, ა.სკურატოვი

ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

ფიბროზული დისპლაზიის კლინიკურ-ორთოპედიული გამოვლინებების კორექციის და ძვლოვანი ქსოვილის სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებების საკითხი არასაკმარისადაა შესწავლილი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფიბროზული დისპლაზიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება ძვლის ქსოვილის სტრუქტურული მდგომარეობის დარღვევების მედიკამენტური კორექციის სრულყოფის გზით დაავადების ფორმაზე, კლინიკურ მიმდინარეობაზე, ბიოქიმიურ, რენტგენ-დენსიტომეტრიულ ცვლილებებსა და პაციენტის ასაკზე დამოკიდებულებით.

კლინიკის ბავშვთა ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის განყოფილებაში 2015-2020 წწ. პერიოდში მკურნალობდა 16 პაციენტი ფიბროზული დისპლაზიით: პოლიოსალური ფორმა – 6, ოლბრაიტის სინდრომი – 5, კამპანანის სინდრომი – 5, რომელთაც ჩაუტარ-

დათ მედიკამენტური ანტიოსტეოპოროზული თერაპია ანტირეზორბენტების გამოყენებით. პაციენტების ასაკი – 6-28 წ., მათგან 13 – ბავშვთა ასაკის. თერაპიის შედეგების შეფასება ჩატარდა 6-12 თვის შემდეგ. ტკივილის სინდრომის შემცირება შეფასდა ვიზუალურ-ანალოგური სკალით (ვაშ), ძვლის ქსოვილის მდგომარეობის და მისი მეტაბოლიზმის გაუმჯობესების ხარისხი – ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის და ძვლოვანი ცვლის მარკერების კვლევიით.

სტატიაში მოცემულია ანტიოსტეოპოროზული თერაპიის დასაბუთება, ზოგადი პრინციპები, ჩვენებები, უკუჩვენებები და თავისებურებები. ჩატარებულია დოზების გამოთვლა, დამუშავებულია ამა თუ იმ პრეპარატის, მათ შორის - ბიფოსფონატების ჯგუფიდან, გამოყენების სქემები ფიბროზული დისპლაზიის მქონე პაციენტებში. შემოთავაზებულია მედიკამენტური თერაპია წარმატებითაა აპრობირებულია 16 პაციენტში ფიბროზული დისპლაზიით. ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობა დასტურდება ტკივილის სინდრომის შემცირებით ან მოხსნით, პათოლოგიური კერების პროგრესირების შემცირებით ქვედა კიდურების ძვლებში, ძვლის ქსოვილის სტრუქტურული მდგომარეობის და მისი მეტაბოლიზმის გაუმჯობესებით.

ფიბროზული დისპლაზიით პაციენტების მედიკამენტური თერაპიის შედეგები მოწმობს მისი გამოყენების ეფექტურობას და მიზანშეწონილებას, რასაც მიუთითებს ტკივილის სინდრომის კუპირება, ძვლის ქსოვილის სტრუქტურული მდგომარეობის და მისი მეტაბოლიზმის გაუმჯობესება.

EFFICACY OF RADIOSURGERY IN TREATMENT OF MALIGNANT TUMOR OF LARYNX

^{1,2}Vasilchenko I, ³Vasilchenko V.

¹Regional Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo; ²Kemerovo State University;

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

The analysis of current clinical practice in the treatment of locally disseminated laryngeal and laryngopharyngeal cancer allows us to conclude that the combined approach is still the leading therapy in the control of these localised cancers. The use of combined treatment leads to an increase in the five-year survival rate of patients by up to 50-70% [1-3]. However, oncologists believe that the isolated use of radiotherapy or surgery has a lower effect and a poorer five-year survival rate in the 50-60% range. Local progression of tumour recurrence, which occurs in 15-70% of patients, is a key factor in decreasing treatment effectiveness and, therefore, in the occurrence of recurrence [4-6].

According to the data presented in the work [3], the enhancement of the local anti-tumour effect can be associated with the optimization of the model of complex organ-preserving chemoradiotherapy, in which radiotherapy and drug therapy procedures are carried out simultaneously, sequentially, or in other possible combinations.

The disadvantage of traditional combination therapy, which is most effective in locally disseminated laryngeal cancer, is that laryngectomy (surgical removal of the larynx) traditionally performed in these cases inevitably leads to loss of laryngeal function in the vast majority of cases [7-9]. This, in turn, virtually eliminates the prospects of full personal and social rehabilitation for patients who have undergone a laryngectomy. This is usually the main reason for refusing a laryngectomy. However, at the current level of surgical technique, treatment, and rehabilitation, combined therapy for locally advanced laryngeal and laryngopharyngeal cancer makes organ-preserving surgery possible [10-12].

A topical challenge in improving the treatment of locally disseminated laryngeal and laryngopharyngeal cancer is to develop combinations of different treatment procedures that aim to preserve the integrity and function of the larynx and, at the same time, reduce the number of local recurrences. This appears to

be achievable through the use of intraoperative radiotherapy, in which irradiation is performed mainly with accelerators or betatrons generating electron radiation [13-15]. These irradiation techniques have several disadvantages:

- inhomogeneous isodose distribution across the plane of the tissue-equivalent applicator within the irradiation field;
- low irradiation capacity of the emitters;
- high cost of the procedure.

Specialised low-energy X-ray irradiation systems during surgery are now often used in the treatment of breast cancer and CNS oncological lesions. Therefore, the development and validation of a similar technique (contact intraoperative radiation therapy with the simultaneous fabrication of an individual tissue-equivalent applicator using devices with high dose rate (HDR) radiation) for the treatment of laryngeal cancer undoubtedly seems promising [16-19].

A full empirical justification of the described treatment requires an assessment of the following important correlations of factors and manifestations:

- the effect of intraoperative radiotherapy on the frequency of subsequent local recurrence;
- variation in recurrence-free survival statistics in the study group of patients with laryngeal cancer who received combined treatment according to the developed technique and in control groups of patients with laryngeal cancer treated according to other techniques [20-23].

The aim of the work was to evaluate the effectiveness of the radiosurgery method in the treatment of malignant tumors of the larynx.

Material and methods. During the study, 48 patients (all 48 were men, average age — 54 years) with T3N0M0 stage of laryngeal cancer who had been treated from September 2016 to June 2019 were observed. The diagnosis of the disease and the extent of the tumoural lesion were clarified based on clinical, morphological, endoscopic, radiological, and ultrasonic methods of examination. Computed tomography of the larynx with adjacent tissues was used in individual cases if necessary. Squamous cell carcinoma of the larynx was detected in 100% of patients, in 85.4% of cases (41 patients) cancer developed in the keratinous form, in 14.6% of cases (7 patients) — in the non-keratinous form. In terms of tumour localization, the group of studied patients can be divided into three subgroups: 1) 30 patients (62.5%) had cancer in the middle part of the larynx, 2) 12 patients (25%) had the tumour from the supracorneal part of the larynx, 3) in 6 cases (12.5%), adjacent parts of the larynx were affected equally. Seven patients (14.6%) had the exophytic form of tumour growth, 21 patients (43.7%) had infiltrative form, and 20 patients (41.7%) had mixed form.

The treatment was carried out as follows. The first stage in all 48 cases was remote radiotherapy with the use of the Rocus-AM device through two lateral opposing fields of 6-8 x 8-12 cm. The larynx and regional lymph flow pathways were included in the 90% isodose zone. The irradiation was performed 5 times a week with a single focal dose of 2.5 Gy, with a total dose of 35 Gy. In addition to the radiotherapy, the patients received intravenous 5-fluorouracil in a dose of 250 mg/m² per day during the whole course of the treatment.

After 14 days, the tumour response to irradiation was assessed. At the same period, all 48 patients underwent organ-preserving surgical treatment consisting in different variants of laryngeal resection with the one-stage fabrication of an individual applicator, fully replicating the resected larynx bed. The applicator was made of a silicone impression mass, Speedex putty, the tissue-

equivalence of which was confirmed by dosimetric measurements. Intrastats were placed in the prefabricated applicator for intraoperative radiotherapy, with the number and length of the active part corresponding to the volume of the removed larynx. The applicator with intrastats was placed in the lumen of the resected larynx [24].

The next stage of the therapy was to determine the volumes of the radiation target using computer topometry on a Philips CT Aura tomography scanner. The images obtained by the tomography scanner were transferred to the Abacus planning system via a projection scanner. The planned irradiation volume included the resected laryngeal bed, with an indentation of about 5 mm around the periphery. Contact intraoperative radiotherapy was performed with the Gammamed Plus machine.

Based on isodose distributions, the irradiated volume of the larynx was estimated. The presented data demonstrate the sharp drop in absorbed dose outside the tumour which is characteristic of the Iridium-192 source. A single focal dose of 10 Gy was administered, after which the intrastats were removed from the applicator. Then, 10-14 days after surgical intervention, the applicator was removed from the laryngeal lumen [25].

Results and discussion. The effectiveness of the radiosurgery method in the treatment of a malignant tumor of the larynx was assessed based on several parameters:

- the degree of the recovery of laryngeal function (swallowing, breathing, speech);
- the frequency and nature of postsurgical complications;
- the duration of the recurrence-free period.

The direct evidence of the recovery of laryngeal dividing function (swallowing/breathing) was the timing of removal of the nasogastric tube used in the postsurgical period and the transfer of the patient to natural feeding. The tube was removed in all 48 patients (100% of the sample) within 2 days, 4 patients (8.3%) had partial swallowing dysfunction in the form of gagging with liquid food. The dividing function of the larynx was fully restored in 44 patients (91.7% of cases) in the immediate postsurgical period.

The recovery of respiratory function in assessing the effectiveness of the radiosurgery method in the treatment of malignant tumors of the larynx was established according to the timing of decannulation of patients in the postoperative period: 47 of 48 patients (97.9%) decannulated between 2 and 6 months after the completion of combined treatment for laryngeal cancer. One patient (2.1%) was not decannulated due to persistent cicatricial stenosis of the larynx (observation period: 3 years 8 months; no tumour recurrence. Attempts at conservative surgical treatment of laryngeal stenosis were ineffective.

Eight patients (16.7%) underwent plastic surgery for pinhole tracheophyssurs formed during secondary healing of the tracheostomy at 6 months to 2 years.

The three-year recurrence-free survival rate in assessing the effectiveness of the radiosurgery method in the treatment of malignant tumors of the larynx in the study group of patients was 95.8%: 46 patients lived after the combined treatment without signs of local recurrence. In 2 patients (4.2%), tumour growth continued for six months after treatment; both patients underwent laryngeal extirpation, but one patient died of distant metastases.

Conclusion. The proposed combination therapy is characterised by high effectiveness and good tolerability in patients with locally disseminated laryngeal cancer. Another important advantage of contact intraoperative radiotherapy, which creates a uniform isodose distribution in the irradiated object, is the rela-

tive technological simplicity. Prospects for further research and improvement of the technique are related to the necessity of a comparative analysis of the recurrence-free survival of laryngeal cancer patients (the specified group of 48 people), treated using the presented technique and control groups of patients who received presurgical or postsurgical remote radiotherapy.

REFERENCES

1. Акетова А.П., Любаев В.Л., Пачес А.И. Дифференциальный подход к выбору тактики лечения рака гортани // In: III CIS Congress of Oncologists and Radiologists. Minsk; 2004; 4–5.
2. Boikov VP. Rezultaty lecheniya raka gortani s metastazami v limfouzly shei [Results of treatment of laryngeal cancer with metastases to neck lymph nodes]. In: III CIS Congress of Oncologists and Radiologists. Minsk; 2004.
3. Vinogradov VM. Osnovnye printsiy khimioluchevoi terapii [Basic principles of chemoradiotherapy]. In: III CIS Congress of Oncologists and Radiologists. Minsk; 2004. p. 329–30.
4. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. // *Lancet Oncol* [Internet]. 2002 Aug;3(8):487–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204502008185>
5. Vasilchenko I., Osintsev A., Glushkov A., Kolomiets S., Polikarpov A., Maitakov A., et al. Sposob personalizirovannogo lecheniya mestnorasprostranennykh zlokachestvennykh novoo-brazovaniy na osnove lokalnoi kontaktnoi gipertermii s ispol-zovaniem individualnogo tkaneekvivalentnogo applikatora [A method of personalised treatment of locally dissemi. RF; RU 2565810. 2015.
6. Vasilchenko IL, Osintsev AM, Kolomiets SA. Metod personalizirovannoi kontaktnoi gipertermii zlokachestvennykh opuk-holei na osnove induktsionnogo nagreva applikatora vikhrevymi tokami submegagertsovogo diapazona v sochetanii s kontaktnoi luchevoi terapii [A method for personalised contact hyperthe. *Meditsina v Kuzbasse*. 2015;14(1):21–6.
7. Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. // *Int J Hyperth* [Internet]. 2014 Dec 28;30(8):531–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2014.968640>
8. Gao S, Zheng M, Ren X, Tang Y, Liang X. Local hyperthermia in head and neck cancer: mechanism, application and advance. // *Oncotarget* [Internet]. 2016 Aug 30;7(35):57367–78. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.10350>
9. Ryan TP, Hartov A, Colacchio TA, Coughlin CT, Stafford JH, Hoopes PJ. Analysis and testing of a concentric ring applicator for ultrasound hyperthermia with clinical results. // *Int J Hyperth* [Internet]. 1991 Jan 9;7(4):587–603. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656739109034971>
10. Ito K, Saito K. Development of Microwave Antennas for Thermal Therapy. // *Curr Pharm Des* [Internet]. 2011 Jul 1;17(22):2360–6. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=17&issue=22&spage=2360>
11. Bardati F, Tognolatti P. Hyperthermia phased arrays pre-treatment evaluation. // *Int J Hyperth* [Internet]. 2016 Nov 16;32(8):911–22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02656736.2016.1219393>
12. Stauffer PR, Diederich CJ, Seegenschmiedt MH. Interstitial heating technologies. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC, editors. *Thermoradiotherapy and thermochemo-*

therapy: Volume 1, biology, physiology and physics. Springer-V. Berlin, New York; 1995. p. 279–320.

13. Johannsen M, Thiesen B, Wust P, Jordan A. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. // *Int J Hyperth* [Internet]. 2010 Dec 23;26(8):790–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656731003745740>
14. Ivkov R. Magnetic nanoparticle hyperthermia: A new frontier in biology and medicine? // *Int J Hyperth* [Internet]. 2013 Dec 12;29(8):703–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2013.857434>
15. Huang X, Qian W, El-Sayed IH, El-Sayed MA. The potential use of the enhanced nonlinear properties of gold nanospheres in photothermal cancer therapy. // *Lasers Surg Med* [Internet]. 2007 Oct;39(9):747–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lsm.20577>
16. Stauffer PR, Vasilchenko IL, Osintsev AM, Rodrigues DB, Bar-Ad V, Hurwitz MD, et al. Tumor bed brachytherapy for locally advanced laryngeal cancer: a feasibility assessment of combination with ferromagnetic hyperthermia. // *Biomed Phys Eng Express* [Internet]. 2016 Sep 8;2(5):055002. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2057-1976/2/5/055002>
17. Stauffer PR, Cetas TC, Jones RC. Magnetic Induction Heating of Ferromagnetic Implants for Inducing Localized Hyperthermia in Deep-Seated Tumors. // *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet]. 1984 Feb;BME-31(2):235–51. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4121809>
18. Mesia, R., Iglesias, L., Lambea, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). // *Clin Transl Oncol*. – 2021. – 23. – 913–921. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02533-1>.
19. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D.M., Piñeros, M., Znaor, A. and Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018 GLOBOCAN sources and methods. // *International journal of cancer*. – 2019. – 144(8), pp.1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
20. Chow L. Head and neck cancer. // *N Eng J Med*. 2020. – 382(26). – pp. 60–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1715715>.
21. Ellis, M.A., Graboyes, E.M., Wahlquist, A.E., Neskey, D.M., Kaczmar, J.M., Schopper, H.K., Sharma, A.K., Morgan, P.F., Nguyen, S.A. and Day, T.A. Primary surgery vs radiotherapy for early stage oral cavity cancer. // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2018. – 158(4). – pp.649-659. <https://doi.org/10.1177/0194599817746909>.
22. Moore, Eric J., and Michael L. Hinni. Critical review: transoral laser microsurgery and robotic-assisted surgery for oropharynx cancer including human papillomavirus-related cancer. // *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. – 2013. – 85, no. 5. – pp.1163-1167. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.08.033>.
23. Beadle, Beth M., Kai-Ping Liao, Sharon H. Giordano, Adam S. Garden, Katherine A. Hutcheson, Stephen Y. Lai, B. Ashleigh Guadagnolo. Reduced feeding tube duration with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Analysis. // *Cancer*. – 2017. – 123, no. 2. – pp.283-293. <https://doi.org/10.1002/cncr.30350>.
24. Noronha, Vanita, Amit Joshi, Vijay Maruti Patil, Jaiprakash Agarwal, Sarbani Ghosh-Laskar, Ashwini Budrukkar, Vedang Murthy et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. // *Journal of Clinical Oncology*. 2018. – 36, no. 11. – pp.1064-1072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9457>.

25. Taberna, M., H. Mehanna, S. Tous. Performance of dual p16 and HPV testing for determining prognosis in cancer of the oropharynx, the EPIC-OPC Study.// Ann Oncol . – 2020. - 31 : S599-628. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc277>.

SUMMARY

EFFICACY OF RADIOSURGERY IN TREATMENT OF MALIGNANT TUMOR OF LARYNX

^{1,2}Vasilchenko I., ³Vasilchenko V.

¹Regional Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo; ²Kemerovo State University; ³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

The aim of the work was to evaluate the effectiveness of the radiosurgery method in the treatment of malignant tumors of the larynx.

The treatment of 48 patients was carried out using the "Rocus-AM" device. The larynx was irradiated 5 times a week, with a single focal dose of 2.5 Gy and a total dose of 35 Gy. Besides the radiotherapy, the patients received intravenous 5-fluorouracil in a dose of 250 mg/m² every other day during the whole course of the radiotherapy. After 14 days, the tumour response to irradiation was assessed.

The clinical monitoring of the course of the disease has resulted in 1) recovery of laryngeal dividing function within two days in 100% of patients; 2) temporary swallowing dysfunction in 8% of patients, and 3) recovery of respiratory function at 2-6 months after therapy in 98% of patients. The three-year recurrence-free survival rate was 95.8%.

The prospects for further research and improvement of the technique are related to the necessity of a comparative analysis of the recurrence-free survival of patients with laryngeal cancer treated with this technique and control groups of patients who received presurgical or postsurgical distant radiotherapy.

Keywords: malignant tumour of the larynx, radiosurgery, applicator, patient survival, clinical trials.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА РАДИОХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ГОРТАНИ

^{1,2}Васильченко И.Л., ³Васильченко В.И.

¹Областной клинический онкологический диспансер, Кемерово; ²Кемеровский государственный университет; ³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования явилась оценка эффективности метода радиохирургии в лечении злокачественной опухоли гортани.

При лечении 48 пациентов применялся аппарат "Рокус-АМ" (ОАО "Равенство", Санкт-Петербург, Россия). Облучение гортани осуществлялось 5 раз в неделю, разовая

очаговая доза составила 2,5 Гр, суммарная — 35 Гр. В дополнение к лучевой терапии пациентам внутривенно через день на протяжении всего курса лучевой терапии вводили 5-фторурацил в дозе 250 мг/м². Спустя 14 дней осуществлялась оценка реакции опухоли на облучение.

Клинические наблюдения за дальнейшим течением болезни позволили отметить: 1) восстановление разделительной функции гортани в двухдневный срок у всех пациентов; 2) временную глотательную дисфункцию у 8% пациентов; 3) восстановление функции дыхания в период 2-6 месяцев после терапии у 98% пациентов. Трёхлетний показатель безрецидивной выживаемости составил 95,8%.

Перспективы дальнейших исследований и совершенствования методики диктуют необходимость проведения сравнительного анализа безрецидивной выживаемости больных раком гортани, получавших лечение по представленной методике и контрольных групп пациентов, получавших предоперационную или послеоперационную дистанционную лучевую терапию.

რეზიუმე

რადიოქირურგიის მეთოდის გამოყენება ხორხის ავთვისებიანი სიმსივნის მკურნალობაში

^{1,2}ი.ვასილჩენკო, ³ვ.ვასილჩენკო

¹კლინიკური ონკოლოგიის საოლქო დისპანსერი, კემეროვო; ²კემეროვის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ³ს. კიროვის სახ. სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, სანკტ-პეტერბურგი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რადიოქირურგიის მეთოდის ეფექტურობის შეფასება ხორხის ავთვისებიანი სიმსივნის მკურნალობაში.

48 პაციენტის მკურნალობისათვის გამოყენებული იყო აპარატი "Рocus-AM" (რუსეთი). ხორხის დასხივება ხორციელდებოდა კვირაში 5-ჯერ, ერთჯერადი კეროვანი დოზა – 2,5 გრ, ჯამური დოზა – 35 გრ. პაციენტებს დამატებით, სხივური თერაპიის მთელი კურსის განმავლობაში, დღეგამოშვებით ვენაში უკეთდებოდათ 5-ფთორურაცილი, დოზით 250 მგ/მ². 14 დღის შემდეგ შეფასდა სიმსივნის რეაქცია დასხივებაზე.

დაავადების შემდგომ მიმდინარეობაზე კლინიკური დაკვირვების საფუძველზე დადგენილია: 1) ხორხის გამყოფი ფუნქციის აღდგენა ორდღიან ვადაში პაციენტების 100%-ში; 2) ყლაპვის დროებითი დისფუნქცია პაციენტების 8%-ში; 3) სუნთქვის ფუნქციის აღდგენა თერაპიიდან 2-6 თვის ვადაში პაციენტების 98%-ში. სამწლიანი ურეციდივო გადარჩენის მაჩვენებელმა შეადგინა 95,8%.

შემდგომი კვლევის და მეთოდის სრულყოფის პერსპექტივა დაკავშირებულია ურეციდივო გადარჩენის მაჩვენებლის შედარებითი ანალიზის აუცილებლობასთან ხორხის სიმსივნის მქონე პაციენტებში აღნიშნული მეთოდით მკურნალობის შემდეგ და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში, რომელნიც იღებდნენ პრე- ან პოსტოპერაციულ დისტანციურ სხივურ თერაპიას.

CHANGES IN BLOOD AND INTRAOCULAR PRESSURE ON DIFFERENT STEPS OF CATARACT PHACOEMULSIFICATION

Javrishvili V., Aleksidze A., Shurgaia A., Todria M.

David Tvildiani Medical University; Javrishvili Eye Clinic «Oftalmij», Tbilisi, Georgia

Cataract is ranked as one of the leading causes of blindness (Pascolini) and this burden tends to increase as the population ages. In cataract whose global prevalence of 15.5% rises to 45.9% in those over 75 years is expected to duplicate by 2020 (Asbow). Cataract is a problem associated with old age; as the average age of patients undergoing cataract surgery was >70 years, understandably, these patients have quite a lot of comorbidity, including systemic hypertension.

Similar trend is observed with glaucoma, which is the second leading cause of irreversible blindness (after diabetic retinopathy) in developed countries. Unsurprisingly, both diseases frequently coexist in the elderly population in a proportion that is likely to increase.

Phacoemulsification technique, as a major innovative step in cataract surgery, was first introduced by Kellman [1]. Since that time there has been ongoing stepwise development of this technique and now, cataract surgery is among most frequently performed surgeries in human ophthalmology in the developed world. The role of phacoemulsification in achieving success of such scale is hard to overestimate. In addition to its significant impact on visual acuity, phacoemulsification has been considered as a potentially intraocular pressure (IOP)-lowering procedure. While current evidence generally suggests a significant and persistent IOP in postoperative period, the specific ocular predictive findings predisposing to such benefit remain unclear and need further and more deliberate evaluation. Hypotensive effect of phacoemulsification is strongly correlated to safe and uncomplicated, smooth performance of this technique, which in turn is determined by stable and non-fluctuate level of IOP during every surgical procedure. Experienced phaco surgeons tend to use high vacuum levels to do surgery faster and therefore more cost effectively. At the same time, increased vacuum settings create turbulences in the anterior chamber and consequently leads to its instability. To avoid such unpleasant and disturbing distress-creating side effect, in normal course of phaco procedure, surgeons have to increase IOP by means of setting higher infusion height.

On the other hand, main factors determining IOP during surgery are: initial eye tension, intensity of inflow of balanced salt solution (BSS) in anterior chamber (highly depends on the height of the bottle) and outflow amount. High IOP is one of the main causative factors damaging inner surface of the cornea (endothelium), and developing postoperative corneal edema; role of high IOP as a factor negatively affecting intraocular microcirculation must not be underestimated.

Therefore, it seems reasonable, to assume that adequate level of preoperative IOP is one of crucial key factors benefiting normal and safe course of cataract phacoemulsification in both cataract and glaucoma patients.

The main goal of the study is to evaluate how intraoperative IOP might influence the rate of following complications of phaco procedure:

1. Damage of zonular apparatus and potential rupture of posterior capsule;
2. Shallowing of anterior chamber, jeopardizing integrity of posterior capsule;

3. Prolapse of iris in main corneal incision (for phaco hand-piece) and paracentesis;

4. Stromal edema of the cornea leading to decreased visualization of anterior chamber structures

5. Increase of the risk of supra-choroidal expulsive hemorrhage

6. Bleeding from iris

Finally, "safe corridor" of preoperative IOP must be established. To accomplish the aim of the study is highly recommended the values of IOP during the basic phases of standard cataract surgery using phaco technique. We have to take in consideration also the role of high pre- and perioperative IOP on retinal blood microcirculation.

In the eye, the vascular pressure begins in the arteries and ends with the venous pressure in the ending stream. The pressure resistance is given by the blood elements and the vessel length by branching and by the vascular diameter. The pressure decreases from the arteries to the capillaries. The main source of resistance lies in the small arteries and arterioles. The intraocular veins as "starling's resistors": Their pressure before the outflow of the eye must be higher than the IOP of the flow may collapse [4-6]. Consequently, the IOP significantly influences the intraocular vascular flow.

The starling resistor was invented by English physiologist Ernts Starling and used in and isolated heart preparation during work which should later lead to the "Frank-Starling law of the heart". The device consisted of an elastic fluid-filled collapsible tube mounted inside a chamber filled with air. The static pressure inside the chamber was used to control the degree of collapse of the tube, so providing a variable resistance. This resistor was used to simulate total peripheral (vascular) resistance [7-8].

Under normal conditions, the main arterial pressure (MAP) can be estimated using the systolic blood pressure (CBP) and diastolic blood pressure (DBP). According to known equation $MAP = DBP + 1/3 (SBP - DBP)$. The mean ocular perfusion pressure (MOPP) is calculated as $MOPP = 2/3MAP - IOP$ [9].

Potential situation in surgical practice: Patient SBP of 120 mmHg and DBP 70mmHg has IOP of 20 mmHg, then $MAP = 87\text{mmHg}$ and patients $MOPP = 38\text{ mmHg}$. Surgery starts and the level of infusion is 100 cm, which creates 74 mmHg pressure in the irrigating line. If there is no function of aspiration (or leakage of surgical wounds), this pressure is higher than the arterial input pressure ultimately causing complete stop of ocular flow during this surgical step.

From this abovementioned standpoint the another aim of the study is to prospectively investigate whether the cancelation of cataract surgery on the day of operation owed to suspected increased risk of intraocular complications in patients with high blood pressure is justified. We have also tried to access whether there was a higher risk of developing ocular complications during phaco procedure under local anesthesia in patients who have high blood pressure.

Some studies were published to determine the correlation between sharp visual loss and transient steep increase of IOP [10-12]. Moreover, the relationship between the IOP during phacoemulsification and the subsequent non-arteritis anterior

ischemic optic neuropathy was assumed [13]. Drastic changes in the IOP and its acute elevation may induce compression of the nerve fibers (especially in primary glaucoma eyes) and may create irreversible damage to the visual field [14].

Material and methods. All measurements were carried out during all basic phases of standard phaco surgery in humans. All surgeries were performed under local instillation (tetracaine) and peribulbar anesthesia (lidocaine) by one surgeon. Intraoperative IOP measurements were performed by his assistant. All procedures were performed using the phacoemulsifier Stellaris (manufacturer Bausch & Lomb). The main incision size was 2.75 millimeters, coaxial handpiece, two service paracentesis of 1.1mm bimanual irrigation aspiration. The height of the bottle was 90cm. Duovisc was a common viscoelastic device (OVD) and the quick-chop phacoemulsification technique was generally used. The group consisted of 285 patients, median age was 72±4.2 years. There were 162 females and 123 males. Patients had no clinically significant eye pathologies.

Immediately before surgery, routine blood pressure measurement was done on the right arm with the blood pressure cuff at a height equal to the level of the patient's heart. Five blood pressure readings were taken from patient in total:

1. In the pre-assessment period two weeks before.
2. On arrival on the day of surgery, before instillation of dilating drops.
3. In the anesthetic room before surgery.
4. Intraoperatively and
5. Postoperatively – 30 minutes after transfer to the recovery room.

IOP measurements were performed in the supine position following draping. The ophthalmotonus was measured using the sterile contact end of the electronic applanation tonometer Tonopen XL (Reichard/Medtronic). The IOP was measured in each patient:

1. Prior to surgery.
2. Following the filling of the anterior chamber with OVD.
3. Following hydro dissection.
4. During phacoemulsification
5. During irrigation aspiration.
6. During Intraocular lens (IOL) implantation.
7. During evacuation of OVD with BSS.
8. At the end of surgery.

Results and discussion. Contact measurements of the ophthalmotonus did not create any corneal surface complications with following severe intraocular infections (corneal ulceration, endophthalmitis, vitreitis) during the follow-up period of cataract surgery. The primary and ultimate levels of IOP were 18-32 mmHg (average 19 mmHg) and 7-17 mmHg (average 9mmHg), respectively. The IOP levels fluctuated between 6 and 61 mmHg intraoperatively. The intraocular pressure following the injection of OVD intra-camerally, following hydro dissection and during evacuation of visco material, was lower compared with that prior to surgery. On the other hand, we find out statistically reliable elevation of IOP at the beginning of phacoemulsification within the process of phacoemulsification, at the end of phacoemulsification and during irrigation-aspiration of cortical remnants.

The highest IOP was recorded at the start of phacoemulsification (from 40 to 62 mmHg) (Table 1). Maximum pressure of higher than 40 mmHg was measured in 99% of the cases, higher than 50 mmHg - 85% of cases and higher than 60 mmHg - in 32% of the cases.

Prior to and during implantation of the IOL the main value of IOP was 17 mmHg. The systolic blood pressure of patients ranged from 125 to 190 mmHg (average 160 mmHg) and diastolic blood pressure was among 74mmHg to 105 mmHg (average 85 mmHg). The MOPP at the beginning of the surgery was 47.2-67.5 mmHg (average 54.2 mmHg), and 0.6-41.0 (average 18.7) during maximum elevation of the IOP (Table 2).

Table 1. IOP values in all standard steps of phacoemulsification

Age of patient	IOP before surgery	IOP after OVD filling	IOP after Hydro dissection	IOP at the beginning of phacoemulsification	IOP during phaco procedure	IOP in epi-nucleus removal	IOP during aspiration-irrigation	IOP before IOL implantation	IOP after IOL implantation	OVD removal	IOP at the end of surgery
N=1; 85	18	16	6	57	29	37	31	12	13	12	14
N=2; 86	16	6	12	45	28	41	8	11	18	9	9
N=3; 87	28	30	7	50	38	28	22	17	11	14	8
N=4; 70	21	8	13	59	27	34	16	14	50	23	7
N=5; 81	17	22	24	60	15	16	17	13	12	19	8
N=6; 71	17	15	15	55	23	44	62	17	13	25	9
N=7; 68	27	5	32	52	14	28	35	20	17	12	15
N=8; 80	17	56	4	56	20	53	22	17	28	10	13
N=9; 73	16	7	9	43	33	34	27	22	17	14	8
average	18.0	16.0	10.0	54.0	25.0	35.0	21.0	18.0	18.0	15.0	9.0

Table 2. Blood pressure values prior to surgery and calculations of eye perfusion (in mmHg)

Age of patient	Systolic blood pressure	Diastolic blood pressure	IOP before surgery	MOPP (starting IOP)	Maximal IOP during surgery	MOPP
N=1 ; 85	145	95	16	60.1	56	18.7
N=2; 86	148	72	15	48.9	49	15.5
N=3; 87	162	90	29	52.9	50	26.8
N=4; 70	160	85	19	55.0	58	10.3
N=5; 81	150	88	20	46.8	56	11.4
N=6; 71	125	78	21	47.9	62	0.2
N=7; 68	155	90	26	48.5	53	25.4
N=8; 80	165	102	17	63.6	52	28.3
N=9; 73	175	97	16	67.2	44	42.2

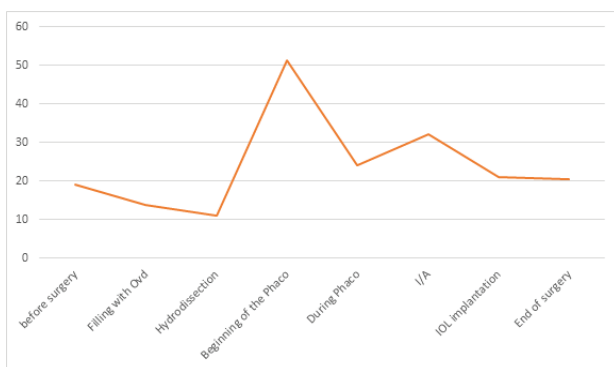


Fig. IOP progression changes (in average values) measured on standard steps of phacoemulsification (OVD-Ophthalmic viscoelastic device, I/A – irrigation aspiration, IOL – intraocular lens)

Zhao et al. [8], and Khng et al. [15] were the pioneers performing IOP evaluation in simulated measurements *in vivo* and in cadaver eyes, respectively. Zhao and coauthors measured IOP under simulated conditions during standard phacoemulsification, while by Khng et al IOP measurements were carried out on four cadaver eyes by the pressure transducers placed in the vitreous cavity. It is worth to emphasize that the doubts arising how this experimental models are comparable to clinical conditions of patients undergoing phaco procedure.

The work of Hagek et al. (2018), was to be the first to evaluate the results of the fluctuations of IOP and calculated MOPP during different steps of conventional phacoemulsification.

According to our investigation, the ocular pressure during the surgery undergoes meaningful changes, bringing to its highest levels during the phacoemulsifying the lens nucleus. These sharp spikes of IOP could be the main causative factor hindering the eye blood perfusion (even to levels closing the blood circulation in ocular micro vessels). Fortunately, such transitory increases of IOP even occurring several times, especially after injecting viscoelastic material and machine-induced sharp rise of IOP due to extensive irrigation with BSS, takes the time usually under 40-50 seconds and has no serious clinically significant consequences. Any longer time-consuming deteriorations in blood flow of the intraocular structures, especially in optic nerve head, could be one of the reasons of its irreversible damage (partial even total optic nerve atrophy) and undesirable postoperative visual outcomes leading to patients' dissatisfactions. Moreover, there are many patients who need cataract surgery and at the same time have compro-

mised optic nerves, such as in advanced glaucoma or different types of optic neuropathies.

Very high IOP were also noted by Khng et al [15] by the probe in the vitreous body in the cadaver eyes on the following steps of the phaco surgery: during the filling of the anterior chamber with OVD and during Hydro dissection. Data show the IOP exceeded 16mmHg up to 85% during surgery. Increased blood pressure intraoperatively was thought to be a response to pain. Fichman et al. [16] asked 600 of his cataract patients who underwent topical anesthesia to rate their of discomfort during surgery. 80% among them were complaining mild discomfort, 8% - moderate and 3% - severe pain. He also monitored the blood pressure of 100 patients and only 1% of had raised blood pressure.

There is an increased risk of 2.5 times of having the cataract surgery in hypertensive patients, especially those between 60-69 years of age. Compared to non-hypertensives, as reported in the studies Szymid I. and Schwarz B. [17]. However, being hypertensive does not seem to be a risk for rising blood pressure in this study.

The changes of blood pressure in patients undergoing cataract procedure are not well studied. Moreover, correlation between IOP and blood pressure on one hand and between blood pressure level and frequency of severe intraoperative complication during different stages of the procedure needs further elaboration. Intraoperative rise in blood pressure has been associated with ocular complications such as suprachoroidal hemorrhage, retinal vascular occlusion and can be fatal from stroke or myocardial infarction. Other intraoperative complications, hindering the smooth flow of cataract surgery due to uncontrolled blood pressure could be sharp elevation of IOP, prolapse of iris, impossibility to perform main steps of phacoemulsification, causing operation to be postpone. Blood pressure readings of patients going to phaco procedure were measured on 5 stages: 1. preoperatively at the day of surgery; 2. injection of OVD, 3. Phaco fragmentation of nucleus, 4. I/A of BSS, implantation of IOL, 5. postoperatively.

At the same time, the frequency of intraoperative complications such as: 1. Rupture of posterior capsule and increased risk of damage of Zinn's ligaments; 2. shallowing of anterior chamber; 3. Herniation of the iris through incision sites; 4. Stromal corneal edema causing decreased visualization; 5. Increase of the risk of suprachoroidal expulsive hemorrhage; 6 bleeding from iris; was monitored.

Comparing the t-test results of raised systolic and diastolic blood pressures measured intra- and postoperatively, was highly statistically significant in case of systolic and significant in case of diastolic pressure, respectively. There was a 15% rise in systolic and 9.2% increase in diastolic blood pressures between the intraoperative and preoperative readings (Table 3).

Table 3. Blood pressure values prior to surgery and on the different stages of phacoemulsification

Systolic blood pressure						
Age of patients	BP before surgery	After injection of OVD	Phacoemulsification of the nucleus	Aspiration/Irrigation	Implantation of IOL	postoperatively
N=1; 85	145	155	160	165	174	150
N=2; 86	148	165	165	172	180	155
N=3; 87	162	160	166	170	175	165
N=4; 70	160	158	165	172	177	165
N=5; 81	150	148	160	175	170	155
N=6; 71	125	135	156	165	168	120
N=7; 68	155	160	164	170	175	140
N=8; 80	195	160	165	170	165	145
N=9; 73	170	160	155	175	175	165
Diastolic blood pressure						
N=1; 85	95	100	105	106	105	100
N=2; 86	72	80	85	86	90	75
N=3; 87	90	100	104	105	104	90
N=4; 70	85	106	106	105	100	88
N=5; 81	88	98	107	100	95	90
N=6; 71	78	85	97	105	102	75
N=7; 68	90	102	100	108	105	91
N=8; 80	102	105	110	112	104	95
N=9; 73	97	100	95	100	95	95

The highest blood pressure readings were recorded preoperatively and were even higher on the different stages of phacoemulsification – after injection of OVD phacofragmentation of nucleus, irrigation-aspiration of lens material, implantation of IOL. Half an hour after surgery in recovery room patient's blood pressure start to decline up sub- or normal values.

There was 15.2% rise (mean values) in systolic blood pressure during different steps of phaco procedure and increase of 6.9% in diastolic pressure, respectively.

It is worth to stress that in cases of sharp intraoperative IOP spikes there was prolapse of iris, shallowing of anterior chamber, impossibility of IOL implantation and other main steps of phacoprocedure evident triggering factors of which was rise of systolic and diastolic blood pressure (85% of complicated cases due to BP rise). Variability in responses maybe due to blood pressure measurements taken at different steps intraoperatively. The also reflect the range in response of BP between individuals during cataract surgery.

Conclusion. Both IOP and MOPP measured during phaco procedure are different on main steps of surgery. Spikes of high IOP during operation may jeopardize the intraocular blood flow due to decreased inflow of blood in the different ocular structures – optic nerve, retina and choroid. At the same time, there was high coincidence rate between raised values of systolic and diastolic BP, sharp rise of IOP and undesirable intraoperative complications such as: shallowing of anterior chamber, herniation of iris through incision site, stromal corneal edema frequently led to necessity of surgery postpone. All abovementioned are negatively influencing the visual outcomes of phacoemulsification and shows the evidence in favor of accurate drug induced normalization of blood pressure and IOP preoperatively.

REFERENCES

1. Kelman CD. Phacoemulsification and aspiration/irrigation: a new technique of cataract removal - a preliminary report. // *Am. J. Ophthalmol.* 1967, 64, 23-35.
2. Pascolinni D. Mariotti S. D. Global estimates of visual improvement: 2010. // *Br. J. Ophthalmology* 2012, 96, 614-618.
3. Asball D.A. Duanan J. Mindel J. Brocks, Ahmad M. Epstein S: Age-related cataract. // *Janet* 2005, 365, 599-604.
4. Patterson S.W. Starling Eh. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. // *J. Physiol.* 1914, 48, 357-79.
5. Gluksberg MR, Dunn R. Distal measurement of the retinal microcirculation pressures in the live, anesthetized cat. // *Microvascular research*, 1993, 45, 158-65.
6. Kid, J.W. The ocular circulation San Rafael (CA): Morgan and Claypool life sciences 2010, chap. 4
7. Lewik J.R. An introduction of cardiovascular physiology. Hodder Arnold. 2003 ISBN. 0-340-80921-3.
8. Bartram C.D The dynamics of the collapsible tubes. // *Symp. Soc. Exp. Biol.* 1995. 49, 253-64.
9. Hayrach SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. // *Prog. Retin. Eye. Res.* 2001, 20, 595-624
10. Zhao y, Tao A. Nang J. International pressure and calculated diastolic ocular perfusion pressure during these simulated steps of phacoemulsification inVivo. // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009, 50, 1917-31.
11. Findel O, Strenn K. Effects of changes in intraocular pressure on human ocular hemodynamics. // *Curr. Eye Res.* 1997, 16, 1024-29.
12. Quigley HA, Mckinnen, Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalm.* // *Vis. Sci.* 2000, 41, 3460-6.

13. McCully T.J. A comparison of risk factors for post-operative and spontaneous nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. // J Neuroophthalmology, 2005, 25, 22-4.
14. Sharma S. Tun. TA, Girard M.G. Effect of acute Intraocular pressure elevation on the minimum rim width in normal and glaucoma eyes. // Br. J. Ophthalmol, 2018, 102, 131-5.
15. Khng C, Packer M, Fine IH, Hoffman RS, Moreira FB. Intra-

ocular pressure during phacoemulsification. // J Cataract Refract Surg. 2006 Feb;32(2):301-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.08.062.
16. Fichman R.A. Use of topical anesthesia alone in cataract surgery. // J Cataract. Refract. Surgery 1996, 22, 5, 612-614.
17. Szymd L., Schwartz B. Association of systemic hypertension and diabetes mellitus with cataract extraction. // Ophthalmology 1989, 96, 1248-1252.

SUMMARY

CHANGES IN BLOOD AND INTRAOCULAR PRESSURE ON DIFFERENT STEPS OF CATARACT PHACOEMULSIFICATION

Javrishvili V., Aleksidze A., Shurgaia A., Todria M.

David Tvildiani Medical University; Javrishvili Eye Clinic «Oftalmij», Tbilisi, Georgia

The main goal of the study is to evaluate how intraocular pressure (IOP) and statistically significant changes in systolic and diastolic pressure might influence the rate of complications of phaco procedure. Non-randomized open study. The group consisted of 285 patients, median age was 72±4.2 years. The patients were observed all over the course of surgery. All patients received standard post-surgery treatment. The operations were conducted by one and the same surgeon, using one and the same medications and equipment. Key assessment parameters: IOP before, during and after the surgery, cataract, blood pressure, phacoemulsification. Conclusion. Both IOP and mean ocular perfusion pressure (MOPP) measured during the phaco procedure are different on the main steps of surgery. Spikes of high IOP during operation

may jeopardize the intraocular blood flow due to decreased inflow of blood in the different ocular structures – optic nerve, retina and choroid. At the same time, there was high coincidence rate between raised values of systolic and diastolic BP, sharp rise of IOP and undesirable intraoperative complications such as: shallowing of anterior chamber, herniation of iris through incision site, stromal corneal edema frequently led to necessity of surgery postpone. All above mentioned are negatively influencing the visual outcomes of phacoemulsification and shows evidence in favor of accurate drug induced normalization of blood pressure and IOP preoperatively.

Keywords: blood pressure, intraocular pressure, mean ocular perfusion pressure, phacoemulsification, cataract.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО И ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТОВ

Джавришвили В.Г., Алексидзе А.Т., Шургая А.Т., Тодрия М.И.

Медицинский университет Давида Твильдиани; Глазная клиника Джавришвили «Офтальмидж», Тбилиси, Грузия

Цель исследования - оценка изменения кровяного и внутриглазного давления на разных этапах фактоэмульсификации. Проведено нерандомизированное открытое исследование 285 пациентов, средний возраст которых составил 72±4,2 года. Наблюдение осуществлялось в течение всей операции. Пациенты проходили стандартное послеоперационное лечение. Операции проводились одним и тем же хирургом, с одними и теми же медикаментами, на одном оборудовании. Основные параметры оценки: внутриглазное давление (ВГД) до, во время и после операции, катаракта, артериальное давление, фактоэмульсификация.

Согласно проведенным исследованиям, как ВГД, так и среднее глазное перфузионное давление, измеренное во время процедуры фактоэмульсификации, различаются на ос-

новных этапах операции. Всплески высокого ВГД во время операции могут поставить под угрозу внутриглазную кровотоку ввиду снижения притока крови в различные структуры глаза - зрительный нерв, сетчатка и сосудистая оболочка. Отмечена взаимосвязь между повышенными значениями систолического и диастолического АД, резким повышением ВГД и нежелательными интраоперационными осложнениями, такими как: обмеление передней камеры, грыжа радужки в месте разреза, стромальный отек роговицы, что часто приводит к необходимости отсрочки операции. Вышеизложенное негативно влияет на визуальные результаты фактоэмульсификации и свидетельствует в пользу медикаментозной нормализации артериального давления и ВГД до операции.

რეზიუმე

არტერიული და თვალშია წნევის ცვლილებები ფაკოემულსიფიკაციის ოპერაციის სხვადასხვა ეტაპებზე

ვ.ჯავრიშვილი, ა.ალექსიძე, ა.შურგაია, მ.თოდრია

დავიდ ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი,

ჯავრიშვილის თვალის კლინიკა "ოფტალმიჯი", თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არტერიული და თვალშია წნევის ცვლილების შეფასება ფაკოემულ-

სიფიკაციის ოპერაციის სხვადასხვა ეტაპებზე. ჩატარდა არარანდომიზებული ღია კვლევა. კვლევაში

მონაწილეობდა 285 პაციენტი, რომელთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 72 ± 4.2 წელს. პაციენტებზე დაკვირვება ხდებოდა ოპერაციის მიმდინარეობის მთელი დროის განმავლობაში.

ყველა პაციენტს უტარდებოდა სტანდარტული ოპერაციის შემდგომი მკურნალობა. ოპერაციებს ატარებდა ერთი და იგივე ქირურგი, ერთი და იმავე მედიკამენტების და აპარატურის გამოყენებით.

შეფასებული იყო შემდეგი პარამეტრები: თვალშია წნევა ოპერაციამდე, მის დროს და მის შემდეგ, კატარაქტა, არტერიული წნევა, ფაკომულსიფიკაცია.

კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ როგორც თვალშია, ასევე თვალის საშუალო პერფუზიული წნევა, რომელიც იზომება ფაკომულსიფიკაციის პროცედურის დროს, განსხვავდება ოპერაციის სხვადასხვა

ეტაპებზე. ოპერაციის დროს თვალშია წნევის ძლიერი ცვლილებები საშიშროებას უქმნის თვალშია სისხლის ნაკადს სისხლის ნაკადის შემცირებით თვალის სხვადასხვა სტრუქტურებში - მხედველობით ნერვში, ბადურაში და ძარღვოვან გარსში. აღინიშნა ურთიერთკავშირი სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის მომატებული მაჩვენებლების, თვალშია წნევის მკვეთრი მომატების და არასასურველ ინტრაოპერაციულ გართულებებს შორის, რაც ხშირად იწვევდა ოპერაციის გადადების აუცილებლობას.

ყოველივე ხემოადინიშნული უარყოფითად მოქმედებს ფაკომულსიფიკაციის შედეგებზე და მეტყველებს არტერიული და თვალშია წნევის მედიკამენტოზურ ნორმალიზაციის აუცილებლობაზე ოპერაციამდე.

ROLE OF DIACARB (ACETAZOLAMIDE) PREMEDICATION IN PREVENTION OF CATARACT PHACOEMULSIFICATION COMPLICATIONS

Javrishvili V., Aleksidze A.T, Shurgaia A.T, Todria M.

David Tvildiani Medical University; Javrishvili Eye Clinic «Oftalmij», Tbilisi, Georgia

Cataract is an age-related disease and it is one of the main causes of blindness all over the world. Cataract incidence increases with age and while its frequency is 2.9% in the population aged under 55, incidence reaches 40% in the population over 75 years.[1] Most widespread method of cataract is phacoemulsification of the opacified lens and its replacement with the new, transparent artificial lens. Similar to all surgical interventions, phacoemulsification can be accompanied with complications. The complications are diverse and are classified in four main categories: 1. complications associated with anesthesia, such as damage of the optic nerve (0.09-0.79%), retrobulbar hemorrhage (0.03-0.32%) and impairment of eye pupil integrity (0.009-0.13%); 2. Surgical complications, such as prolapse of vitreous body, supra-chorioid hemorrhage (0.07%), detachment of Descemet's membrane, intra-operative myosis, posterior capsule rupture (0.5-16%) and zonular dialysis; 3. Early post-surgical complications, such as anterior chamber narrowing, corneal leukoma, iris prolapse, post-surgical entophthalmia and uveitis; 4. Late post-surgical complications, such as refractive disorders and posterior capsule opacification, i.e. secondary cataract [2]. The most widespread complication is associated with the surgical factor and this is rupture of the posterior capsule [3]. In this study the emphasis is made on the prolapse of vitreous body, chamber narrowing, iris prolapse, corneal leukoma and bleeding from iris.

Diacarb is diuretic, frequently used against hypertension. Its active ingredient is Acetazolamide, it is used in Georgia, Russia, Lithuania and Latvia with the name Diacarb. Acetazolamide is carbonic anhydrase inhibitor, reduces excretion of hydrogen in kidneys and increases excretion of water, sodium, potassium and bicarbonate. It is also used for treatment of glaucoma, though regular consumption of high doses causes electrolyte imbalance.

Most of the above listed pre-, intra- and post-surgery complications are associated with the fluctuations of intraocular pres-

sure in the course of surgical operation. Goal of our study was assessment of the role of Diacarb, as hypotonic agent in management of these complications.

Material and methods. 400 patients were selected for the study. They were divided into control group including 300 patients and Diacarb group composed of 100 patients. The patients were aged from 57 to 84 years. Control group included 183 females and 117 males while in the treated group there were 57 females and 43 males.

In the treated group the patients were prescribed single oral dose of Diacarb a one day before the surgery. Before surgery all patients were subjected to standard ophthalmologic examination. All operations were conducted by one and the same surgeon. Operations were conducted by means of phacoemulsification machine Stellaris. For anesthesia there was used tetracaine (topically) and lidocaine (retrobulbar anesthesia). Main incision was of 2.75 mm width and was made on meridian corresponding to 12 o'clock while paracentesis – 1.1 mm, at meridians corresponding to 3 and 9 o'clock, irrigation and aspiration was provided bimanually, irrigation bottle was at 100 cm height from the patient's level. Duovisc was used as main viscoelastic. After the surgery all patients were instilled antibiotics.

Results and discussion. As a result of study it was found that in control group 42 (14%) of three hundred patients had complications, while in Diacarb group complications had 11 (11%) patients of 100. Prolapse of vitreous body developed only in one (0.33%) patient of 300 in control group while in the treated group such complication was not indicated at all (0%). Rate of chamber narrowing was approximately equal in both groups (3.33% control group vs. 3% Diacarb group). Iris prolapse was found in 12 (4%) patients of control group and 3 (3%) in Diacarb group. Cornea opacification was identified in 10 (3.3%) patients of control group and 2 (2%) in treated group. Iris bleeding is a very rare complication and in this case it has developed only in

2 (0.67%) patients of control group. It should be noted that incidence of intra-surgical myosis was slightly higher in the treated group - 3 (3%) patients, compared with the control - 7 (2.33%) patients (Fig.).

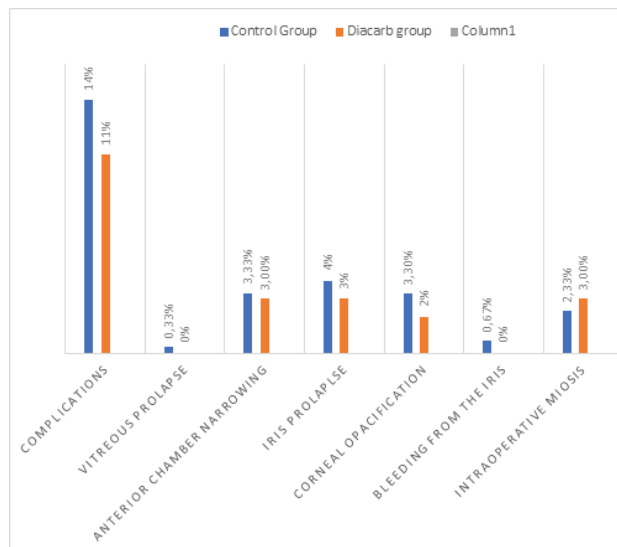


Fig. Rate of intraoperative complications in control and medication groups

Acetazolamide is carbonic anhydrase inhibitor and it is used for treatment of numerous diseases, including idiopathic intracranial hypertension, congestive cardiac insufficiency, paralysis, epilepsy etc. [4]. In ophthalmological practice it is used for treatment of glaucoma (in topical Diamox form). Regular, systematic administration of Acetazolamide can result in serious electrolyte imbalance and therefore, this preparation is rarely prescribed separately. There were conducted numerous studies dealing with the Acetazolamide role in preventing phacoemulsification complications. Agarwal and Malik were the first (India), who showed interest to this issue and found out that Acetazolamide plays significant role in prevention of vitreous body prolapse [5]. Later Maria and Kale established that topical Acetazolamide (Diamox) has slight but not significant effect on intraocular pressure. At the same time, there was significant difference in incidence of vitreous body prolapse between control and medication groups. In case of Diacarb, its risk was lower [6]. In 2014, study conducted by Hayashi, Yoshida, Sato, Manabe and Yoshimura showed that in the patients with pseudoexfoliation syndrome, oral administration of Acetazolamide significantly reduced intraocular pressure [7], especially for the first 3-5 hours. The same scientists conducted research where they compared effects of different hypotension remedies. It was established that carbonic anhydrase inhibitor had the best hypotensive effect within 4-8 hours after surgery, while in 24 hours after the surgery the effects were equal.

All of the above mentioned studies make main emphasis on the post-surgical intraocular pressure while in our study we have paid great attention to such complications as vitreous body prolapse, iris prolapse, bleeding from iris, intra-surgical myosis and anterior chamber narrowing that are mostly closely associated with pressure variations in the course of surgery.

Conclusion. Effect of oral and topical Acetazolamide in management of phacoemulsification complications is already confirmed, but these complications are mostly related to post-surgical intraocular pressure. In our study we have noticed posi-

tive dynamics in prevention of such complications as iris prolapse, iris bleeding, vitreous body prolapse and anterior chamber narrowing. To reliably substantiate its role in prevention of the mentioned complications, further researches are required in this area. More in-depth researches are required to compare effects and side effects of Acetazolamide, timolol and other preparations in intraocular pressure control.

REFERENCES

1. Klein BE, Klein R, Lee KE. Incidence of age-related cataract: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 1998 Feb;116(2):219-25. doi: 10.1001/archophth.116.2.219. PMID: 9488275.
2. Ismail RA, Sallam A. Complications Associated with Cataract Surgery.// In Zaidi F, editor, Cataract Surgery. InTech. 2013. p. 221-244 <https://doi.org/10.5772/765>
3. Thevi T, Maizura Z, Abas AL. The Melaka Hospital cataract complications study analysis of 12,992 eyes. // Indian J Ophthalmol. 2017 Jan;65(1):24-29. doi: 10.4103/ijo.IJO_452_16.
4. Farzam K, Abdullah M. Acetazolamide. 2021 Jun 26. // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30335315.
5. Maria DL, Kale MD. Role of diamox (acetazolamide) in cataract surgery. J All India Ophthalmol Soc. 1970 Sep;18(3):128-30. PMID: 5509024.
6. Hayashi K, Yoshida M, Manabe SI, Yoshimura K. Prophylactic Effect of Oral Acetazolamide against Intraocular Pressure Elevation after Cataract Surgery in Eyes with Glaucoma. // Ophthalmology. 2017 May;124(5):701-708. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.12.027. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28110949.
7. Hayashi K, Yoshida M, Sato T, Manabe SI. Effect of Topical Hypotensive Medications for Preventing Intraocular Pressure Increase after Cataract Surgery in Eyes with Glaucoma. Am J Ophthalmol. 2019 Sep;205:91-98. doi: 10.1016/j.ajo.2019.03.012. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30902694.

SUMMARY

ROLE OF DIACARB (ACETAZOLAMIDE) PREMEDICATION IN PREVENTION OF CATARACT PHACOEMULSIFICATION COMPLICATIONS

Javrishvili V., Aleksidze A., Shurgaia A., Todria M.

David Tvildiani Medical University; Javrishvili Eye Clinic «Oftalmij», Tbilisi, Georgia

Goal - assessment of Diacarb (Acetazolamide) role in prevention of cataract phacoemulsification complications.

Study includes 400 patients, 300 of which comprise the control group while 100 patients were administered one dose of Diacarb orally, one day before the surgery. The patients were observed in the course of surgery, as well as in the post-surgery period.

All patients received standard post-surgery treatment. The operations were conducted by one and the same surgeon, using one and the same equipment.

Object of observation were such complications as vitreous prolapse, narrowing of anterior chamber, iris prolapse, iris bleeding, intraoperative corestenoma.

Rate of complications in the group treated with Diacarb was slightly lower, compared with the control group.

Pre-surgical administration of Diacarb slightly reduces the complication risks. More researches are required in this respect.

Keywords: Diacarb, Acetazolamide, cataract, phacoemulsification surgery complications.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ПРЕМЕДИКАЦИИ ДИАКАРБОМ (АЦЕТАЗОЛАМИД) В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ

Джавришвили В.Г., Алексидзе А.Т., Шургая А.Т.,
Тодрия М.И.

Медицинский университет Давида Твилдиани; Глазная клиника Джавришвили "Офтальмидж", Тбилиси, Грузия

Цель исследования - определение роли диакарба (ацетазоламид) в превенции осложнений факоэмульсификации катаракты.

Обследованы 400 пациентов с катарактой, 100 из них составили основную группу. Пациенты основной группы получили одноразовую пероральную дозу диакарба 250 мг, за один день до операции. 300 пациентов составили контрольную группу (без премедикации диакарбом).

Пациенты наблюдались во время операции и в течение послеоперационного периода на протяжении 2-х часов. Всем пациентам проводилось стандартное послеоперационное лечение антибиотиками и стероидами в течение 4 недель.

Установлено, что в контрольной группе у 42 (14%) пациентов возникли осложнения, в основной группе осложнения выявлены у 11 (11%) пациентов: выпадение стекловидного тела развилось только у 1 (0,33%) пациента из 300 пациентов в контрольной группе, в то время как в основной группе указанное осложнение не выявлено. Скорость сужения камеры была примерно одинаковой в обеих группах (3,33% контрольная группа против 3% в группе диакарба). Выпадение радужки обнаружено у 12 (4%) пациентов контрольной группы и у 3 (3%) пациентов группы диакарба, помутнение роговицы - у 10 (3,3%) пациентов контрольной группы и 2 (2%) пациентов основной группы. Кровотечение радужной оболочки глаза - весьма редкое осложнение и в данном случае развилось только у 2 (0,67%) пациентов контрольной группы. Следует отметить, что частота интраоперационного миоза была несколько выше в основной группе - 3 (3%) пациента в сравнении с контролем - 7 (2,33%) пациентов.

Показатели осложнений, зафиксированные в основной группе, были незначительно ниже в сравнении с контрольной группой. Считаем, что применение монотерапии диакарбом недостаточно для избежания интраоперационных осложнений.

რეზიუმე

დიაკარბით (აცეტაზოლამიდი) პრემედიკაციის როლი კატარაქტის ფაკოემულსიფიკაციის გართულებების პრევენციაში

ვ.ჯავრიშვილი, ა.ალექსიძე, ა.შურგაია, მ.თოდრია

დავიდ ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი; ჯავრიშვილის თვალის კლინიკა "ოფტალმიჯი", თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დიაკარბის (აცეტაზოლამიდი) როლის შეფასება კატარაქტის ფაკოემულსიფიკაციის გართულებების პრევენციაში.

გამოკვლეულია 400 პაციენტი, 100 პაციენტი (ძირითადი ჯგუფი) ოპერაციამდე ერთი დღით ადრე დანიშნული ჰქონდა 250 მგ-იანი დიაკარბის ერთჯერადი ორალური დოზა. 300 პაციენტმა შეადგინა საკონტროლო ჯგუფი (დიაკარბით პრემედიკაციის გარეშე). პაციენტებზე დაკვირვება ხდებოდა როგორც ოპერაციის მსვლელობის დროს, ასევე პოსტოპერაციულ პერიოდში 2 სთ-ის განმავლობაში. ყველა პაციენტს ჩატარდა სტანდარტული პოსტოპერაციული მკურნალობა.

დადგენილია, რომ საკონტროლო ჯგუფში 42 (14%) პაციენტს განუვითარდა გართულებები, ხოლო ძირითად ჯგუფში - 11 (11%) პაციენტს: მინისებრი სხეულის პროლაფსი განვითარდა ერთ (0,33%) შემთხვევაში საკონტროლო ჯგუფში, ხოლო ძირითად ჯგუფში ასეთი გართულება არ გამოვლენილა. კამერის შევიწროების მაჩვენებელი ორივე ჯგუფში იყო თითქმის ერთნაირი (3,33% საკონტროლო ჯგუფში, 3% დიაკარბის ჯგუფში). ირისის პროლაფსი დაფიქსირდა საკონტროლო ჯგუფის 12 (4%) პაციენტში და დიაკარბის ჯგუფში 3 (3%) პაციენტში, რქოვანას გაუმჭვირვალობა - საკონტროლო ჯგუფის 10 (3,3%) პაციენტში და 2 (2%) პაციენტში ძირითად ჯგუფში. ირისის სისხლდენა წარმოადგენს იშვიათ გართულებას და განუვითარდა საკონტროლო ჯგუფის მხოლოდ 2 (0,67%) პაციენტს. უნდა აღინიშნოს, რომ ინტრაოპერაციული მიოზის სისშირე ოდნავ უფრო მაღალი იყო ძირითად ჯგუფში - 3 (3%) პაციენტი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით - 7 (2,33%) პაციენტი.

ძირითად ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, დაფიქსირდა გართულებების მცირედით დაბალი მაჩვენებელი. პრეოპერაციულად დიაკარბის გამოყენება უმნიშვნელოდ ამცირებს გართულებების რისკს, აქედან გამომდინარე, ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ დიაკარბის (აცეტაზოლამიდი), ოპერაციამდე მონოთერაპია არ არის საკმარისი ინტრაოპერაციული გართულებების შესამცირებლად.

ГЕНЕЗИС КАРИЕСА В ЭРУ ОМИК ТЕХНОЛОГИЙ

Нижарадзе Н.О., Мамаладзе М.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии;
Стоматологическая клиника и учебно-исследовательский центр «УниДент», Тбилиси, Грузия

Кариес является одним из самых распространенных заболеваний в мире [31]. Этиология и патогенез кариозного процесса по сей день считаются актуальной проблемой современной стоматологии [4,23].

Механизмы, лежащие в основе развития кариеса зубов, рассматриваются как процессы, происходящие в твердых тканях, так как, с одной стороны, заболевание поражает кальцифицированные ткани зуба, а с другой - изменяется состав биопленки, что является пусковым механизмом кариозного процесса.

В 1924 г., с момента первоначального описания мутагенного стрептококка (МС), установлена ведущая роль стрептококков, в частности *Streptococcus mutans* в развитии кариозных повреждений зубов [21,22]. Представители рода *Streptococcus* являются грамположительными факультативными анаэробными кокками. На сегодняшний день выделены четыре кластера стрептококков полости рта (рис. 1), среди которых *Streptococcus mutans* является группой высокой кариесогенности [17].

Кариесогенный потенциал *S. mutans*, по всей вероятности, обусловлен множеством факторов вирулентности: 1) метаболизировать углеводы с сопутствующим выделением молочной кислоты (кислотообразование); 2) сохранять устойчивость к кислой среде и выживать в ней; 3) прикрепляться к поверхности зуба посредством поверхностных адгезинов; 4) осуществлять синтез нерастворимых глюканов и формировать в зубном налете мультибактериальные структуры (биопленки); 5) успешно устранять другие штаммы бактерий путем выработки бактериоцинов [3,14,19].

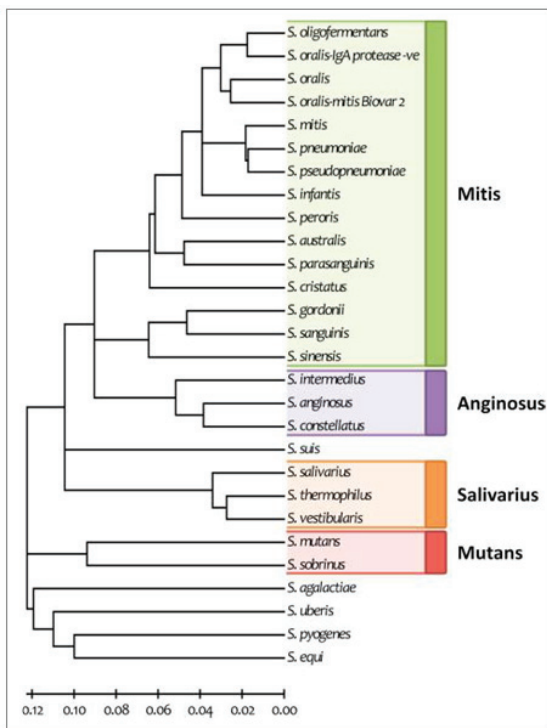


Рис. 1. Филогенетическое древо рода *Streptococcus*

Достижения молекулярной биологии выявили, что *S. mutans* не всегда выявляется при кариесе, другие кислотопродуцирующие бактерии также могут быть вовлечены в патогенез кариеса и ротовая полость человека населена множеством различного вида бактерий, большинство из которых относятся к видам-комменсалам, необходимым для поддержания равновесия в экосистеме полости рта [8,15]. Несмотря на то, что некоторые бактерии играют ключевую роль в развитии кариозного процесса, их можно идентифицировать в ротовой полости индивидуумов без кариеса [1,14]; вышеизложенное усиливает интерес к выявлению и определению патогенных видов микроорганизмов, вызывающих кариес [15].

Согласно мнению некоторых авторов [12], одной из основных причин сложности обнаружения потенциально патогенных видов микроорганизмов, вызывающих кариес, является тот факт, что не всегда возможно идентифицировать единственный этиологический фактор заболевания, как в случае классических заболеваний. С одной стороны, сложность экосистемы (обнаружено несколько сотен видов с многочисленными уровнями взаимодействия) затрудняет выделение потенциально патогенных штаммов; с другой - большая часть бактерий не поддается культивированию и следовательно, традиционные микробиологические способы дают неполную картину природных сообществ, населяющих зубной налет и очаг заболевания [17,30,40].

Стандартные микробиологические методики (культуральный метод) позволили изолировать некоторые бактерии, присутствующие в кариозных поражениях, такие как *S. mutans* [10] и *Lactobacillus spp.* [1,5] в хронологическом порядке, что и вызвало возрастающий научный интерес ученых к ключевым бактериям, вовлеченным в патологический процесс. Впоследствии, несколько авторов идентифицировали в кариесе *Bifidobacterium spp.* [1,24], однако и это не окончательное решение в изучении генезиса кариеса зубов, поскольку большую часть бактерий ротовой полости невозможно культивировать ввиду сложности выделения одновременно всех микроорганизмов.

Современное развитие метагеномных методов и методик секвенирования нового поколения (next-generation sequencing) позволяет проводить исследования сообществ бактерий в целом и определить видовое разнообразие кариесогенных бактерий, анализируя общую ДНК сложных образцов микроорганизмов (метагеном), при котором нет необходимости культивировать сами бактерии [33].

Метагеномные технологии впервые позволили выявить экстраординарно разнообразную экосистему, в которой *S. mutans* составляет лишь небольшую фракцию бактериального сообщества (0,7–1,6% в кариозных поражениях), а *Veillonella* - доминирующую. Эти результаты отражают полимикробный профиль кариеса зубов и убедительно свидетельствуют, что кариес вызван многовидовыми сообществами, а не изолированным специфическим патогеном [6,13,33].

Однако этот способ выделения неподающихся культивированию кариес-этиологических бактериальных штаммов

не дает четкую этиологическую картину кариеса, так как ДНК, обнаруженная в образце, может принадлежать давно погибшей (неактивной) бактерии [30].

Внедрение в клиническую практику достижений технологий геномики, РНК-профилирование позволяет идентифицировать (детерминировать) метатранскрипцию – активную микробную композицию, что и выражает генетический репертуар инициаций и прогрессирования кариеса [6,30].

С прикладной точки зрения, следует отметить, что ранее для выявления этиологии и эпидемиологии кариеса изучались штаммы микроорганизмов слюны и зубного налета, так как считалось что бактерии кариеса присутствуют также в окружающих нишах - в слюне [29,32].

Применению «мик» методик в стоматологии посвятили свои исследования Aurea Simon-Soro и Alex Mira (Рис. 2) [36].

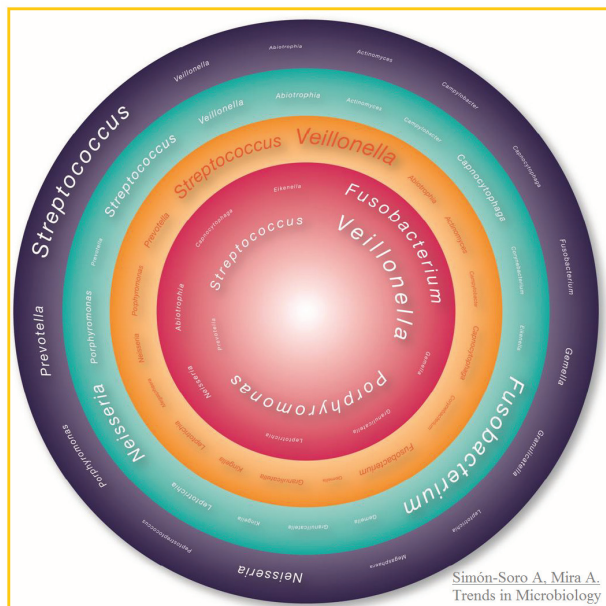


Рис. 2. Топографическая разновидность бактериальных композиций на индивидуальном уровне. Чем больше шрифт, тем выше представленность таксономических групп в соответствующих нишах полости рта

Оказалось, что в микробном составе кариозной эмали (оранжевый круг) доминируют *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Porphyromonas*, а в слюне (синий круг) преобладает геном *Streptococcus*, *Neisseria* и *Prevotella*. Несмотря на схожий бактериальный состав, в зубном налете (бирюзовый круг) не идентифицируются активные кариесогенные виды /гены/ (розовый, центральный круг). Эти данные убедительно свидетельствуют, что изучение микроорганизмов слюны и зубного налета не позволяют сделать заключение о таксономическом составе микробиоты кариеса [20,33,36].

Следует отметить, что таксономический состав микробиоты кариеса не отражает сути патологии (информация о функциях конкретных микроорганизмов в экстраординарно разнообразной экосистеме); транскриптомика (метатранскриптомика), в отличие от метагеномики, исследует не генный состав сообщества, а его транскрипты – матричную РНК. Наличие генных транскриптов в клетках бактерий свидетельствует об экспрессии генов, кодирующих функциональные белки, что дает возможность изучить фундаментальные аспекты этиологии и патогенеза кариеса, роли кариесогенных видов и функций специфических генов в раз-

витии кариозного заболевания [19]. Согласно этим данным, строго рекомендовано идентифицировать метатранскрипцию – активную микробную композицию кариеса с помощью РНК-амплификации, используя образцы только кариозных поражений.

Данные РНК исследования и следовательно метатранскрипционный профиль образцов кариозных поражений разных типов (поражения эмали «WS», глубокий кариес «DD» и скрытые полости дентина «Н») показывают что выделяются, в среднем, восемь активных генов в пораженных эмали и дентине. Каждое поражение как эмали, так и дентина содержит различную комбинацию бактерий. Результаты исследования выявили только один случай, когда в поражении доминировал один бактериальный ген CA085, который представлен на рис. 3. Этот исключительный случай с 99% составом *Lactobacillus*, описан в «скрытой» полости дентина. Все другие образцы сильно различаются у разных индивидуумов, даже в пределах одного и того же типа кариозного поражения (Рис. 3). Самый низкий бактериальный спектр кариесогенной микрофлоры описан в пораженной эмали, в среднем, 177 филотипов на образец, а самый высокий - в «открытых» дентиновых полостях (251 филотип на образец). Вышеизложенное указывает, что в открытые кариозные полости дентина микроорганизмы попадают из слюны, даже в тех случаях, когда биопленка, образовавшаяся поверх поражения, удалена. В скрытых полостях дентина идентифицирован 201 филотип на образец [34].

Анализ вышеприведенных транскриптов кариеса позволил оценить истинное многообразие в конкретном клиническом образце (поражения эмали «WS», глубокий кариес «DD» и скрытые полости дентина «Н»). Более того, мультиштабный (полимикробный) показатель РНК-проанализированных образцов кариозных поражений подтверждает концепцию о том, что многочисленные, разнообразные микроорганизмы микробиоты образуют сложную метаболическую кооперацию и совместно, гармонично (синергично) выполняют патогенетическую функцию инициаций и прогрессирования кариеса [27].

Аннотации геномов (роль патогенных видов и функции специфических генов) подтверждают концепцию об ассоциации специфических генов и метаболических путей. Согласно такой концепции, радикально различные таксономические композиции функционально удивительно похожи.

Значимым аспектом современных генетических исследований на основе РНК является, что метатранскрипты (транскрипты генов разнообразных представителей микробиоты) начального кариеса эмали достоверно отличаются от кариеса дентина даже в полости одного и того же зуба. Разный бактериальный состав на различных стадиях прогрессирования заболевания иллюстрирован на примере изолированных полостей нижнего моляра (Рис. 4). Так, в «скрытых» полостях дентина преобладают бактерии семейства *Neisseria*, *Lactobacillus*, *Megasphaera* и *Rothia*, а при начальном кариесе эмали (без полостного дефекта) - *Haemophilus* и *Gemella*.

Следует отметить, что спектр стрептококков тоже меняется в зависимости от локализации поражения (Рис. 4,5). Так, в кариозных поражениях в пределах дентина превалирует *S. sanguinis*, а в образцах кариозных поражений эмали - *S. mitis*. Что касается *S. mutans*, во всех образцах обнаружена предельно низкая доля, варьирующая в пределах от 0,73% в поражениях эмали до 0,48% - в открытом дентине и 0,02% - в скрытых поражениях дентина, что ставит под сомнение его значимость как основного этиологического агента кариеса зубов [33,34,36].

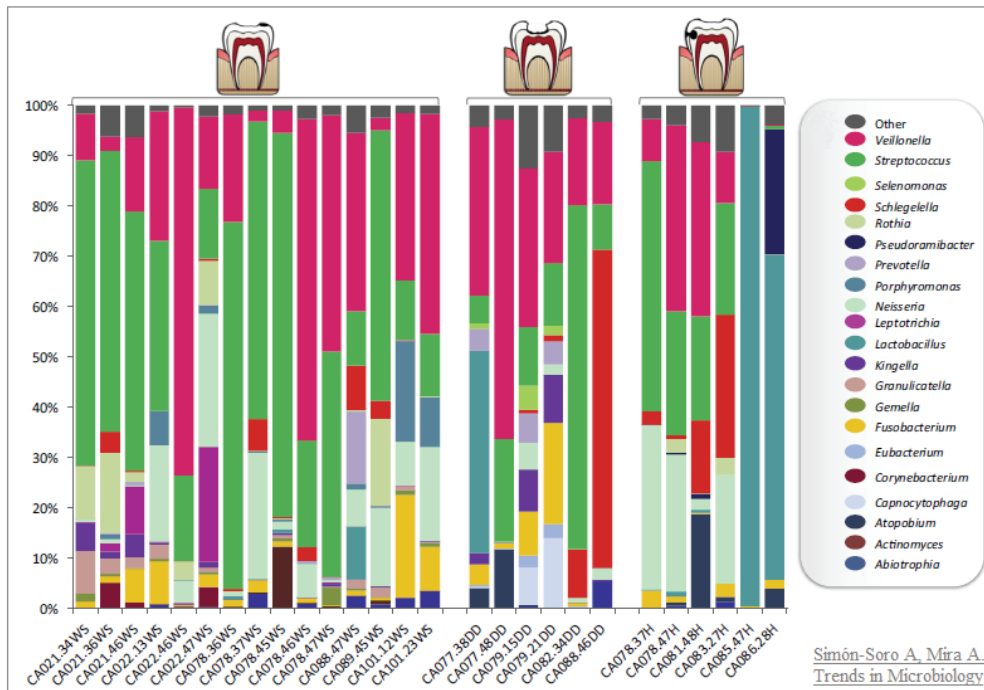


Рис. 3. Метатранскрипционный профиль кариозных поражений

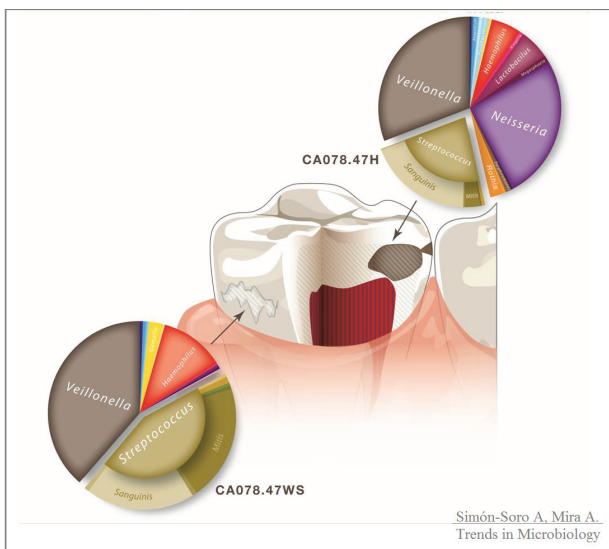


Рис. 4. Тканедифференциальная бактериальная композиция различных кариозных поражений нижнего моляра

Бактерии *Lactobacillus* практически отсутствуют в поражениях эмали и это означает, что они, по всей вероятности, не участвуют в инициации кариеса (Рис. 3,4) [35,36]. Соответственно количество (концентрация) бактерий *Lactobacillus*, часто используемое для прогнозирования риска кариеса в диагностических тестах, может быть неинформативным. Следует признать, что и в настоящее время, тесты риска кариеса и индивидуальные программы превенции кариеса зубов базируются на количественном составе штаммов *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus* в ротовой жидкости и зубном налёте [35,36].

Анализ полученных данных, позволяет предположить,

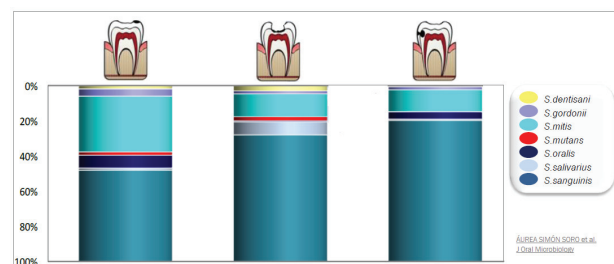


Рис. 5. Спектр стрептококков в различных кариозных поражениях

что при кариесе эмали доминируют углевод-метаболизирующие гены, тогда как при кариесе дентина гены выполняют метаболизм гликанов [33,35,36]. Микроорганизмы кариеса эмали чрезвычайно богаты молекулами адгезии. Микробное сообщество кариеса дентина содержит многообразный арсенал протеаз, разрушающих дентинную ткань, включая коллагеназы, дипептидилпептидазы, сериновые протеазы, гликопротеазы, матричные металлопептидазы и аминопептидазы. Среда обитания кариесогенных консорциумов также отражается в наиболее распространенных генах стресса: в генах окислительного стресса в обеих тканях, генах кислотного стресса в поражениях эмали и генах осмотического стресса в дентиновых полостях [33,35,36].

Таблица. Особенности одновидовых и полимикробных заболеваний ротовой полости

Этиология	Тип заболевания	Наличие у здоровых	Вирулентность	Лечение
Один вид	Инфекционный	Инвазивный	Патоген	Противомикробный
Полимикробный	Дисбиоз	Да (комменсал)	Патобионт	Восстановить баланс

Таким образом, вышеприведенные данные демонстрируют зависимость микробиологии кариеса от ткани и отсутствии уникальной этиологии, что имеет значимые последствия для профилактики заболеваний.

Анализ вышеприведенных определений кариеса позволяет предположить, что спустя 100 лет, с наступлением геномной эры, изменилась парадигма полной специфичности этиологии кариеса.

Согласно новому тренду омиксных наук, на разных стадиях кариеса и у разных индивидов кариесогенные микробные ассоциации различаются, свидетельствуя, что радикально различные бактериальные композиции могут выполнять одни и те же функции [39].

Если микробный состав кариозных поражений столь разнообразен, а возможные комбинации консорциумов так многочисленны (Рис. 3), актуально ли знать список кариесогенных игроков? [36,38].

Учитывая, что на изначально существующем уровне общепринятых микробиологических методик показана суть основного возбудителя кариеса, не удивительно, что большинство стратегий по борьбе с этой болезнью направлены против указанного микроорганизма. Эти стратегии включали разработку вакцин с помощью известных поверхностных антигенов и тактику пассивной иммунизации, нейтрализующих бактерии *Streptococcus mutans* [16,18,41]. Более того, предложенный позже многовидовой (мультиштамовый) подход оказался недостаточным для решения амбициозных задач в формировании кариес-резистентности, так как кариес не имеет уникальной этиологии [25,36].

Экологическая гипотеза кариеса на сегодняшний день основывается на определенных функциях бактерий, включающих в себя быструю продукцию кислот и кислотность, не привязывая эти функции к конкретным видам, делает акцент на необходимости возникновения кариесогенных условий [37]. Следует отметить, что именно этот подход является ключом к пониманию кариозного процесса и разработке профилактических мероприятий [28,38].

Концепция - определить метаболические профили специфических генов (механизмы функционирования патогенных видов) при заболеваниях кариеса, имеет более важное информативное значение, чем детерминация (детекция) таксономических композиций кариеса [7,37,39].

Изменение парадигмы в этиопатогенезе кариеса способствует развитию новых стратегий превенции кариеса зубов, фокусируясь на взаимосвязи между микробным разнообразием, ферментативной и биохимической активностью микрофлоры, регуляцией pH и развитием биопленки [11].

Технология омиксных наук - метагеномика, метатранскриптомика, метапротеомика и метаболомика имеет огромный потенциал для определения ключевых одонтопатогенных молекул [28,30]. Разрушение молекул адгезии ранних колонизаторов и модуляция молекул, способных привлекать других "ключевых игроков" к формированию биопленки, являются реальными способами препятство-

вания возникновению и развитию кариеса, а также преодолению сложной и "загадочной" природы дентального кариеса.

В наших практических и концептуальных знаниях часто возникают изменения общепринятых стандартов. С современной точки зрения кариес зубов не является классическим инфекционным заболеванием, так как полимикробный генезис кариеса убедительно свидетельствует о том, что кариес вызван влиянием патобионтов (эндогенные микробы, обладающие способностью при изменении экосистемы участвовать в развитии заболевания), а не изолированным патогеном (таблица) [2,9].

Понимание генезиса кариеса зубов является основой для профилактических, диагностических и лечебных стратегий, открывает стоматологу перспективу повысить профессиональность. Бесспорным является, что изучение фундаментальных основ патогенетики кариеса необходимо проводить методами с высоким уровнем доказательности и низкой вероятностью ложно-положительных результатов, что предопределяет возрастающий научный интерес к омикс-технологиям в медицине и стоматологии [27].

Совершенствование этого значимого направления является ключом к решению амбициозных задач стоматологов по-новому решить проблему профилактики и глобально победить "пандемию кариеса".

ЛИТЕРАТУРА

1. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE, Leys EJ, Paster BJ. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol.* 2008 Apr; 46(4): 1407- 17.
2. Ayres JS, Trinidad NJ, Vance RE. Lethal inflammasome activation by a multidrug-resistant pathobiont upon antibiotic disruption of the microbiota. *Nat Med.* 2012 May; 18(5): 799-806.
3. Banas J. A. Virulence properties of *Streptococcus mutans*. *Front Biosci.* 2004. Vol. 9. P. 1267–1277.
4. Banas and Drake. *BMC Oral Health.* 2018; 18:129. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0595-2>
5. Badet C, Thebaud NB. Ecology of lactobacilli in the oral cavity: a review of literature. *Open Microbiol J.* 2008; 2:38-48.
6. Belda-Ferre P, Alcaraz LD, Cabrera-Rubio R, Romero H, Simón-Soro A, Pignatelli M, Mira A. The oral metagenome in health and disease. *ISME J.* 2012 Jan;6(1):46-56.
7. Benítez-Páez A, Belda-Ferre P, Simón-Soro A, Mira A. Microbiota diversity and gene expression dynamics in human oral biofilms. *BMC Genomics.* 2014 Apr 27; 15:311.
8. Bik EM, Long CD, Armitage GC, Loomer P, Emerson J, Mongodin EF, Nelson KE, Gill SR, Fraser-Liggett CM, Relman DA. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *ISME J.* 2010 Aug; 4(8): 962-74.
9. Chow J, Mazmanian SK. A pathobiont of the microbiota balances host colonization and intestinal inflammation. *Cell Host Microbe.* 2010 Apr 22; 7(4): 265-76.
10. Clarke JK. 1924. On the bacterial factor in the etiology of dental caries. *Brit J Exp Pathol*5:141–147.

11. Fejerskov O and Kidd E (editors). Dental Caries: The Disease and its Clinical Management. Blackwell Munksgaard Second Edition, 2008.
12. Fredricks DN, Relman DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev.* 1996 Jan; 9(1):18-33.
13. Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, Firestone ND, Leys EJ, Griffen AL. Beyond Streptococcus mutans: dental caries onset linked to multiple risk assessment. *J Calif Dent Assoc.* 2013 Feb; 41(2):107-9, 112-8.
14. Hamada S, Slade HD. Biology, immunology, and cariogenicity of Streptococcus mutans. *Microbiol Rev.* 1980 Jun; 44(2): 331-84.
15. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486:207-214.
16. Islam B, Khan SN, Khan AU. Dental caries: from infection to prevention. *Med Sci Monit.* 2007 Nov; 13(11): RA196-203.
17. Jakubovics NS, Yassin SA, Rickard AH. Community interactions of oral streptococci. *Advances in Applied Microbiology.* 2014; 87:47-49; 52-53;57-67. doi: 10.1016/B978-0-12-800261-2.00002-5. PMID: 24581389.
18. Kt S, Kmk M, N B, Jimson S, R S. Dental caries vaccine - a possible option? *J Clin Diagn Res.* 2013 Jun; 7(6):1250-3.
19. Lemos JA, Burne RA. 2008. A model of efficiency: stress tolerance by Streptococcus mutans. *Microbiology* 154:3247-3255.
20. Ling Z, Kong J, Jia P, Wei C, Wang Y, Pan Z, Huang W, Li L, Chen H, Xiang C. Analysis of oral microbiota in children with dental caries by PCR-DGGE and barcoded pyrosequencing. *Microb Ecol.* 2010 Oct; 60(3):677-90.
21. Loesche WJ, Rowan J, Straffon LH, Loos PJ. Association of Streptococcus mutants with human dental decay. *Infect Immun.* 1975 Jun; 11(6): 1252-60.
22. Loesche WJ. Role of Streptococcus mutans in human dental decay. *Microbiol Rev.* 1986 Dec;50(4):353-80.
23. Mamaladze M, Nizharadze N, Vadachkoria O. "The Peculiarities of treatment of uncomplicated and complicated dental injuries caused by trauma". *Georgian Medical News,* 2017 Jan, 1 (262):15-23.
24. Mantzourani M, Fenlon M, Beighton D. Association between Bifidobacteriaceae and the clinical severity of root caries lesions. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24: 32_7.
25. Mira A. Horizontal gene transfer in oral bacteria. In: "Oral Molecular Microbiology" (A.H. Rogers, editor). Horizon Scientific Press. Chapter 3. 2007; 65-86.
26. Mira A. Oral Microbiome Studies: Potential Diagnostic and Therapeutic Implications. *Adv Dent Res.* 2018 Feb;29(1):71-77. doi: 10.1177/0022034517737024. PMID: 29355422.
27. Murray JL, Connell JL, Stacy A, Turner KH, Whiteley M. Mechanisms of synergy in polymicrobial infections. *J Microbiol.* 2014 Mar; 52(3):188-99.
28. Nascimento MM, Zaura E, Mira A, Takahashi N, Ten Cate JM. Second Era of OMICS in Caries Research: Moving Past the Phase of Disillusionment. *J Dent Res.* 2017 Jul;96(7):733-740. doi: 10.1177/0022034517701902. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28384412; PMCID: PMC5480809.
29. Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, Stoneking M. Global diversity in the human salivary microbiome *Genome Res.* 2009 Apr; 19(4): 636-43.
30. Nyvad B, Crielaard W, Mira A, Takahashi N, Beighton D. Dental caries from a molecular microbiological perspective. *Caries Res.* 2013; 47(2): 89-102.
31. Petersen PE. Challenges to improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Int Dent J* 2004; 54:329-43.
32. Rudney, J.D. et al. (2009) Potential biomarkers of human salivary function: a modified proteomic approach. *Arch. Oral Biol.* 54, 91-100.
33. Simón-Soro A, Belda-Ferre P, Cabrera-Rubio R, Alcaraz LD, Mira A. A tissue-dependent hypothesis of dental caries. *Caries Res.* 2013b;47(6):591-600.
34. Simón-Soro A, Guillen-Navarro M, Mira A. Metatranscriptomics reveals overall active bacterial composition in caries lesions. *J Oral Microbiol.* 2014 Oct 24; 6:25443.
35. Simón-Soro A, Tomás I, Cabrera-Rubio R, Catalan MD, Nyvad B, Mira A. Microbial geography of the oral cavity. *J Dent Res.* 2013a Jul; 92(7): 616-21.
36. Simón-Soro A, Mira A. Solving the etiology of dental caries. *Trends Microbiol.* 2015 Feb; 23(2):76-82.
37. Takahashi N and Nyvad B. The Role of Bacteria in the Caries Process: Ecological Perspectives. *J Dent Res.* 2011 Mar; 90(3): 294-303.
38. Takahashi N. 2015. Oral microbiome metabolism: from "who are they?" to "what are they doing?" *J Dent Res.* 94(12): 1628-1637.
39. Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, Morgan JL, Ochman H, Francino MP. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol.* 2010 Jan 6; 2:53-66.
40. Wade WG: Unculturable bacteria-the uncharacterized organisms that cause oral infections. *J R Soc Med* 2002; 95:81-83.
41. Zhang S. Dental Caries and Vaccination Strategy Against the Major Cariogenic Pathogen, Streptococcus Mutans. *Curr Pharm Biotechnol* 2014; 14:960-966.

SUMMARY

CARIES GENESIS IN THE ERA OF "OMICS"

Nizharadze N., Mamaladze M.

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

The search for an understanding of the genesis of tooth decay spans millennia. Streptococcus mutans have been proposed as the main etiological agents of dental caries since the species discovery in 1924. However "Omics" era has provided a unique opportunity to unravel contemporary paradigms in the etiology of dental caries. Novel approaches using OMICS techniques has uncovered an extraordinarily diverse ecosystem of carious lesions where S. mutans accounts only a tiny fraction of the bacterial community. This supports the concept that caries has polymicrobial nature that do not follow classical Koch's postulates of infectious diseases and that the microbial causative agents are better described as pathobionts. Understanding the etiology of dental caries is not a mere academic exercise; it provides the basis for preventive, diagnostic, and treatment strategies and gives the dentist a theoretical framework to become a better professional.

Keywords: Streptococcus mutans, dental caries, caries etiology, Next-Generation Sequencing (NGS), metagenomics, metatranscriptomics, omic technologies.

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕЗИС КАРИЕСА В ЭРУ ОМИК ТЕХНОЛОГИЙ

Нижарадзе Н.О., Мамаладзе М.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии;
Стоматологическая клиника и учебно-исследовательский центр «УниДент», Тбилиси, Грузия

Кариес продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины. С момента первоначального описания мутагенного стрептококка в 1924 г. установлена ведущая роль стрептококков (*Streptococcus mutans*) в возникновении кариозных повреждений зубов. С наступлением геномной эры изменилась парадигма полной специфичности этиологии кариеса. Омиксные технологии впервые позволили выявить экстраординарно разнообразную экосистему, в которой *S. mutans* составляет лишь небольшую фракцию бактериального сообщества.

С современной точки зрения, полимикробный генезис кариеса убедительно свидетельствует о том, что, согласно постулатам Коха, кариес зубов не является классическим инфекционным заболеванием, вызванным изолированным патогеном, а следствием влияния патобионтов. Понимание генезиса кариеса зубов - это не просто академическое занятие, это основа для разработки профилактических, диагностических и лечебных стратегий, открывающих стоматологу перспективу высокого профессионализма.

რეზიუმე

კარიესის გენეზი ომიკ ტექნოლოგიების ერაში

ნ. ნიჟარაძე, მამალაძე.

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ოდონტოლოგიის დეპარტამენტი;
სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო-კვლევითი ცენტრი „უნიდენტი“, თბილისი, საქართველო

კარიესის გენეზის კვლევა ათასწლეულებს ითვლის. 1924 წლიდან *Streptococcus mutans* წარმოადგენს კარიესის საყოველთაოდ ცნობილ ეტიოლოგიურ აგენტს, მიუხედავად იმისა, რომ ომიკ ტექნოლოგიების ერაში ფუნდამენტურად შეიცვალა კარიესის სპეციფიკური გენეზის პარადიგმა. თანამედროვე ომიკ ტექნოლოგიებით კარიესის კვლევისას გამოვლინდა მიკროორგანიზმების ექსტრაორდინალურად მრავალფეროვანი ეკოსისტემა, სადაც *Streptococcus mutans* შეადგენს უმცირეს ფრაქციას. თანამედროვე კონცეფციით კარიესი

წარმოადგენს პოლიმიკრობულ პათოლოგიას, რომელსაც კოხის პოსტულატების თანახმად, არ აქვს სპეციფიკური პათოგენით განპირობებული კლასიკური ინფექციური გენეზი და ეტიოლოგიური მიკროფლორა პათობიონტებითაა წარმოდგენილი. კარიესის გენეზის შეცნობა სტომატოლოგისთვის არა მარტო აკადემიური მოღვაწეობაა, არამედ კარიესის პრევენციული, დიაგნოსტიკური და სამკურნალო ღონისძიებების სტრატეგიული მართვის წინაპირობაა და ნამდვილი პროფესიონალის ჩამოუალიბების პერსპექტივაა.

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НА МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ БРЕКЕТ-СИСТЕМЕ

Картон Е.А., Островская И.Г., Зарецкая Э.Г., Островская Ю.А., Чантурия Н.З., Давыдова А.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

На протяжении жизни человек не один раз меняет свой пищевой рацион, что связано как с изменением жизнедеятельности индивидуума в разные возрастные периоды жизни, но и с изменениями в социально-бытовой сфере, которые происходят на протяжении всего существования человечества. Всё это прямым образом отражается на процессе эволюции зубочелюстной системы, которая в свою очередь, подверглась значительным преобразованиям. Главным образом это отображается в укорочении длины челюстей, редукцией третьего большого коренного зуба. Всё это приводит к дефициту места для прорезывания постоянных, а иногда и молочных зубов. Как следствие возникают различные виды патологических прикусов, аномалии положения зубов [1,2].

Распространенность зубочелюстных аномалий колеблется от 11,4 до 71,7% [10,11], поэтому растет актуальность вопроса о постановке несъемных брекет-систем, которые используются для их лечения. Однако, ортодонтические конструкции в полости рта из-за наличия ретенционных пунктов вызывают скопление зубного налета с бактериальными колониями, травму слизистой оболочки рта и десны, инвагинацию и ущемление десневого сосочка [8]. Это является основным фактором для развития гингивита, пародонтита и хейлита [3,4,7]. Не исключается то факт, что воспалительные изменения в ротовой полости могут быть вызваны материалами, из которых изготовлены несъемные брекет-системы. В частности, сплавы хрома, никеля, кобальта и железа [2].

Воспалительные процессы изменяют гомеостаз ротовой полости, что изменяет состояние местного иммунитета [4]. Система местного иммунитета полости рта представлена иммуноглобулинами (Ig), лизоцимом, дефензинами, цистатинами и другими антибактериальными белками [2]. Иммуноглобулины (антитела) – защитные белки, вырабатываемые В-лимфоцитами в ответ на попадание в организм чужеродной структуры, называемой антигеном, после чего начинается активный синтез антител. Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) синтезируется в больших количествах клетками эпителия ротовой полости. Основная функция sIgA – предупреждение взаимодействия патогенных организмов со слизистой оболочкой полости рта, без чего невозможно проникновение микробов в ткани пародонта. Он принимает участие в фагоцитозе микробов альвеолярными макрофагами и за счет наличия секреторного компонента, который является гликопротеином, резистентен к протеолизу. В случае внедрения микробов в подслизистый слой иммуноглобулин А вступает в действие, активируя систему комплемента по альтернативному пути [3].

Аналогично sIgA неотъемлемая роль в защитных реакциях тканей ротовой полости принадлежит ферменту лизоциму, который гидролизует компоненты мембраны бактерий, и тем самым снижает их патогенность в ротовой полости. Фермент лизоцим обнаружен во всех секреторных жидкостях. Он оказывает лизирующее действие на бактерии за счет гидролиза N-ацетилглюкозамина с

его O-лактильным аналогом в пептидогликанах бактериальных мембран [3,10]. В связи с этим, SIgA и лизоцим могут рассматриваться в качестве маркеров для определения состояния здоровья тканей полости рта. Резервные возможности пародонта и его реакция на ортодонтические аппараты определяются в первую очередь состоянием местного иммунитета полости рта.

В связи с этим, в настоящей работе было проведено исследование влияния несъемных брекет-систем на местный иммунитет полости рта по количеству защитных белков-маркеров в смешанной слюне.

Цель исследования - разработать критерии прогноза развития воспалительных процессов в тканях полости рта при ортодонтическом лечении на металлической брекет системе по клиническим индексам и содержанию в смешанной слюне лизоцима и SIgA.

Материал и методы. В исследовании участвовало 25 пациентов, 15 женщин и 10 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет, с аномалией окклюзии зубных рядов в трансверсальной и сагитальной плоскости, в условиях скученного положения зубов верхнего и нижнего зубного ряда. Все пациенты находились на ортодонтическом лечении на брекет-системе прописи MBT, изготовленной из высококачественной марки стали 17-4 (рис.) изготовленной из высококачественной марки стали 17-4. У пациентов брекет-система фиксировалась на адгезив светового (двойного) отверждения ENLIGHT фирмы ORMCO. Все пациенты подписали информированное согласие. Состояния десны и гигиенический статус оценивали за сутки до фиксации аппаратуры. Определяли пародонтальный индекс зубного налета (PI) по Silness-Löe (1964) по зубам Рамфьорда (16, 21, 24, 36, 41, 44), папиллярно-маргинально-альвеолярный пародонтальный индекс (PMA) по Schour и Massler в модификации Parma.



Рис. Зафиксированная металлическая брекет система в полости рта

Таблица 1. Изменение иммунитета ротовой полости по показателям в смешанной слюне пациентов до и после начала ортодонтического лечения ($M \pm m$)

Показатели слюны	До лечения	После лечения		
		Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца	
			I группа (n=15)	II группа (n=10)
Лизоцим, ед/мл/мин	15,3 ± 0,81	11,0 ± 0,64*	15,2 ± 0,34	10,4 ± 0,33*
sIgA, пг/мл	201 ± 9,78	127 ± 6,04*	196 ± 10,1	140 ± 4,30* ▲

* - $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения; ▲ $p < 0,05$ по сравнению с данными после 1 месяца после лечения

Таблица 2. Показатели стоматологических индексов у ортодонтических пациентов с брекет-системой из нержавеющей стали ($M \pm m$)

Индексы	До лечения	После лечения		
		Спустя 1 месяц	Спустя 3 месяца	
			I группа (n=15)	II группа (n=10)
PI, баллы	1,40 ± 0,28	1,80 ± 0,50*	1,51 ± 0,35	2,23 ± 0,15* ▲
РМА %	5,41 ± 0,62	10,1 ± 1,05*	6,03 ± 0,46	21,2 ± 2,33** ▲▲

** - $p < 0,001$, * $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения; ▲▲ $p < 0,001$, ▲ $p < 0,05$ по сравнению с данными после 1 месяца после лечения

До фиксации брекет- системы, спустя 1 и 3 месяца после начала лечения производили забор смешанной слюны без стимуляции: методом сплевывания в мерные стерильные пробирки.

Перед забором слюны пациенты в течение 3 часов не чистили зубы и не принимали пищу. Образцы слюны центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 10 минут. Затем отделяли надосадочную жидкость и хранили до исследования при температуре -30 °С. В смешанной слюне определяли активность лизоцима по методике О.В. Бухарина в модификации П.Г. Сторожука (в ед/мл/мин) и уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора «Вектор-БЕСТ» (Россия) в пг/мл. При статистической обработке данных вычисляли среднюю арифметическую, среднее квадратичное отклонение, ошибку средней арифметической. Достоверность различий двух выборок оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, в первый месяц после установки брекет-системы происходила адаптация к изменяющимся условиям в полости рта. Это отражалось достоверным снижением активности лизоцима и уровня sIgA ($p < 0,05$) в смешанной слюне пациентов (таблица 1). На третий месяц лечения несъемными металлическими брекет-системами в полости рта обследованных пациентов наблюдались разнонаправленные изменения, отражающие у 60% пациентов возврат к исходному уровню, а у 40% обследованных показатели активности лизоцима и количества sIgA в слюне оставались достоверно ($p < 0,05$) сниженными. Полученные результаты потребовали разделения группы пациентов на две подгруппы, которые отличались по изучаемым показателям в слюне на третий месяц использования ортодонтических несъемных металлических брекет-систем.

Осмотр полости рта пациентов показал, что спустя три месяца после лечения у пациентов 2-ой подгруппы, наряду со снижением показателей местного неспецифического иммунитета в слюне, выявлялся пародонтит и хейлит.

Обследование состояния тканей пародонта пациентов с несъемной брекет-системой из нержавеющей стали до начала лечения выявило отсутствие кровоточивости десны,

пародонтальных карманов, над и поддесневых зубных отложений. Индексы РМА и гигиены приведены в таблице 2.

До начала лечения индекс гигиены составлял 1,40 ± 0,28. Спустя 1 месяц после начала лечения он равнялся 1,80 ± 0,50, что свидетельствует об ухудшении гигиены полости рта. РМА в процессе лечения увеличился с 5,41 ± 0,62% в начале лечения до 10,1 ± 1,05% спустя 1 месяц. Эти показатели отражают развитие гингивита средней степени тяжести на фоне ухудшения гигиены полости рта.

Спустя 3 месяца у пациентов 1-ой группы показатели индекса гигиены и РМА снизились, а у пациентов 2-ой группы значительно увеличились ($p < 0,05$; $p < 0,001$) по сравнению со значениями до лечения, спустя 1 месяц после лечения и значениями, полученным у пациентов 1-ой группы. Полученные данные отражают изменения в тканях пародонта и усугубление степени тяжести гингивита практически у половины пациентов до легкой и средней степени тяжести воспаления пародонта.

В процессе ортодонтического лечения происходит структурная перестройка тканей пародонта, при этом отмечается нарушение венозного оттока в системе регионарного кровообращения [2]. С учетом характера и направленности изменений в пародонте, делается вывод о схожести процессов, возникающих при перемещении зубов, с асептическим воспалением. В ходе лечения так же может иметь место механическая травма десны деталями ортодонтических аппаратов. Гистоповреждающие бактериальные субстанции (цитокины, метаболиты, гемотоксические факторы) поступающие в слюну из поврежденных тканей десны активируют неспецифическую иммунную защиту полости рта [3]. Согласно полученным нами данным, у пациентов, находящихся на лечении зубочелюстных аномалий при помощи несъемных брекет-систем, спустя 1 месяц после лечения в полости рта наблюдалась снижение количества лизоцима в слюне, что свидетельствует об подавлении защитных систем против бактериальной инвазии. Наши результаты согласуются с данными других авторов, которые описывают сниженный уровень лизоцима в слюне пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении [5,9]. Однако, эти исследователи проводили оценку состояния тканей ротовой полости у пациентов спустя 6 месяцев после установки ортодонтических

конструкций, что на наш взгляд является отсроченным.

По нашим данным, в слюне пациентов спустя 1 месяц после установки несъемной ортодонтической конструкции, выявлялось снижение уровня sIgA, которое спустя 3 месяца у 60% обследованных достигало исходного уровня. Однако С. Corega и соавт. (2014) приводят другие данные, что спустя 1 неделю после установки в полости рта ортодонтических аппаратов в слюне пациентов увеличивается количество sIgA, которое сохраняется до 4 месяцев, и на протяжении остального срока лечения сохраняет стабильный уровень [6]. При этом А. Jha с соавт. (2020) спустя 3 месяца не выявили статистически значимых отличий в содержании sIgA в слюне у пациентов с ортодонтической аппаратурой в зависимости от способа её фиксации. Эти же авторы указали, что у пациентов с несъемными ортодонтическими аппаратами уровень данного иммуноглобулина в слюне был статистически значимо выше, чем у пациентов со съемной ортодонтической техникой [12].

Таким образом, резюмируя наши исследования, можно выдвинуть гипотезу, что несъемные ортодонтические брекет-системы вызывают серьезные изменения как в виде приложения силы на ткани, окружающих зуб, так и являются депо для различных бактерий. Раневой дефект наряду с бактериальными субстратами образуют очаг воспаления, который из локального может постепенно перейти в системный. Это отражают полученные нами результаты, показывающие, что спустя 3 месяца после лечения у 40% пациентов выявлялись хейлит, гингивит и пародонтит. Поэтому очень важно проводить меры контроля за состоянием тканей ротовой полости и осуществлять профилактику после установки ортодонтических аппаратов на ранних этапах от начала лечения.

Выводы. У пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, спустя месяц после установки несъемных брекет-систем из нержавеющей стали на фоне увеличения клинических пародонтальных индексов PI и РМА наблюдается подавление местного иммунитета, выражающееся снижением содержания лизоцима и иммуноглобулина А в ротовой полости. Спустя 3 месяца после установки несъемных брекет-систем из нержавеющей стали у 40% пациентов наблюдалось еще большее снижение белковых показателей местного иммунитета и увеличение значений индексов PI и РМА, что указывает на развитие патологий со стороны тканей пародонта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брянцева Е.С., Семенов М.Г., Сатыго Е.А. Клиническая стоматология. Оценка динамики развития активности кариозного процесса у подростков 16-18 лет на этапах ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий с использованием несъемной техники // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013, Т. 25(168), Вып. 24, С. 262-264.
2. Вавилова В.В. Состояние пародонта при лечении ортодонтическими брекетами из различных материалов: дис. к.м.н. /В.В. Вавилова/РМАПО, Москва, 2006, 127 с.
3. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы: Бином, Москва, 2014, 312 с.
4. Картон Е.А. Эффективная гигиена полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2017, №3, С. 8-12.
5. Пачевська АВ, Білошицька АВ. Маркери зубного детско-

го здоровья в применении терапевтического ортодонтического оборудования// Лек Wiad. 2017; 70 (3 pt 1):489-492.

6. Corega C. et al. Salivary levels of IgA in healthy subjects undergoing active orthodontic treatment// Minerva stomatologica (2014)
7. Gulera C. Evaluation of salivary total oxidant-antioxidant status and DNA damage of children undergoing fixed orthodontic therapy// The EH Angle educ. and Research foundation. – 2014. - 10.2319/110113, P.798
8. Karton E., Persin L., Bardova M. Oral Hygiene on orthodontic patients with periodontal diseases// Materials 82nd congress of the European orthodontic society. Vienna, Austria, 2006, P.115-115.
9. Kılıçoğlu H. et al. Lysozyme levels and antioxidant enzyme activity in patients with fixed orthodontic appliances// Turk. J. Orthod. 2002; 15: 87-91
10. Muggiano F., A. Quaranta, M. Previati Candida albicans: colonization, role and effect of this opportunistic pathogen on orthodontics// Web med central orthodontic appliance. 2014, Vol.5(1):WM, Coo4489
11. Youness S. R. Effect of orthodontic treatment on salivary immunoglobulin A levels among a group of healthy Egyptian children// OSR Journal of Dental and Medical Sciences Ver. II, 2015, Vol. 14, Iss. 4. pp. 58-63.
12. Jha A, Singh R, Jha S, Singh S, Chawla R, Prakash A. Comparative evaluation of salivary immunoglobulin A levels between pedodontic subjects// J. Family Med. Prim. Care 2020;9:2052-2055.

SUMMARY

THE STATE OF THE ORAL CAVITY LOCAL IMMUNITY DURING THE TREATMENT WITH METAL BRACKET-SYSTEM

Karton E., Ostrovskaya I., Zaretskaya Ye., Ostrovskaya Y., Chantyrina N., Davydova A.V.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, of the Ministry of health of Russia

Objective - to study the effect of braces on the dentoalveolar system and the occurrence of changes in the body as a whole.

The study involved 25 patients, 15 women and 10 men aged 20 to 45 years, with an anomaly of occlusion of the dentition in the transversal and sagittal plane, crowded position of the teeth of the upper and lower dentition. All patients were treated orthodontically on the MBT prescription bracket system made of high-quality steel grade 17-4. In patients, the bracket system was fixed to the light (double) curing adhesive ENLIGHT by ORMCO. All patients signed an informed consent form.

Orthodontic braces are used to treat dental anomalies. Increased microbial contamination (poor hygiene) due to the appearance of additional retention points for plaque, trauma to the oral mucosa with parts of orthodontic devices, invagination and infringement of the gingival papilla by moving teeth are the main factors in the development of gingivitis, periodontitis and cheilitis during treatment with a bracket system.

As a result of the study, it was revealed that the proteins of non-specific immunity sIgA and lysozyme were studied in the mixed saliva of patients with a fixed metal bracket system. It was found that in 40% of patients after 3 months. after treatment, local immunodeficiency develops, which requires antibacterial therapy and professional oral hygiene in these terms.

In conclusion, it is noted that braces have both positive and

negative effects on the dental system and the body as a whole, so when planning orthodontic treatment, patients with initially reduced local immunity of the oral cavity should be included in the risk group.

Keywords: braces, mixed saliva, IgA, lysozyme.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НА МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ БРЕКЕТ-СИСТЕМЕ

**Картон Е.А., Островская И.Г., Зарецкая Э.Г.,
Островская Ю.А., Чантурия Н.З., Давыдова А.В.**

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Ортодонтические брекет-системы используются для лечения зубочелюстных аномалий. Усиление микробной обсемененности (плохая гигиена) ввиду появления дополнительных ретенционных пунктов для налета, травма слизистой оболочки рта деталями ортодонтических аппаратов, инвагинация и ущемление десневого сосочка перемещающимися зубами являются основными факторами развития гингивита, пародонтита и хейлита при лечении с помощью брекет-системы.

Цель исследования - разработать критерии прогноза развития воспалительных процессов в тканях полости рта при ортодонтическом лечении на металлической брекет-системе по клиническим индексам и содержанию в смешанной слюне лизоцима и иммуноглобулина А.

В исследовании участвовали 25 пациентов, 15 женщин и 10 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет с аномалией окклюзии зубных рядов в трансверзальной и сагитальной плоскостях, в условиях скученного положения зубов верхнего и нижнего зубного ряда. Все пациенты находились на ортодонтическом лечении на брекет-системе прописи MBT, изготовленной из высококачественной марки стали 17-4. У пациентов брекет-система фиксировалась на адгезив светового (двойного) отверждения ENLIGHT фирмы ORMCO. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В смешанной слюне пациентов с несъемной металлической брекет-системой исследовали белки неспецифического иммунитета sIgA и лизоцима. Установлено, что у 40% пациентов спустя 3 месяца после лечения развивается местный иммунодефицит, что требует проведения антибактериаль-

ной терапии и профессиональной гигиены полости рта.

В заключение отмечается, что брекет-системы оказывают на зубочелюстную систему и организм в целом как положительное, так и отрицательное влияние, поэтому при планировании ортодонтического лечения в группу риска следует включать пациентов с исходно пониженным местным иммунитетом полости рта.

რეზიუმე

პირის ღრუს ადგილობრივი იმუნიტეტის მდგომარეობა ლითონის ბრეკეტ-სისტემით მკურნალობის დროს

ე.კარტონი, ი.ოსტროვსკაია, ე.ზარეცკაია,
ი.ოსტროვსკაია, ნ.ჭანტურია, ა.დავითაშვილი

რუსეთის ჯანდაცვის სამინისტროს ა. ევდოკიმოვის სახ. მოსკოვის სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლითონის ბრეკეტ-სისტემით ორთოდონტიული მკურნალობის პირობებში პირის ღრუს ქსოვილებში ანთებითი პროცესების განვითარების პროგნოზის კრიტერიუმების შემუშავება კლინიკური ინდექსების და შერეულ ნერწყვში ლიზოციმის და იმუნოგლობულინ A-ს შემცველობის გათვალისწინებით.

კვლევაში მონაწილეობდა 25 პაციენტი, 15 მამაკაცი და 10 ქალი 20-40 წ. ასაკში, კბილების მწკრივის ოკლუზიით ტრანსვერზალურ და საგიტალურ სიბრტყეებში. ყველა პაციენტი იმყოფებოდა ორთოდონტიულ მკურნალობაზე ბრეკეტ-სისტემით მაღალხარისხიანი ლითონისაგან 17-4. ბრეკეტ-სისტემა ფიქსირდებოდა ორმაგი გამაგრების წებოთი ENLIGHT, ფირმა ORMCO.

ლითონის მოუხსნელი ბრეკეტ-სისტემით პაციენტების შერეულ ნერწყვში გამოკვლეული იყო არასპეციფიკური იმუნიტეტის ცილები sIgA და ლიზოციმი.

დადგენილია, რომ პაციენტების 40%-ს მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ განუვითარდა ადგილობრივი იმუნოდეფიციტი, რაც მოითხოვს პირის ღრუს ანტიბაქტერიულ თერაპიის ჩატარებას.

ბრეკეტ-სისტემები უარყოფითად ზემოქმედებენ კბილ-ება სისტემაზე, ამიტომ ორთოდონტიული მკურნალობის დაგეგმვისას აუცილებელია პაციენტები პირის ღრუს დაქვეითებული იმუნიტეტით მოთავსდნენ რისკის ჯგუფში.

ОЦЕНКА ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТЕЙ

¹Иванюшко Т.П., ¹Поляков К.А., ¹Аразашвили Л.Д., ²Аршинова С.С.

¹Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет);

²Клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, отдел иммунодиагностики и иммунокоррекции, Москва, Россия

Медикаментозный остеонекроз челюсти (MRONJ) является тяжелым осложнением после длительного введения азотсодержащего бисфосфоната (NBP), который применяется для лечения костных метастазов у онкологических больных и чаще всего поражает челюстную кость. Клинически характеризуется некрозом слизистой оболочки, обнажением костей челюстей, болью и неприятным запахом изо рта.

Различные инвазивные вмешательства в полости рта, в первую очередь, экстракция зубов, являются основным фактором риска развития некроза челюстей, способствуя проникновению в костную ткань патогенов биопленки. Предполагаемые механизмы патогенеза MRONJ связывают со снижением функции факторов врожденного иммунитета и бактериальной микробиотой ротовой полости [1,2,3,5,6,9,10,12,14,18,19].

При MRONJ выражено снижение ремоделирования костной ткани вследствие дисфункции иммунитета. Иммунитет слизистой оболочки обеспечивает первую линию защиты от патогенов, опосредуя защитные иммунные реакции. Иммунная система принимает также активное участие в процессе восстановления тканей. Однако при MRONJ способность организма противостоять инфекции и восстанавливать ткани после травмы подавлена [15,21,22].

Поскольку макрофаги являются первой линией противомикробной защиты, изучение их функциональной активности является значимым в патогенезе данной патологии. Выявлено, что воздействие двух сильных бисфосфонатов - золедроната и памидроната, снижает выживаемость макрофагов, вызывает морфологические изменения, нарушает дифференциацию от моноцитов к макрофагам и влияет на активность макрофагов [11,16,20]. Даже низкие концентрации бисфосфоната изменяют миграцию макрофагальных клеток и их морфологию, что приводит к нарушению местной иммунной функции макрофагов в кости челюсти [7].

Влияние бисфосфонатов приводит к нарушению хемотаксиса нейтрофилов (погложительная активность нейтрофилов), низкой продукции активных форм кислорода и снижению количества циркулирующих нейтрофилов [4,13].

Целью исследования явилась оценка активности фагоцитов периферической крови у больных медикаментозным остеонекрозом челюстей для разработки нового подхода к лечению.

Материал и методы. Обследовано 35 человек, из них: 10 здоровых лиц, 8 больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО), 17 больных медикаментозным остеонекрозом челюстей (MRONJ). Среди больных MRONJ было 10 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 54 до 73 лет, средний возраст 62 года. В анамнезе имелись онкологические заболевания (рак предстательной железы, рак молочной железы). В связи с наличием метастазов пациенты принимали бисфосфонат - препарат Зомета (золедроновая кислота) в инъекциях по 4 мг внутривенно 1 раз в месяц. Диагноз MRONJ челюстей поставлен после удаления зубов, ношения съемных протезов, имплантации

зубов. В полости рта в области удаленного зуба отмечались участки некроза слизистой оболочки, оголения костной ткани альвеолярного отростка челюсти, неудовлетворительное состояние гигиены и санации полости рта. На коже лица имелись свищи с гнойным отделяемым, изменение конфигурации лица за счет отека тканей. На компьютерной томограмме (КТ) выявлены множественные очаги деструкции, остеопороз, резорбция костной ткани.

Лечение проводилось по принятой схеме: предоперационная подготовка включала обработку ран в полости рта 0,05% раствором хлоргексидина 1-2 раза в день и антибактериальную терапию (клиндамицин - 150 мг 4 раза в день). Спустя 5-7 дней выполнялась остеонекрэктомия - блоковая резекция челюсти в пределах здоровых тканей или радикальная резекция челюсти с ушиванием раны в полости рта наглухо. В послеоперационном периоде в течение 7 дней проводилась антибактериальная терапия (цефтриаксон - 1,0 г 2 раза в день внутримышечно).

Проводилось исследование фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора FagoFlowEx® Kit (производитель EXBIO Praha), предназначенного для оценки фагоцитарной активности гранулоцитов и окислительного взрыва после стимуляции *E.coli* в образцах гепаринизированной цельной крови. Метод основан на оценке окислительного взрыва в гранулоцитах после стимуляции *E.coli*. После поглощения бактерии в фагоците активируется NADPH оксидаза, которая опосредует продукцию активных форм кислорода (респираторный взрыв). Продукты кислорода внутри фагоцита окисляют дигидрорадамин 123 (DHR123) и превращают его в флуоресцентный родамин 123, который детектируется на проточном цитофлуориметре.

Исследование выполнено в отделе иммунодиагностики и иммунокоррекции клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России.

При статистической обработке данных использовался пакет программ SPSS Statistics v. 17,0 (Inc., Chicago, USA) и показатели медианы для интервальной оценки – 5-95 процентиля, так как исследуемые выборки не подчиняются закону нормального распределения.

Результаты и обсуждение. Показатели уровня фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов у больных MRONJ представлены в таблице 1.

У больных MRONJ показатели фагоцитарного индекса нейтрофилов не отличались от показателей у здоровых лиц и у больных ГВЗ ($p > 0,05$), что может свидетельствовать о их достаточно выраженной погложительной активности (таблица 1). Однако фагоцитарная активность нестимулированных нейтрофилов по их интенсивности флуоресценции (СИФнф) у больных MRONJ и ГВЗ понижена на 30-40% в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Различий в показателях между группами больных не выявлено ($p > 0,05$). Данный показатель свидетельствует о дефиците фагоцитарной активности нейтрофилов у пациентов обеих групп.

Таблица 1. Показатели фагоцитоза лейкоцитов у обследованных лиц M_0 (5; 95)

Показатель	Здоровые лица (n=10)	Группа больных ГВЗ (n=8)	Группа больных MRONJ (n=17)
Фагоцитарный индекс, нейтрофилы, <i>E.coli</i> (%)	99,3 (99,0;99,6)	99,7 (99,2;99,8)	98,5 (95,2;99,2)
Нестимулированные нейтрофилы, средняя интенсивность флуоресценции нейтрофилов (СИФнф) FL1 mean	104 (83;161)	72(68;96) *	67 (58;90) *
Стимулированные <i>E. coli</i> нейтрофилы, средняя интенсивность флуоресценции нейтрофилов (СИФнф <i>E.coli</i>) FL1 mean	3668 (3184;4358)	2296 (2131;2563) *	1874 (1353;2072) ***
Индекс стимуляции нейтрофилов (окислительный взрыв)	39 (35;44)	32 (26;35) *	21 (14;36) ***
Фагоцитарный индекс, моноциты, <i>E.coli</i> (%)	94,7 (64,4;99,2)	96,4 (83,3;99,1)	43,2 (29,1;61,3) ***
Нестимулированные моноциты, средняя интенсивность флуоресценции моноцитов (СИФмон) FL1 mean	124 (118;188)	94 (83;114) *	91 (66;112) *
Стимулированные моноциты <i>E. coli</i> , средняя интенсивность флуоресценции моноцитов (СИФмон <i>E.coli</i>) FL1 mean	1043 (640;1437)	430 (362;1021) *	632 (266;741) *
Индекс стимуляции моноцитов (окислительный взрыв)	5,4 (3,4;8,5)	4,5 (3,3;7,1)	6,9 (3,7;9,9)

примечание: * - достоверность различий со здоровыми лицами; ** - различия между группами больных ($p < 0,05$)

Стимулирование нейтрофилов (СИФнф *E.coli*) у больных обеих групп подтвердило их сниженную фагоцитарную активность, как у больных MRONJ, так и больных ГВЗ в отличие от здоровых лиц ($p < 0,05$). При этом выявлены различия в показателях в сравниваемых группах больных, у больных с MRONJ они были более низкими и достоверно отличались от показателей больных ГВЗ ($p < 0,05$).

Подобная тенденция прослеживалась в показателях индекса стимуляции нейтрофилов (окислительный взрыв). В обеих группах больных показатели снижены и достоверно отличались от таковых здоровых лиц ($p < 0,05$). У больных MRONJ показатели были в 1,5-2 раза ниже, чем у больных ГВЗ ($p < 0,05$).

У больных MRONJ показатель фагоцитарного индекса моноцитов был в 2,5 раз ниже в сравнении с показателями здоровых лиц и больных ГВЗ ($p < 0,05$), что свидетельствует об их недостаточной поглотительной активности (таблица 1).

Фагоцитарная активность нестимулированных моноцитов (СИФнф) у больных MRONJ и ГВЗ понижена в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Различий в показателях между группами больных не выявлено ($p > 0,05$). Данный показатель свидетельствует о низкой фагоцитарной активности моноцитов у пациентов в обеих группах.

Стимулирование моноцитов (СИФнф *E.coli*) у больных обеих групп подтвердило их сниженную фагоцитарную активность в отличие от здоровых лиц ($p < 0,05$). При этом показатели достоверно не отличались между сравниваемыми группами ($p > 0,05$).

Показатели индекса стимуляции моноцитов (окислитель-

ный взрыв) в обеих группах больных имели разнонаправленный характер в зависимости от степени тяжести течения MRONJ, однако по медиане достоверно не отличались от показателей у здоровых лиц ($p > 0,05$).

У больных MRONJ исследовали фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови до и после хирургического лечения (таблица 2).

У больных MRONJ уровень фагоцитарного индекса нейтрофилов до и после лечения не отличался от показателя у здоровых лиц ($p > 0,05$) (таблица 2). После лечения в показателях уровня фагоцитарной активности нестимулированных нейтрофилов (средняя интенсивность флуоресценции нейтрофилов) отмечалась тенденция к повышению ($p > 0,05$). Показатели СИФнф *E.coli* после лечения не изменялись и оставались на низком уровне ($p < 0,05$). Подобная тенденция отмечалась и по показателям индекса стимуляции нейтрофилов (окислительный взрыв), они оставались, как изначально, на низком уровне ($p < 0,05$). Уровень фагоцитарного индекса моноцитов после лечения повысился и был равен показателям у здоровых лиц (таблица 2).

Показатели фагоцитарной активности нестимулированных моноцитов (средняя интенсивность флуоресценции моноцитов) у больных MRONJ после лечения повысились до нормальных значений. Однако, показатели СИФнф *E.coli* и индекса стимуляции моноцитов (окислительный взрыв) после лечения не изменялись и оставались на низком уровне ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных MRONJ после лечения отмечалась низкая фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов.

Таблица 2. Показатели фагоцитоза лейкоцитов у обследованных лиц после лечения M_0 (5; 95)

Показатель	Здоровые лица (n=10)	Группа больных MRONJ до лечения (n=17)	Группа больных MRONJ после лечения (n=10)
Фагоцитарный индекс, нейтрофилы, <i>E.coli</i> (%)	99,3 (99,0;99,6)	98,5 (95,2;99,2)	96,1 (95,0;98,7)
Нестимулированные нейтрофилы, средняя интенсивность флуоресценции нейтрофилов (СИФнф) FL1 mean	104 (83;161)	67 (58;90) *	90 (65;99)
Стимулированные нейтрофилы <i>E. coli</i> , средняя интенсивность флуоресценции нейтрофилов (СИФнф <i>E.coli</i>) FL1 mean	3668 (3184;4358)	1874 (1353;2072) *	2020 (1462;2470) *
Индекс стимуляции нейтрофилов (окислительный взрыв)	39 (35;44)	21 (14;36) *	20 (13;35) *
Фагоцитарный индекс, моноциты, <i>E.coli</i> (%)	94,7 (64,4;99,2)	43,2 (29,1;61,3) *	96,2 (69,1;98,3) ***
Нестимулированные моноциты, средняя интенсивность флуоресценции моноцитов (СИФмон) FL1 mean	124 (118;188)	91 (66;112) *	119 (96;162)** *
Стимулированные моноциты <i>E. coli</i> , средняя интенсивность флуоресценции моноцитов (СИФмон <i>E.coli</i>) FL1 mean	1043 (640;1437)	632 (266;741) *	332 (283;887) *
Индекс стимуляции моноцитов (окислительный взрыв)	5,4 (3,4;8,5)	6,9 (3,7;9,9)	1,8 (0,7;8,9) ***

примечание: * - достоверность различий со здоровыми лицами; ** - различия между группами до и после лечения ($p < 0,05$)

Макрофаги периферической крови являются одними из значимых типов клеток врожденного иммунитета. Полученные результаты поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов, а также окислительного взрыва после стимуляции *E.coli* в периферической крови показали нарушение функционирования макрофагальных клеток при ГВЗ ЧЛХ, однако в большей степени дефицит выражен у онкологических больных, леченых бисфосфонатами. Данные о сниженной функции макрофагов у больных MRONJ согласуются в выводами о том, что макрофаги могут играть значимую роль в развитии остеонекроза челюстей [8,17].

После проведенного хирургического лечения на 14 сутки у больных MRONJ функции фагоцитоза до нормы не восстановились. Данная патология сопровождается низким уровнем показателей врожденных факторов защиты, о чем свидетельствует нарушение функционирования макрофагального звена иммунитета, что служит обоснованием проведения иммунотерапии для его восстановления.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванюшко Т.П., Поляков К.А., Кунижева М.А., Иванов С.Ю., Абрамов Д.Д. Оценка качественного и количественного состава микробиоты ротовой полости у больных с медикаментозным остеонекрозом челюсти.- Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 2019.- №2.- С. 82-86.
- Cui W, Chen X, Zhu J, Zhang M, Xiao D, Qin X, Zhang T, Lin Y.- Preventive effect of tetrahedral framework nucleic acids on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.-Nanoscale.- 2020 Aug 28;12(33):17196-17202. doi: 10.1039/d0nr03731a.
- Ermer M., Kottmann S., Otten J., Wittmer A., Poxleitner

P., Pelz K.-In Vitro Investigation of the Antimicrobial Effect of Three Bisphosphonates Against Different Bacterial Strains.-J. Oral Maxillofac Surg.-2018.-Mar;76(3):553-560. doi: 10.1016/j.joms.2017.08.019.

4. Favot C.L., Forster C., Glogauer M. The effect of bisphosphonate therapy on neutrophil function: a potential biomarker.- Int J Oral Maxillofac Surg.- 2013.- May;42(5):619-26. doi: 10.1016/j.ijom.2012.12.011.

5. Ferreira V. H. C., Kemp A. T., Vendruscolo J., Sassi L. M., Schussel J. L.- Antiresorptive medication in oncology: the clinical and dental profile of patients in a reference center.- J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.-2021.-47:20-24.

6. Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, Kondou E, Takeda D, Kojima Y, Sato S, Yanamoto S, Komatsubara H, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Shibuya Y, Komori T.- A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?- Japanese Study Group of Cooperative Dentistry with Medicine (JCDM).-Osteoporos Int.- 2017.- Aug;28(8):2465-2473. doi: 10.1007/s00198-017-4063-7.

7. Hoefert S., Sade Hoefert C., Munz A., Schmitz I., Grimm M., Yuan A., Northoff H., Reinert S., Alexander D. Effect of bisphosphonates on macrophagic THP-1 cell survival in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).- Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2016.- Mar;121(3):222-32. doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.008.

8. Hoefert S, Schmitz I, Weichert F, Gaspar M, Eufinger H. Macrophages and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): evidence of local immunosuppression of mac-

- rophages in contrast to other infectious jaw diseases.-Clin Oral Investig. 2015 Mar;19(2):497-508. doi: 10.1007/s00784-014-1273-7.
9. Ivanyushko T., Polyakov K., Usatov D., Petruk P.-The content of NK cells and their subtypes in the case of drug-induced osteonecrosis of the jaw. – Georgian Medical News.-2020.- No 9 (306).-pp.41- 46.
10. Jabbour Z., Nascimento C., El-Hakim M., Henderson J., Albuquerque R.- JrProfile of bacteria colonizing the exposed bone of patients with anti-osteoclastic drug-related osteonecrosis of the jaws.-Can J. Microbiol.- 2016.-Sep;62(9):772-80. doi: 10.1139/cjm-2016-0212.
11. Kaneko J, Okinaga T, Hikiji H, Ariyoshi W, Yoshiga D, Habu M, Tominaga K, Nishihara T.- Zoledronic acid exacerbates inflammation through M1 macrophage polarization.-Inflamm Regen. -2018.- Jun 23;38:16. doi: 10.1186/s41232-018-0074-9.
12. Kanwar N., Bakr M., Meer M, A.Siddiqi- Emerging therapies with potential risks of medicine-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature.- Br Dent J. 2020 Jun;228(11):886-892. doi: 10.1038/s41415-020-1642-3.
13. Kuiper J.W., Forster C., Sun C., Peel S., Glogauer M. Zoledronate and pamidronate depress neutrophil functions and survival in mice. Br J Pharmacol.- 2012.- Jan;165(2):532-9. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01592.x.
14. Maciel A.P., Quispe R.A., Martins O., Caldas R.J., da Silva Santos P.S. Clinical profile of individuals with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an integrative review.-2020.- Jul-Aug;138(4):326-335. doi: 10.1590/1516-3180.2019.0352.r2.15052020.PMID: 32725058
15. Nakagawa T., Ohta K., Uetsuki R., Kato H., Naruse T., Murodumi H., Yokoyama S., Sakuma M., Ono S., Takechi M.- Zoledronate Inhibits Osteoclast Differentiation via Suppressing Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Expression.- Biochem Genet.- 2020 Jun;58(3):473-489. doi: 10.1007/s10528-020-09961-2.
16. Patntirapong S., Poolgesorn M. Alteration of macrophage viability, differentiation, and function by bisphosphonates.- Oral Dis.- 2018.- Oct;24(7):1294-1302. doi: 10.1111/odi.12908.
17. Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages.-J Natl Cancer Inst. 2011 Feb 2;103(3):232-40. doi: 10.1093/jnci/djq516.
18. Rusilas H, Balčiūnaitė A, Žilinskas J.- Autologous platelet concentrates in treatment of medication related osteonecrosis of the jaw.-Stomatologija.- 2020.-21(1):23-27.
19. Şahin O., Tatar B., Ekmekcioğlu C., Aliyev T., Odabaşı O.- Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience.- J. Clin. Exp. Dent.-2020.- Aug 1;12(8):e771-e776. doi: 10.4317/jced.56837.
20. Zhang Q., Atsuta I., Liu S., Chen C., Shi S., Shi S., Le A.D.- IL-17-mediated M1/M2 macrophage alteration contributes to pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.- Clin Cancer Res.- 2013 Jun 15;19(12):3176-88. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0042.
21. Zhang W, Gao L, Ren W, Li S, Zheng J, Li S, Jiang C, Yang S, Zhi K. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw.- Front Immunol.- 2021 Feb 25;12:606043.- doi: 10.3389/fimmu.2021.606043.
22. Zhao D, Cui W, Liu M, Li J, Sun Y, Shi S, Lin S, Lin Y.- Tetrahedral Framework Nucleic Acid Promotes the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws by Promoting Angiogenesis and M2 Polarization.-ACS Appl Mater Interfaces.-2020.-Oct 7;12(40):44508-44522. doi: 10.1021/acsami.0c13839.

SUMMARY

ASSESSMENT OF LEUKOCYTES FUNCTION IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH MEDICINAL JAWS OSTEONEKROSIS

¹Ivanyushko T., ¹Polyakov K., ¹Arazashvili L., ²Arshinova S.

¹The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); ²Clinico-diagnostic Laboratory of the FSBI SSC Institute of Immunology of the FMBA of Russia, Department of Immunodiagnosics and Immunocorrection, Moscow, Russia

The aim of the study was to assess the functional activity of peripheral blood phagocytes in patients with drug-induced osteonecrosis of the jaws to develop a new approach to treatment. A total of 35 people were examined, including: 10 healthy individuals, 8 with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region (GVZ ChLO), 17 patients with medical osteonecrosis of the jaws (MRONJ). Among patients with MRONJ, there were 10 men and 7 women, aged from 54 to 73 years, with a mean age of 62 years. She had a history of cancer (prostate cancer, breast cancer). In connection with the presence of metastases, the patients took bisphosphonates - the drug Zometa (zoledronic acid) in injections of 4 mg intravenously 1 time per month. Phagocytic activity of peripheral blood leukocytes was determined by flow cytometry. The examination of the patients was carried out before and on the 14th day after the surgical treatment, osteonecrectomy. In patients with MRONJ and HVD, the phagocytic activity of leukocytes was reduced by 30-40% compared with healthy individuals ($p < 0.05$). Low phagocytic activity was confirmed by the indicators of stimulation of E. coli leukocytes and the stimulation index (oxidative burst). On the 14th day after surgical treatment in patients with BRONJ, the leukocyte phagocytosis indices did not normalize. The dysfunction of macrophage cells is more pronounced in cancer patients treated with bisphosphonates than in patients with HVD ChLH. A low level of indices of innate immunity factors contributes to the recurrence of osteonecrosis.

Keywords: drug-induced osteonecrosis of the jaws, bisphosphonates, innate immunity, phagocytosis of neutrophils and monocytes, oxidative burst, surgical treatment.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТЕЙ

¹Иванюшко Т.П., ¹Поляков К.А., ¹Аразашвили Л.Д., ²Аршинова С.С.

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ²Клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, отдел иммунодиагностики и иммунокоррекции, Москва, Россия

Целью исследования явилась оценка активности фагоцитов периферической крови у больных медикаментозным

остеонекрозом челюстей для разработки нового подхода к лечению.

Обследовано 35 лиц, из них: 10 здоровых, 8 больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО), 17 больных медикаментозным остеонекрозом челюстей (MRONJ). Среди больных MRONJ было 10 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 54 до 73 лет, средний возраст 62 года. В анамнезе отмечались онкологические заболевания (рак предстательной железы, рак молочной железы). В связи с наличием метастазов пациенты принимали бисфосфонат - препарат Зомета (золедроновая кислота) в инъекциях по 4 мг внутривенно 1 раз в месяц. Фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии.

რეზიუმე

პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების ფაგოციტური აქტივობის შეფასება პაციენტებში ყბების მედიკამენტური ოსტეონეკროზით

¹ტ.ივანიშვილი, ¹კ.პოლიაკოვი, ¹ლ.არაზაშვილი, ²ს.არშინოვა

¹მოსკოვის ი.სენენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სენენოვის უნივერსიტეტი);
²იმუნოლოგიის ინსტიტუტის კლინიკურ-დიაგნოსტიკური ლაბორატორია,
იმუნოლოგიის და იმუნოკორექციის განყოფილება, მოსკოვი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების ფაგოციტური აქტივობის შეფასება პაციენტებში ყბის მედიკამენტური ოსტეონეკროზით, მკურნალობისადმი ახალი მიდგომის შემუშავებისათვის.

გამოკვლეულია 35 პირი, მათგან 10 - ჯანმრთელი, 8 - ყბა-სახის მიდამოს ჩირქოვან-ანთებით დაავადებებით, 17 - ყბის მედიკამენტური ოსტეონეკროზით (MRONJ).

MRONJ-ით დაავადებულთა შორის იყო 54-73 წლის ასაკის (საშუალო ასაკი - 62 წელი) 10 მამაკაცი და 7 ქალი. ანამნეზში აღინიშნებოდა ონკოლოგიური დაავადებები (წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, სარქვევ ჯირკვლის კიბო).

მეტასტაზების არსებობის გამო პაციენტები იღებდნენ ბიფოსფონატებს - პრეპარატს ზომეტა, 4 მგ ინტრავენურად, თვეში ერთხელ. პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების ფაგოციტური აქტივობა განისაზღვრა გამდინარე ციტოფლუორიმეტრიის მეთოდით.

Обследование пациентов проводили до и на 14 сутки после хирургического лечения - остеонекрэктомии. У больных MRONJ и ГВЗ фагоцитарная активность лейкоцитов была понижена на 30-40% в сравнении со здоровыми лицами ($p<0,05$). Низкая фагоцитарная активность отмечалась при стимулировании лейкоцитов *E.coli* и по показателям индекса стимуляции (окислительный взрыв). На 14 сутки после хирургического лечения у больных MRONJ показатели фагоцитоза лейкоцитов не нормализовались. Нарушение функционирования макрофагальных клеток в большей степени выражено у онкологических больных, пролеченных бисфосфонатами, чем у больных ГВЗ ЧЛО. Низкий уровень показателей факторов врожденного иммунитета способствует рецидивам остеонекроза.

პაციენტების კვლევა ჩატარდა ოსტეონეკრექტომიამდე და მის შემდეგ მე-14 დღეს.

პაციენტებში MRONJ-ით და ყბა-სახის მიდამოს ჩირქოვან-ანთებით დაავადებებით ლეიკოციტების ფაგოციტური აქტივობა ჯანმრთელ პირებთან შედარებით შემცირებული იყო 30-40%-ით ($p<0,05$). დაბალი ფაგოციტური აქტივობა აღინიშნა ლეიკოციტების სტიმულაციისას *E.coli*-ით და სტიმულაციის ინდექსის მანევრებლების მიხედვით (ჟანგვითი აფეთქება). ქირურგიული მკურნალობიდან მე-14 დღეს პაციენტებში MRONJ-ით ლეიკოციტების ფაგოციტური აქტივობის მანევრებლები არ ნორმალიზდა.

მაკროფაგური უჯრედების ფუნქციონის დარღვევა უფრო მეტადაა გამოხატული ბიფოსფონატებით ნამკურნალებ ონკოპაციენტებში, ვიდრე პაციენტებში ყბა-სახის მიდამოს ჩირქოვან-ანთებით დაავადებებით. თანდაყოლილი იმუნიტეტის ფაქტორების დაბალი მანევრებლები ხელს უწყობს ოსტეონეკროზის რეციდივებს.

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПЛАНИРОВАНИЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

Сохов С.Т., Цветкова М.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия

Ортодонтическое лечение традиционно проводится детям с различной патологией зубочелюстной системы. Однако за последние 20 лет контингент обращающихся за ортодонтической помощью пациентов значительно расширился за счет увеличения числа взрослых. На сегодняшний день консультация врача-ортодонта является неотъемлемой частью комплексной диагностики и планирования лечения пациентов с заболеваниями пародонта, вторичной адентией и заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) [4].

Множество взрослых пациентов имеют общесоматическую патологию, которая негативно отражается на ходе проводимого лечения [21]. Кроме того, у 10-15% детей в возрасте до 16 лет отмечаются хронические заболевания [8,12,24], которые оказывают значимое влияние на формирование лицевого скелета.

У пациентов с метаболическими, эндокринными, аллергическими заболеваниями или под воздействием лекарственных препаратов и биологически активных пищевых добавок (БАД), в процессе ортодонтического лечения иногда меняется реакция окружающих тканей и скорость ремоделирования кости [21]. Особенности течения обменных процессов в костной ткани оказывают влияние не только на общую продолжительность лечения, но и на особенности биомеханики и возникновение возможных осложнений.

Врач-ортодонт, наблюдая своих пациентов каждые 4-8 недель на протяжении длительного времени, является первым врачом, который, по особенностям течения ортодонтического лечения и клинической ситуации в полости рта, распознает симптомы общих заболеваний, побочные эффекты лекарственных препаратов и направляет пациента к профильному специалисту для уточнения диагноза [14], так как врач-ортодонт должен иметь полную информацию о течении общего заболевания, его клинических проявлениях и особенностях, возможных осложнениях применяемой медикаментозной терапии, рисках и противопоказаниях к ортодонтическому лечению. Составление плана ортодонтического лечения без учета данных анамнеза, основываясь исключительно на клиническом осмотре и данных дополнительных методов диагностики, является недостаточным [15].

Цель исследования - повысить качество и безопасность ортодонтического лечения у пациентов с общесоматической патологией и лекарственной терапией.

Задачи исследования:

1. Проанализировать наличие общесоматической патологии на ортодонтическом приеме у пациентов различных возрастных групп.
2. Определить характер общесоматической патологии и наиболее часто используемые лекарственные препараты у ортодонтических пациентов различных возрастных групп.
3. Разработать индивидуализированный план ортодонтического лечения пациентов с различной сопутствующей патологией.
4. Определить категории ортодонтических пациентов, нуждающихся в обязательной консультации соответствующих специалистов на этапах ортодонтического лечения.

Материал и методы. Обследованы 273 пациента различного возраста, проходивших ортодонтическое лечение в лечебном учреждении негосударственной формы собственности. Пациенты распределены на 2 группы: I группу составили 97 детей в возрасте от 3,5 до 18 лет, II группу - 176 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 64 лет.

Во всех группах у пациентов собирали анамнез, определяли наличие общесоматической патологии и лекарственный анамнез - прием фармакологических препаратов и пищевых добавок. При сборе анамнеза уточнялось наличие вредных привычек (курение).

Результаты и обсуждение. Среди 273 пациентов у 110 (40,3%) выявлено отсутствие хронических заболеваний и аллергических реакций.

Анализ анамнестических данных пациентов I группы выявил у 38 (39,2%) пациентов различные аллергические реакции на антибиотики пенициллинового ряда, пищевые продукты, поллинозы, аллергию на латекс. 2 (2,1%) пациента 12-ти и 15-ти лет сообщили о ранее выявленной артериальной гипертензии. У 1 пациента (15 лет) диагностирована инсулинорезистентность.

4 (4,1%) пациента отметили аденоиды II и III степени, 3 (3,1%) - обструктивный бронхит.

Анализ лекарственного анамнеза показал, что 7 (7,2%) пациентов с аденоидами и бронхитом применяли кортикостероидные препараты в виде назальных спреев или ингаляторно, 16 (16,5%) пациентов - регулярно принимали витамин D₃, 12 (12,4%) - пищевые добавки с высоким содержанием Омега-3 и рыбий жир.

Анализ анамнестических данных, полученных при опросе 176 пациентов II группы, выявил аллергические реакции на лекарственные препараты (антибиотики пенициллинового ряда, бисептол, фолиевая кислота), пищевые компоненты, поллинозы и неустановленные аллергены - у 39 (22,2%) пациентов, у 1 пациента была выявлена аллергия на латекс.

11 (6,25%) пациентов имели хроническое нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз), 5 (2,8%) - хроническое заболевание суставов (артрит, артроз), 9 (5,1%) - артериальную гипертензию, 5 из них получали фармакологическое пособие и наблюдались у лечащего врача, 4 указали на периодически фиксируемое повышение артериального давления и направлены на консультацию к профильным специалистам. 3 (1,7%) пациента отметили в анамнезе бронхиальную астму, обструктивный бронхит; 2 (1,1%) - хронический синусит, 3 (1,7%) - сахарный диабет типа 2. У 2 (1,1%) пациенток согласно данным денситометрии подтвержден диагноз остеопороза. 7 (4%) пациентов регулярно курили по 1 пачке сигарет в день на протяжении 2 и более лет.

При сборе лекарственного анамнеза пациенты II группы подтвердили прием различных медикаментозных средств, назначенных врачом по основному заболеванию или принимаемых самостоятельно. Из лекарственных средств 11 (6,25%) пациентов принимали левотироксин натрия, назначенный эндокринологом в качестве заместительной тера-

пии гипопункции щитовидной железы, 16 (9%) пациенток принимали эстроген-содержащие препараты с целью контрацепции или в качестве заместительной терапии в период менопаузы. Кортикостероидные препараты в виде назальных спреев или ингаляторно принимали 5 (2,8%) пациентов с обструктивным бронхитом, астмой или хроническими синуситами. Различные препараты, содержащие **нестероидные противовоспалительные средства** (НПВС), регулярно принимали 5 (2,8%) с хроническими заболеваниями суставов (артрит, артроз). 9 (5,1%) пациентов с артериальной гипертензией принимали на постоянной основе гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы). 44 (25%) пациента принимали витамин D3 в различной концентрации в осенне-зимний период или круглогодично, 40 (22,7%) - на регулярной основе препарат Омега-3 или рыбий жир (Рис. 1,2).

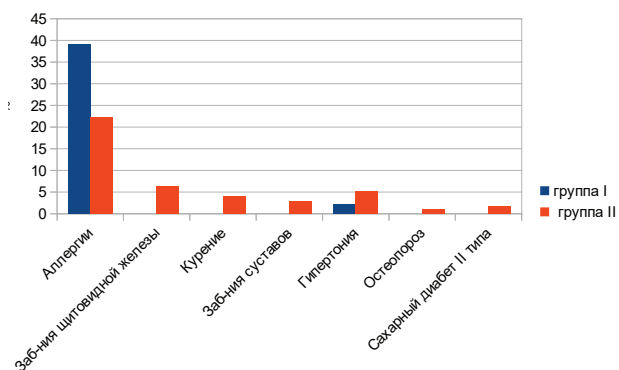


Рис. 1. Выявленные заболевания у пациентов I и II групп

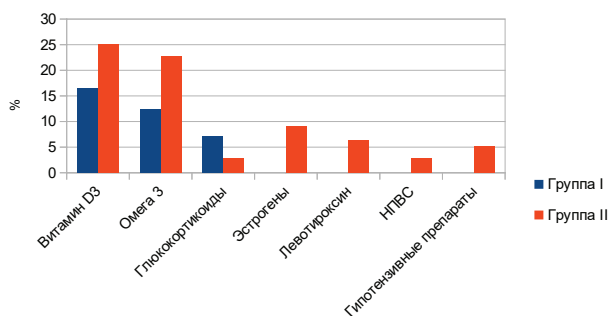


Рис. 2. Препараты, принимаемые пациентами I и II групп

При определении тактики лечения у всех пациентов учитывались данные клинического осмотра, дополнительных методов диагностики, наличие общесоматической патологии и отягощенного лекарственного анамнеза, влияющих на метаболизм костной ткани и скорость ортодонтического перемещения зубов.

Пациентам, принимающим препараты, замедляющие скорость ортодонтического лечения (НПВС, ингибиторы АПФ или препараты ренин-ангиотензивной системы), рекомендовано увеличить интервал между посещениями и активациями аппарата.

Аналогичный график повторных визитов составлен и при лечении женщин, принимающих эстроген-содержащие препараты, которые так же способны снижать скорость ортодонтического перемещения зубов.

Пациентам с остеопорозом рекомендовано проведение денситометрии 1 раз в год с целью регулярного контроля за состоянием костной ткани. У данной категории пациентов

возможно сокращение интервала активации ортодонтической аппаратуры.

В план лечения пациентов с сахарным диабетом включали постоянный контроль уровня гликированного гемоглобина (1 раз в 3 месяца) и показателей уровня глюкозы в крови (каждое посещение).

Пациентам с аллергическим анамнезом, бронхиальной астмой в план лечения включали регулярную рентгенодиагностику (ортопантомограмма 1 раз в 6 месяцев) для контроля состояния корней зубов, имеющих склонность к повышенной резорбции на фоне аллергических заболеваний. При выборе метода лечения, предпочтение отдавалось максимально безопасным видам перемещения зубов.

У пациентов с гипотиреозом, находящихся на заместительной гормонотерапии левотироксином, рекомендовано сокращение интервала между активациями, так же, как и у пациентов, принимающих препараты витамина D₃, Омега-3, рыбий жир, способствующих ускоренному ремоделированию костной ткани и возможному ускорению ортодонтического лечения.

По данным проведенного исследования, в анамнезе 163 (59,7%) от общего числа пациентов, проходивших ортодонтическое лечение, выявлены общесоматические заболевания, способные влиять на процесс ремоделирования костной ткани при перемещении зубов.

Пациентам с сахарным диабетом типа 1 и 2 могут проходить ортодонтическое лечение без ограничений по выбору аппаратуры, включая возможность применения ортодонтических мини-имплантатов [13]. В настоящем исследовании проводилось лечение 3 пациентов с сахарным диабетом типа 2, с показателями гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови в пределах 7% (при норме 4-6%), что свидетельствует о хорошей компенсации общесоматической патологии. У пациентов с диабетом должен проводится постоянный мониторинг уровня глюкозы. Пациенты с плохо контролируемым заболеванием имеют повышенный риск развития патологической резорбции костной ткани в процессе ортодонтического лечения [22].

У пациентов с остеопорозом процессы резорбции костной ткани происходят, как правило, быстрее, чем процессы формирования. В проведенном исследовании было 2 пациента с подтвержденным остеопорозом. У подобных пациентов скорость ортодонтического перемещения зубов достоверно выше в сравнении со здоровыми пациентами [18]. При планировании лечения должны приниматься во внимание такие проблемы, как выраженная атрофия костной ткани, нестабильность результата лечения в ретенционном периоде и дисфункция ВНЧС [20].

Резорбция корней зубов в процессе ортодонтического лечения является достаточно частым осложнением. По литературным данным у 95% взрослых пациентов после лечения выявлена резорбция корней той или иной степени выраженности, а 10-17% пациентов имели резорбцию до 1/3 длины корня [23]. В нашем исследовании 22,2% взрослых пациентов и 39,2% детей имели те или иные аллергические реакции. В ряде научных работ подчеркивается, что бронхиальная астма, также как и другие аллергические заболевания, являются предрасполагающими факторами к повышенной резорбции корней [1], что и определило планирование ортодонтического лечения и выбора биомеханики у пациентов в настоящем исследовании.

Гипотензивные препараты широко применяются в лечении артериальной гипертензии. В проведенном исследова-

нии было 11 (4%) пациентов с артериальной гипертензией, принимающих на постоянной основе такие препараты, как каптоприл, атенолол. Следует отметить, что число пациентов с артериальной гипертензией возрастает, а их возраст снижается, врач-ортодонт должен иметь представление о факторах риска при лечении подобной категории пациентов [17]. Так, при применении бета-блокаторов и ингибиторов АПФ, возможно снижение скорости ортодонтического перемещения зубов за счет увеличения плотности костной ткани, вызываемой препаратами данной группы [5,16].

Гормоны щитовидной железы влияют на активность и метаболизм всех клеток и играют значимую роль в физическом развитии и росте. Тироксин, влияя на абсорбцию кальция в ЖКТ, косвенно воздействует на степень выраженности резорбции костной ткани. В представленном исследовании 11 (4%) пациентов с диагнозом гипотиреоз получали заместительную терапию и принимали левотироксин натрия. При составлении тактики лечения данной категории пациентов учитывалось, что скорость ортодонтического перемещения зубов под воздействием тирокина возрастает [2,19].

16 (5,9%) пациенток во время ортодонтического лечения принимали эстроген-содержащие препараты. Эстроген напрямую стимулирует синтез коллагена и образование костной ткани остеобластами, увеличение массы и плотности кости, поэтому, при применении эстроген-содержащих препаратов скорость ортодонтического перемещения зубов может быть снижена [3].

Витамин D₃ принимали 16 (16,5%) детей и 44 (25%) взрослых пациентов. Активная форма витамина D₃, 1 α 25(OH)-D₃ (кальцитриол), регулирует концентрацию кальция и фосфора в плазме и костной ткани, способствуя ускорению ремоделирования кости, что будет оказывать благоприятное влияние на процесс ортодонтического перемещения зубов. Кроме того, при планировании ретенционного периода, необходимо принимать во внимание стимулирующее влияние витамина D₃ на остеобласты и повышение минеральной плотности костной ткани, что может положительно отразиться на стабилизации результатов ортодонтического лечения [25].

По результатам исследования 12 (12,4%) пациентов в I группе и 40 (22,7%) пациентов во II группе принимали препараты полиненасыщенных жирных кислот Омега-3 или рыбий жир, необходимые для нормальной физиологии организма. Ряд полиненасыщенных жирных кислот необходим для синтеза эйкозаноидов. Простагландин E (из семейства эйкозаноидов), обладающий наибольшей активностью в начальной фазе ортодонтического перемещения зубов, активизирует остеокластогенез, увеличивает активность зрелых остеокластов, снижает синтез коллагена, что способствует ремоделированию костной ткани [6].

Противовоспалительный эффект НПВС и глюкокортикоидов основан на блокировании синтеза ЦОГ 1 и ЦОГ 2, что приводит к замедлению процесса резорбции костной ткани и может негативно повлиять на скорость ортодонтического перемещения зубов [7]. Пациенты, применяющие на постоянной основе НПВС или СПВС, в нашем исследовании 17 (6,2%) проинформированы о возможном увеличении срока активного ортодонтического лечения.

По данным научных исследований, курение считается одним из факторов риска убыли костной ткани и переломов. Установлена связь между курением, низкой ми-

неральной плотностью кости и переломами в результате остеопороза [9]. В нашем исследовании 7 (2,6%) пациентов курили постоянно на протяжении 2 и более лет. Курение способствует снижению концентрации витамина D₃ в плазме крови и приводит к нарушению абсорбции кальция. Никотин является одним из самых фармакологически активных компонентов табака, играющего значимую роль в развитии патологии пародонта, вызывая воспаление периодонтальных связок с последующей убылью костной ткани и чрезмерной подвижностью зубов. Необходимо проведение разъяснения среди курящих пациентов, что ортодонтическое перемещение зубов под влиянием никотина увеличивает возможную резорбцию альвеолярной кости [10,11], что диктует необходимость отказа от курения хотя бы на время ортодонтического лечения.

Выводы.

1. При сборе анамнеза среди всех обследованных пациентов, у 163 (59,7%) выявлены хронические заболевания. Кроме того, 39 (22,2%) пациентов II группы и 38 (39,2%) пациентов I группы имели те или иные аллергические реакции.
2. У пациентов I группы количество аллергических реакций было на 17% больше в сравнении с пациентами II группы. В I группе зафиксировано применение кортикостероидных препаратов более, чем в 2,5 раза чаще в сравнении с пациентами II группы. Применение пищевых добавок, содержащих витамин D₃ и Омега-3, у взрослых пациентов наблюдалось чаще в 1,5-2 раза, соответственно.
3. Для оценки результатов сбора анамнеза разработана индивидуализированная тактика ортодонтического лечения для каждого пациента с учетом возможного воздействия общей патологии и приема лекарственных средств на течение и исход ортодонтического перемещения зубов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aghili H., Ardekani M. D., Meybodi S.A.R.F., Toodehzaeim M.H., Modaresi J., Mansouri R., Momeni E. The effect of ovalbumin on orthodontic induced root resorption. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013; 10 (5): 630-635.
2. Baysal A., Uysal T., Ozdamar S., Kurt B., Kurt G., Gunhan O. Comparisons of the effects of systemic administration of l-thyroxine and doxycycline on orthodontically induced root resorption in rats. *European Journal of Orthodontics*. 2010; 32: 496-504.
3. Celebi A A, Demirer S, Catalbas B, Arikan S. Effect of ovarian activity on orthodontic tooth movement and gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and prostaglandin E(2) in cats. *Angle Orthodontist*. 2013; 83: 70-75
4. Chow L., Mithran S. Goonewardene, Cook R., Firth M. Adult orthodontic retreatment: A survey of patient profiles and original treatment failings. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2020;158 (3): 371-382
5. de Oliveira, E.L., Freitas, F.F., de Macedo, C.G., Clemente-Napimoga, J.T., Silva, M.B., Manhães-Jr, L.R., Junqueira, J.L. and Napimoga, M.H. Low dose propranolol decreases orthodontic movement. *Archives of Oral Biology*. 2014; 59:1094-1100.
6. Diravidamani, K., Sivalingam, S.K. and Agarwal, V. (2012) Drugs influencing orthodontic tooth movement: an overall review. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 2012;4:S299-S303.
7. Hashemi SM, Otoofi A, Badiie MR, Ab-dolazimi Z, Younesian F. Orthodontic tooth movement and root resorption after

- different doses of Celecoxib drug treatment in Rats. *J Dent Sch.* 2012;29:230-41.
8. Kaur S, Singh R. Wonders to Orthodontics - Drugs and Hormones. *Ann. Int. Med. Den. Res.* 2017; 3(3): DE34-DE37.
9. Kirschneck C, Proff P, Maurer M et al. Orthodontic forces add to nicotine-induced loss of periodontal bone: An in vivo and in vitro study. *J Orofac Orthop.* 2015; 76 (3): 195-212
10. Kirschneck C, Maurer M, Wolf M, Reicheneder C, Proff P. Regular nicotine intake increased tooth movement velocity, osteoclastogenesis and orthodontically induced dental root resorptions in a rat model. *Int J Oral Sci.* 2017; 9(3): 174-184.
11. Kubota M, Yanagita M, Mori K et al. The effects of cigarette smoke condensate and nicotine on periodontal tissue in a periodontitis model mouse. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155594.
12. Makrygiannakis M.A., Athanasiou A.E., Dastoori M. Orthodontic treatment of a nine-year-old patient with hypophosphatemic rickets diagnosed since the age of two: A case report. *International orthodontics.* 2020; 18(3): 648-656
13. Oh NH, Kim EY, Paek J, Kook YA, Jeong DM, Cho IS, Nelson G. Evaluation of stability of surface-treated mini-implants in diabetic rabbits. *Int J Dent.* 2014:838356. doi: 10.1155/2014/838356. Epub 2014 May 28.
14. Patel A, Burden DJ, Sandler J. Medical disorders and orthodontics. *J Orthod.* 2009;36:1-21.
15. Proffit, W.R., Fields, H.W., Jr. and Sarver, D.M. *Contemporary Orthodontics.* 2013; 5th ed. Mosby Elsevier, St. Louis, MO.
16. Rodrigues, W.F., Madeira, M.F., da Silva, T.A., Clemente-Napimoga, J.T., Miguel, C.B., Dias-da-Silva, V.J., Barbosa-Neto, O., Lopes, A.H. and Napimoga, M.H. Low dose of propranolol down-modulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation. *British Journal of Pharmacology.* 2012; 165: 2140-2151.
17. Rohani B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2019 Sep 15; 10(9): 485-489.
18. Salazar M., Hernandez L., Ramos A.L., Salazar B.D.E.O., Micheletti K.R., Paranhos L.R., de Mendonça M.R. and Cuoghi O.A. Effect of alendronate sodium on tooth movement in ovariectomized rats. *Archives of Oral Biology.* 2015; 60: 776-781.
19. Seifi, M., Hamed, R. and Khavandegar, Z. The effect of thyroid hormone, prostaglandin E2, and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Journal of dentistry (Shiraz, Iran).* 2015; 16: 35-42.
20. Seifi, M., Ezzati, B., Saedi, S. and Hedayati, M. The effect of ovariectomy and orchietomy on orthodontic tooth movement and root resorption in wistar rats. *Journal of dentistry (Shiraz, Iran).* 2015; 16: 302-309.
21. Sunilkumar L.N , Shakeel Ahmed Galgali, Dipak Sahane, Hrushikesh Aphale, Prasad V. Gayake. Orthodontic treatment for medically compromised patients. *Indian Journal for The Practicing Doctor.* 2013;8(1): 51-57
22. Villarino ME, Lewicki M, Ubios AM. Bone response to orthodontic forces in diabetic Wistar rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139:S76-S82.
23. Walker SL, Tieu LD, Flores-Mir C. Radiographic comparison of the extent of orthodontically induced external apical root resorption in vital and root-filled teeth: a systematic review. *Eur J Orthod* 2013;35:796-802.
24. Yadav A. Orthodontic considerations in medically compromised patients. *Indian Journal of Research.* 2013; 2(3): 290-3
25. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131:311-20.

SUMMARY

PRIMARY DIAGNOSTICS AND ORTHODONTIC TREATMENT PLANNING FOR PATIENTS ON MEDICINAL REGIMEN FOR CONCOMITANT PATHOLOGIES

Sohov S., Tsvetkova M.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named of A.I. Yevdokimov, Russia

In everyday practice orthodontists treat a lot of patients with different general diseases or taking some medications and nutritional supplements. Many pharmacological agents and pathological conditions could influence bone metabolism and deteriorate the results of orthodontic therapy.

Aim of the study was to analyze how many orthodontic patients have general diseases of taking any medications on regular basis. To work out diagnostic and treatment algorithms, based on general health status of the patient.

273 questionnaires of orthodontic patients, treated by the same doctor in private clinic were analyzed. 97 patients (age 3,5-18 years) and 176 patients (age 19-64).

39,9% of patients have one or more chronic diseases (allergy, hypofunction of thyroid gland, arthritis, hypertension, osteoporosis, diabetes II type). 60,4% of patients take on regular basis estrogen-containing medications, L-thyroxine, glucocorticoid therapy, NSAID medications, vitamin D₃, Omega-3 and other nutritional supplements.

Knowledge of clinical signs of the general disease, understanding of pathological process and its possible influence on the physiology of orthodontic tooth movement are of paramount importance for the orthodontist to work out correct treatment plan, choose type of appliance, schedule of activation and retention protocol.

Keywords: orthodontic treatment, medications, general diseases.

РЕЗЮМЕ

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПЛАНИРОВАНИЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

Сохов С.Т., Цветкова М.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия

С каждым годом в практике врача-ортодонта увеличивается число пациентов различных возрастных групп с общесоматической патологией, регулярно принимающих лекарственные препараты.

Цель исследования - повысить качество и безопасность ортодонтического лечения у пациентов с общесоматической патологией и лекарственной терапией.

Задачи исследования - проанализировать наличие общесоматической патологии на ортодонтическом приеме у пациентов различных возрастных групп. Определить характер общесоматической патологии и наиболее часто используе-

мые лекарственные препараты. Разработать индивидуализированный план ортодонтического лечения пациентов с различной сопутствующей патологией и определить категории пациентов, нуждающихся в обязательной консультации соответствующих специалистов на этапах ортодонтического лечения.

Проанализирован анамнез 273 пациентов в возрасте от 3,5 до 64 лет, находящихся на ортодонтическом лечении. Из анамнеза установлено, что 109 (39,9%) от общего числа пациентов имели различные соматические заболевания (сахарный диабет типа 2, остеопороз, аллергия, гипотиреоз, хронические заболевания суставов, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, обструктивный бронхит). 165 (60,4%) пациентов на постоянной основе принимали различные медикаменты по назначению врача или самостоятельно: левотироксин, эстроген-содержащие препараты, глюкокортикоиды в виде спреев или ингаляций, нестероидные противовоспалительные препараты, гипотензивные препараты, витамин D₃, препараты Омега-3 или рыбий жир.

В результате проведенного исследования разработаны варианты индивидуализированной тактики ортодонтического лечения пациентов с системными заболеваниями с учетом данных общесоматического и лекарственного анамнеза.

რეზიუმე

ორთოდონტიული მკურნალობის პირველადი დიაგნოსტიკა და დაგეგმარება პაციენტებში თანმხლები პათოლოგიით და სამკურნალწამლო თერაპიით

ს.სოხოვი, მ.ცვეტკოვა

მოსკოვის ა. ევდოკიმოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი, რუსეთი

ექიმი-ორთოდონტის პრაქტიკაში ყოველწლიურად იზრდება სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის პაციენტების რაოდენობა, რომელთაც აქვთ თანმხლები პათოლოგია და რეგულარულად იღებენ სამკურნალწამლო პრეპარატებს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ორთოდონტიული მკურნალობის ხარისხის და უსაფრთხოების ამაღლება პაციენტებში ზოგადი სომატური პათოლოგიით და სამკურნალწამლო თერაპიით.

კვლევის ამოცანებად დაისახა: ორთოდონტიულ მიღებაზე ზოგადი სომატური პათოლოგიის არსებობის ანალიზი სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის პაციენტებში; ზოგადი სომატური პათოლოგიის ხასიათის და ყველაზე ხშირად გამოყენებული სამკურნალწამლო პრეპარატების განსაზღვრა; ორთოდონტიული მკურნალობის ინდივიდუალური გეგმის შემუშავება პაციენტებში სხვადასხვა თანმხლები პათოლოგიით და პაციენტების კატეგორიის განსაზღვრა, რომელთაც ორთოდონტიული მკურნალობის ეტაპებზე ესაჭიროებათ შესაბამისი სპეციალისტების აუცილებელი კონსულტაცია.

გაანალიზებულია 3,5-64 წლის ასაკის 273 პაციენტის ანამნეზი, რომელნიც იტარებდნენ ორთოდონტიულ მკურნალობას. მათი ანამნეზიდან დადგინდა, რომ პაციენტების 39,9%-ს ჰქონდა სხვადასხვა სომატური დაავადება (შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, ოსტეოპოროზი, ალერგია, ჰიპოთირეოზი, სახსრების ქრონიკული დაავადებები, არტერიული ჰიპერტენზია, ბრონქული ასთმა, ობსტრუქციული ბრონქიტი). პაციენტების 60,4% ექიმის დანიშნულებით, ან დამოუკიდებლად,

მუდმივად იღებდა სხვადასხვა მედიკამენტს (ღევივითროქსინი, ესტროგენ-შემცველი პრეპარატები, გლუკოკორტიკოიდები სპრეის, ან ინჰალაციის სახით, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, ჰიპოტენზიური პრეპარატები, ვიტამინი D₃, ომეგა 3-ის პრეპარატები, თევზის ქონი). შემოთავაზებულია სისტემური დაავადებების მქონე პაციენტების ორთოდონტიული მკურნალობის ინდივიდუალური გეგმის დაგეგმვის ვარიანტები ზოგადი სომატური მონაცემების და სამკურნალწამლო ანამნეზის გათვალისწინებით.

DIAGNOSTIC VALUE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE REMODELING FOR PREDICTING THE RESULTS OF DENTAL IMPLANTATION IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

¹Prots H., ²Rozhko M., ³Ozhogan Z., ¹Hajoshko O., ²Nychyporchuk H.

*Ivano-Frankivsk National Medical University, ¹Department of Surgical Dentistry,
²Institute of Postgraduate Education, Department of Dentistry, ³Department of Prosthetic Dentistry, Ukraine*

Dental implantation (DI) is a modern, progressive and quite effective direction in restoring the functional value of the dental system, which is aimed at restoring dentition defects, normalization of masticatory processes and to achieve a high aesthetic effect [1-3].

Clinical experience shows that one of the causes of adentia, about which DI is performed, is generalized periodontitis (GP) - an inflammatory-destructive disease of periodontal tissues, characterized by inflammation of the gums, the formation of periodontal pockets and progressive destruction of the alveolar process [4-7].

Destructive processes in periodontal tissues, metabolic processes in the bone tissue of the alveolar process are closely related to the structural and functional state of the skeletal system of the body, with the activity of metabolic processes and the intensity of skeletal bone remodeling [8,9].

Thus, one of the priority areas that require further in-depth study is the use of the dental implantation method in patients with generalized periodontitis. The question of information about the parameters of the structural and functional state of bone tissue (which are necessary for successful implantation), the presence of osteoporotic process in the alveolar bone (which may adversely affect the primary mechanical stability of the implant), metabolic processes in the body support the destructive-inflammatory process in periodontal tissues, which will cause and maintain the inflammatory process in the periimplant area) [10-13].

Assessment of the structural and functional state of bone tissue is performed using markers of bone metabolism, which reflect the intensity of resorption and bone formation [14-18]. The main link in the development of destructive changes in bone tissue in most cases is increased resorption of bone structures or decreased bone formation, or various pathological manifestations in bone remodeling [8,15].

Today, the task of dental implantology is not only to expand the indications for the use of dental implants, increase their scope for the restoration of dentition defects, but also to reduce and prevent complications that occur during surgery and subsequent treatment and increase the duration of operation implants [19-23].

However, in implantology to determine the indications and contraindications, to reduce and prevent complications, the state of the processes of bone remodeling are not always taken into account.

Therefore, a comprehensive study of markers of resorption activity and bone formation will reveal the mineral density of bone cells and will predict the results of implantation in patients with GP and ensure long-term stabilization of implants by differentiated administration of osteotropic drugs.

The aim of the study was to evaluate the role of indicators of resorption and bone formation markers in predicting the results of dental implantation in patients with generalized periodontitis.

Material and methods. We examined 240 patients with generalized periodontitis with partial adentia of the upper and lower jaws, who subsequently underwent comprehensive periodontal treatment using dental implantation methods. The structural and functional state of bone tissue was assessed using markers of bone metabolism. The study was conducted at the dental department of Ivano-Frankivsk Regional Hospital 2015-2020. Patients were divided into 3 groups depending on the state of bone mineral density (mineral density - within normal limits, consistent with osteopenia and osteoporosis).

Were placed 623 titanium implants type Entegra (Innova, Canada), «Alpha-Bio, MIS» (Israel), Straumann (Switzerland), from them 338 implants - at carrying out DI on upper jaw and 285 - at carrying out on lower jaw.

X-ray methods were performed to study the condition of periodontal tissues to assess bone resorption. Functional state of bone tissue was evaluated by the method of dual-photon X-ray absorptiometry with the help of the apparatus named Challenger (DMS, France) [24].

Evaluation of structural and functional state of bone was performed, identifying markers of bone tissue metabolism that react faster in comparison with densitometry. The most specific

marker of bone formation is osteocalcin. For the quantitative analysis of serum osteocalcin level, the immune-ferment test Nordic Bioscience Diagnostics A/SN-MID Osteocalcin ELISA (Denmark) was used, reference values, for which were in men – 9,6 – 40,8 ng/ml, for premenopausal women – 8,4 -33,9 ng/ml, for postmenopausal women – 9,5 – 48,3 ng/ml.

Extremely high urine deoxypyridinoline level indicates increased bone resorption. The level of deoxypyridinoline in urine was defined by immune-ferment method with the help of DPD EIA KIT (USA) [16,17]. There were reference values, for which in men – 2,3 – 5,4 n/mol, for women – 3,0 -7,4 n/mol.

In pre-operative course, all the patients underwent the following procedures: elimination of local factors, which contributed to the accumulation and activation of the microbial factor effect, splinting loose teeth, held local anti-inflammatory therapy, differential osteotropic therapy, taking into consideration the results of the bone remodeling markers study: bone-forming agents, the action of which is aimed at restoring lost bone mass (“Osteogenon” 1 tablet 2 times a day for 3 months) and bone antiresorbents, which can slow its loss (calcium and vitamin D3 “Calcium D3 Nicomed” 1 tablet 2 times a day for 3 months).

Patients underwent a staged DI followed by surgery on periodontal tissues and DI was performed in one stage. To improve the fixation of the dental implant in patients with reduced BMD, we proposed a technique that consists in the formation of sinus beds in the bone tissue and filling them with osteoplastic materials [25]. This provided the conditions for the regeneration of the bone defect and significantly improved the process of fixing the dental implant.

During the clinical examination we studied the condition of bone tissue around the implants, visually and palpably assessed the density of the implant cover, the presence or absence of inflammatory changes, studied the condition of the mucous membranes of the mouth, periodontal tissues with indices Muleman, Green-Vermillion, Ramfjord, Schiller-Pisariiev’s test, monitored the course of the wound process, the presence of redness, swelling, pain, the nature of the contact of the wound edges, the stabilization of the implant in the bone tissue.

In the postoperative period, all patients were prescribed anti-inflammatory, detoxification, analgesics therapy. Clinical evaluations were conducted in the dynamics before and after surgery at 1, 6, 12 and 24 months. X-ray parameter evaluated before treatment and after 12, 24 months. Markers of bone remodeling were determined before treatment and after 3, 6, 12, 24 months.

Patients according to ultrasonic densitometry were divided into 3 groups: group 1 - 128 (53.4%) patients with normal BMD; group 2 - 98 (40.8%) patients whose BMD corresponded to osteopenia; group 3 - 14 (5.8%) patients whose BMD corresponded to osteoporosis.

Results and discussion. In the study of bone metabolism, it was found that 128 (53,4%) patients of group 1 showed normal osteocalcin, indicating a high rate of bone formation - (22,86±2,24) ng/ml and a slight increase in the resorption marker, which cause low rates of bone resorption - (8,56±1,3) n/mol. These patients were not prescribed osteotropic drugs.

In 98 (40,8%) patients of group 2 there were slightly reduced rates of bone formation - (20,34±1,23) ng/ml and increased rates of bone resorption - (12,86±1,34) n/mol, which served indication for the prescription of antiresorbent - “Calcium D3 Nicomed” for 1 tablet 2 times a day for 3 months.

In 14 (5,8%) patients there was suppression of bone formation - (18,32±2,08) ng/ml and an increase in resorption - (15,48±1,23) n/mol. These patients were prescribed drugs that stimulate bone formation and reduce bone resorption - «Osteogenon» 1 tablet, 2 times a day for 3 months.

To study the effectiveness of the proposed osteotropic therapy in patients stages of development and prediction of DI results, we analyzed the dynamics of changes in markers of bone remodeling after periodontal treatment and DI in the long term.

According to the results of studies in patients with GP with reduced BMD in 3, 6, 12 months after surgery, osteocalcin increased and in patients of group 2 with osteopenia - (20,63±2,3) ng/ml, (21,08±2,3) ng/ml, (21,35±2,3) ng/ml and in patients of group 3 with osteoporosis - (18,53±1,94) ng/ml, (18,95±1,97) ng/ml, (19,34±1,97) ng/ml compared to baseline before surgery - (20,34±1,83) ng/ml; (18,32±1,32) ng/ml at 1,01, 1,03, 1,04 times ($p < 0,05$) and at 1,01, 1,03, 1,06 times, ($p < 0,05$), respectively. And 24 months after surgery increased in patients with osteopenia (21,23±2,3) ng/ml 1,03 times from baseline before surgery (20,34±1,23) ng/ml, and in patients with osteoporosis (19,07±1,97) ng/ml 1,04 times compared to baseline (18,32±1,32) ng/ml. However, these values differed significantly from those in healthy (30,43±0,74) ng/ml.

Analysis of the results of dioxypyridinoline levels in patients with GP with low BMD, also revealed a positive trend in bone metabolism after surgery. So, in 3,6,12 months after operation the indicator of dioxypyridinoline at patients of 2 groups with osteopenia - (11,35±1,32) n/mol, (10,64±1,4) n/mol, (9,17±1,4) n/mol decreased significantly compared to baseline before surgery (12,86±1,41) n/mol by 1,13, 1,3, 1,4 times ($p < 0,05$). And at patients of 3 groups with osteoporosis in 3, 6, 12 months after operation the indicator of dioxypyridinoline - (14,87±1,13) n/mol, (13,92±1,4) n/mol, (13,23±1,6) n/mol also decreased compared to baseline before surgery (15,48±1,23) n/mol in 1,04, 1,12, 1,17 times ($p < 0,05$).

24 months after surgery, the rate of dioxypyridinoline in patients with osteopenia (10,55±1,4) n/mol decreased 1,2 times compared to baseline before surgery (12,86±1,4) n/mol and differed slightly from this indicator in patients with normal BMD (8,56±1,23) n/mol, and differed significantly from almost healthy individuals (6,27±0,13) n/mol. In patients with osteoporosis 24 months after surgery, there was also a decrease in dioxypyridinoline (12,96±1,6) n/mol by 1,19 times compared to baseline before surgery (15,48±1,6) n/mol, but it remained still high compared to that in patients with normal BMD (8,56±1,23) n/mol, and 2,07 times higher than in almost healthy patients (6,27±0,13) n/mol.

When studying the metabolism of bone tissue, it was found that only 53,4% of patients with GP underwent surgery on the background of normal BMD. According to Mazur IP in 55,6% of patients GP occurs on the background of reduced BMD [26]. And Leonenko PV proves that only 20,2% of 193 comprehensively examined patients with GP were found on the background of normal BMD, 80% of patients had other structural and functional disorders of bone tissue [27].

In the clinical examination of patients with low BMD, periodontal condition was characterized by poor oral hygiene, as evidenced by a significant number of soft and hard dental plaque, edema and redness, bleeding gums, tooth mobility, the presence of periodontal pockets of varying depth, the appearance of premature occlusions.

Povoroznyuk VV, Batig VM with co-authors, Mukhamedzhanova LR with co-authors also confirm the data that BMD disorders, especially in osteoporosis, adversely affect the condition of periodontal tissues, resulting in combination with other adverse factors, accelerates tooth loss [15,28,29]. And rapidly progressing atrophy of cellular processes significantly complicates prosthetic treatment using DI [30]. Gunko MV suggests that patients with osteoporosis have a more severe degree of periodontal tissue damage, compared with patients with normal BMD, despite the same level of oral hygiene [31].

In 1 month after operation at all patients of 1 group, at 96, 8% - 2 groups, at 91,4% - 3 groups there were no complaints. When examined around the implants, the mucous membrane is pale pink. Implant motility was not observed, percussion was not painful. In 1 patient (7,14%) of group 3 was developed periimplantitis. After 12 months, in patients of group 1, all implants were preserved (100%), implant motility was not observed, percussion was not painful, in 2 (1,56%) patients was developed periimplantitis.

In patients of group 2, the safety of implants was - 94,1%, in 2 (2,04%) patients there was a recession of the gums in the area of implants and in 3 (3,06%) was developed periimplantitis. At patients of 3 groups the safety of implants was 80%, at 2 (14,29%) patients recession of gums in the area of implants was observed and at 3 (21,43%) was developed periimplantitis. After 24 months of follow-up, 3 (2,34%) patients in group 1 had recession of the gums in the area of implants, and in 2 (1,56%) - signs of disintegration of 3 implants.

In 3 (3,06%) patients of group 2 and in 2 (14,29%) patients of group 3 was developed periimplantitis, 4 (4,08%) patients of group 2 and 3 (21,43%) patients of group 3 had recession of the gums in the area of implants. However, in 5 (5,1%) patients of group 2 and in 3 (21,43%) patients of group 3 - there was no stabilization of implants, which served as an indication for their removal. Therefore, postoperative complications are more common in patients with low BMD, especially in patients of group 3, whose BMD corresponds to osteoporosis. One of the main reasons for the disintegration and removal of implants was the active resorption of bone tissue. The decrease in the height of the alveolar bone for 5 years in patients of group 3 reached an average of 3,2±0,2 mm, group 2 - 2,4±0,3 mm. At the same time, the resorptive process around the implants in patients of group 1 led to a loss of bone tissue on average only 0,8±0,3 mm.

According to our research, the development of complications (periimplants and implant disintegration) is associated with the activity of the resorptive process and disruption of bone formation.

In the study of markers of metabolism, it was found that in patients of group 1, in whom the formation of bone tissue within normal limits was found no significant fluctuations of osteocalcin - 22,86±2,24 ng/ml and dioxypyridinoline - 8,56±1,3n/mol, which indicate a relatively high level of bone remodeling processes. The results of biochemical studies confirm that patients with normal BMD are not at risk of osteoporosis in the alveolar bone, which led to the least number of complications (3,2%) of these patients and maintaining the height of the alveolar bone in the implant for 5 years.

In patients in whom BMD corresponds to osteopenia, a slight decrease in bone formation (20,34±1,23) ng/ml and an increase in the marker of bone resorption (12,86±1,41) n/mol were observed. The obtained results indicate an imbalance in

the processes of bone formation and resorption and a significant advantage of the latter in patients with low bone density. According to our results, in these patients for 2 years of dispensary observations the number of periimplants and implant disintegration increased slightly compared with patients whose BMD is normal and the number of complications was 5,7%, and the reduction in alveolar height at 5 years reached 2,4±0,3mm.

In patients in whom BMD corresponds to osteoporosis, were noted the inhibition of bone formation (18,32±1,62) n/mol and high rates of bone resorption (15,48±1,23) n/mol. Despite the osteotropic therapy, these patients showed high activity of the resorptive process around the implants in the long-term follow-up (decreased bone height by 3,2±0,2 mm, which led to implant disintegration in 9,28% of cases.

According to Leonenko PV, DI in patients with GP with reduced BMD is effective in 60%, and prosthetics based on dental implants in patients with osteoporosis leads to their loss in 34% of cases [30]. And Gunko MV proves that the long-term results of implantation in patients with osteoporosis with gentle technique of implant placement and pre-implant osteotropic therapy in 91,7-93,2% of cases have a favorable prognosis [31]. Guduryan OO, Kamalov RH also report the possibility of use and the peculiarity of DI in patients with GP [32,33].

In the future, a planned analysis of the parameters of bone tissue metabolism in the dynamics of patients, which have generalized periodontitis, was performed by dental implantation.

This problem was studied Pavlenko A., Mazur I. In order to prevent the loss of marginal bone around dental implant, offered to the general scheme of treatment of patients with generalized periodontitis enter ibandronic acid and magnetic-laser therapy that promotes better adaptation of bone to new functional load conditions and reduces bone loss. The authors prove [34] that the progression of destructive processes in periodontal tissues is due to structural and functional disorders of bone metabolism, which can negatively affect the results of replacement of defects in dentition by dental implants. Advise to dental implantation of GP patients in order to obtain predicted results to pharmacologically correct metabolic bone disorders in 3-6 months before the planned surgical intervention.

Leonenko P. [35] studied features of the physical and mechanical properties of bone in areas of implantation in patients with generalized periodontitis and metabolic osteopathy. He revealed the presence of local changes in architectonics and strength of BT in patients with GP and metabolic osteopathy.

In the future, a planned analysis of the parameters of bone tissue metabolism in the dynamics of patients, who have generalized periodontitis, which was performed by dental implantation.

Therefore, during periodontal treatment and DI it is necessary to determine the quality of bone remodeling to assess the structural and functional state of bone tissue and for differentiated use of osteotropic materials to prevent osteodestructive processes of the cell bone and to reduce and prevent complications arising in the treatment and surgery. The choice of means of osteotropic therapy should be made taking into account the state of the processes of bone metabolism.

The results of the study of markers of resorption and bone formation proved the effectiveness of targeted prescription of osteotropic drugs («Osteogenon» 1 tablet 2 times a day for 3

months) and antiresorbents - Calcium and vitamin D3 («Calcium D3 Nicomed» 1 tablet 2 times per day for 3 months).

Conclusions. 1. The results of our studies show that 47% of patients underwent dental implantation on the background of low bone mineral density, and 53% - on the background of normal bone mineral density.

2. Biochemical markers more dynamically reflect changes in bone metabolism compared to densitometry and play an important role in predicting the results of dental implantation.

3. The high risk of periimplants and implant disintegration is observed in patients with low bone mineral density and is confirmed by imbalance of modeling processes, especially in patients with osteoporosis, the marker of bone resorption increases significantly (15,48±1,23 n/mol), which in turn leads to disintegration of implants in 9,28% of patients in this group.

4. In patients with low bone mineral density, it is advisable to prescribe osteotropic drugs to prevent osteodestructive processes of the bone and reduce the risk of disintegration of implants during their functioning.

REFERENCES

1. Diev EV, Diev TV, Lepsky BB. Coordination of the work of orthopedic dentists at the implant reception. // Ukrainian Dental Almanac.2017; 2: 26-30.
2. Potapchuk AM, Krivanich VM, Rusin VV. [Analysis of the results of the success of immediate implantation using dental implants of the Zircon Prior Fortis system. // Clinical dentistry].2015;2:93-99.
3. Adell R. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaws . // Int. J. Oral. Surg.2015;1:387-416.
4. Prots GB, Rozhko MM. [Analysis of the shortcomings of prosthetic and surgical treatment of generalized periodontitis. // Proceedings of the VI Congress of the Ukrainian Association of Cranio-maxillofacial Surgeons]. Kiev.2019.39-42.
5. Fastovets OO, Matveenko RY, Malinovsky VG. The results of the analysis of the shortcomings of prosthetic treatment of generalized periodontitis. // Clinical dentistry.2015;2:20-24.
6. Shemelko ML. Surgical methods of treatment and prevention of postoperative complications as a preparative stage of prosthetic rehabilitation of patients with generalized periodontitis. Clinical dentistry.2015;1:120.
7. Hoexter DL. Assuaging postoperative effects of periodontal surgery. Dent. Today. 2006; 25(4): 94-97.
8. Mashchenko IS, Gudaryan AA, Shirinkin SV. Risk factors and prediction of the development of inflammatory complications and local secondary osteoporosis in the bone structures of the jaws during dental intraosseous implantation. Medical perspectives.2013;1:19-27.
9. Garaev ZI, Javadov PA, Nasirova HB. Reducing the risk of complications of dental implantation. Modern dentistry.2014;2(59):74-76.
10. Prots GB, Pjiryk VP. [Modern approaches to surgical treatment of patients with generalized periodontitis using dental implants. Clinical dentistry]. 2017;4(21): 4-10.
11. Prots GB, Rozhko MM, Pjiryk VP. [Modern view on the problems of dental implantation in patients with generalized periodontitis. Galician Medical Periodical]. 2013;3(20):74-77.
12. Shemelko ML. Surgical methods of treatment and prevention of postoperative complications as a preparative stage of prosthetic rehabilitation of patients with generalized periodontitis. Clinical dentistry.2015;1:120.
13. Rozhko NM., Pjiryk VH, Prots GB, et al. (2014). Use of

- native bone marrow in treatment of generalized periodontitis. *International journal of Oral care and Res.* 2014; 2 (4): 25-29.
14. Kuznyak NB, Boitsanyuk SI, Sukhovolets IO. Use of biochemical markers of bone metabolism in dentistry. *Clinical dentistry.*2015; 1: 99-104.
15. Povoroznyak VV. Osteoporosis and biochemical markers of bone metabolism. *Laboratory diagnostics.*2012; 1: 53-61.
16. Povoroznyak VV. The role of markers of bone remodeling in the diagnosis of systemic osteoporosis. *The art of healing.*2013; 2-3: 12-14.
17. Prots GB. [Diagnosis, prevention and correction of structural and functional disorders of bone tissue during dental implantation. *Archive of clinical medicine.*]2015;2(19):61-64.
18. Potapchuk AM, Onipko EL, Sabov MJ. Biomarkers in the diagnosis of periodontal disease. *Clinical dentistry.*2019; 2:19-25.
19. Pjiryk VP, Prots GB, Slyusarenko NO. Risk factors and ways to overcome them during dental implantation. *Third Ukrainian International Congress. Dental implantation. Osteointegration.* Kiev.2018;17.
20. Mikhalchenko DV, Yakovlev AT, Badrak EY. [The problem of inflammation in periimplant tissues and factors influencing its course: a review of the literature. // *Volgograd Scientific and Medical Journal.*]2015;4(48):15-18.
21. Potapchuk AM, Rusyn VV, Goncharuk-Khomyn. Prognosis of possible implant loss after immediate placement by the laboratorial blood analysis and evaluation of intraoperatively derived bone samples. // *Journal of International Dental and Medical Research.*2019;1:143-150.
22. Potapchuk AM, Rusyn VV, Onipko EL, Onysko UM, Tsu-peryak SS, Almashi VM. Comparative analysis of levels of periimplant bone reduction in the implementation of immediate and delayed dental implantation protocols. // *Dentistry news.*2020;1:6-12.
23. Avetikov DS, Pronina OM, Lokes KP, Bukhanchenko OP. Modern ideas about the conditions that limit the choice of method of dental implantation in the upper and lower jaws. // *Bulletin of problems of biology and medicine.*2017;3(141):20-27.
24. Prots GB. Use osteodensytometry to assess the structural and functional state of the skeletal bone in patients with generalized periodontitis. // *Ukrainian morphological Almanac.* 2017. (4):113-115.
25. Prots GB, Pjiryk VP, inventors. The method of fixing a dental implant. *Ukrainian patent UA4986.*2015 Feb 15.
26. Mazur SP. Disorders of bone metabolism in patients with generalized periodontitis. *Implantology. Periodontology.*// *Osteology.*2012;1:70-88.
27. Leonenko P. [Features of forming the bone bed and its modification at dental implantation in patients with metabolic osteopathy and generalized periodontitis. // *Collection of scientific works of co-workers Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Institute of Dentistry.*]2015;24(2):70-6.
28. Batig VM, Ostafychuk MO, Prodanchuk AI. Periodontal tissue pathology in systemic osteoporosis. // *Bukovynian Medical Bulletin.*2013;3(67):90-94.
29. Mukhamedjanova LR., Ilyina R. Change of markers of bone resorption against the background of chronic generalized periodontitis. // *Osteoporosis and osteopathy.*2016;19(2):66-69.
30. Leonenko PV. Prediction of the results of dental implantation and prosthetics in patients with low bone density. // *Collection of scientific works of co-workers Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Institute of Dentistry.*2015;24 (5):371-80.
31. Gunko MV. Features of diagnostics and complex therapy when using the method of dental implantation in patients with systemic osteoporosis. // *Dentistry.* Moscow.2009; 20(4):74-79.
32. Gudaryan OO, Idashkina NG, Shirinkin SV, Cherednik DA. The possibility of using direct implantation with bone augmentation and immediate loading in the rehabilitation of patients suffering from generalized periodontitis. // *Modern dentistry.*2019;2:86-92.
33. Kamalov RH, Lyshchysyn MZ, Ponomarenko VO. Features of dental implantation in patients with generalized forms of periodontitis.// *VI Ukrainian International Congress «Dentistry. Implantation. Osteointegration.*2014;1:147-156.
34. Pavlenko A, Mazur I, Leonenko P. The use of pharmacological support and magnetic-laser therapy in patients with generalized periodontitis and dental implantation. // *Modern dentistry.*2016.;15(3):40-46.
35. Leonenko P. Features of forming the bone bed and its modification at dental implantation in patients with metabolic osteopathy and generalized periodontitis. // *Collection of scientific works of co-workers Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Institute of Dentistry.*2013;14(4):464-472.

SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE REMODELING FOR PREDICTING THE RESULTS OF DENTAL IMPLANTATION IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

¹Prots H., ²Rozhko M., ³Ozhogan Z., ¹Hajoshko O., ²Nychporchuk H.

Ivano-Frankivsk National Medical University, ¹Department of Surgical Dentistry, ²Institute of Postgraduate Education, Department of Dentistry, ³Department of Prosthetic Dentistry, Ukraine

The method of dental implantation in patients with generalized periodontitis requires in-depth study of markers of bone remodeling, which will reveal the features of bone mineral density (BMD) and allow to predict the results of implantation in the above category of patients.

The aim of the study was to evaluate the role of indicators of resorption and bone formation markers in predicting the results of dental implantation in patients with generalized periodontitis. We examined 240 patients with generalized periodontitis with partial adentia of the upper and lower jaws, who subsequently underwent comprehensive periodontal treatment using dental implantation methods. In the study of bone metabolism, it was found that 128 (53,4%) patients have normal BMD, and these patients are not at risk of osteoporosis in the cell bone, which caused the least number of complications (3,2%) of these patients. In 98 (40,8%) patients whose BMD corresponded to osteopenia, for 2 years of dispensary observations the number of periimplants and implant disintegration increased slightly, and the number of complications was 5,7%. In 14 (5,8%) patients whose BMD corresponded to osteoporosis, was observed the high activity of the resorptive process around the implants and their disintegration in 9,28% of cases.

Keywords: generalized periodontitis, dental implants, structural- functional state of bone tissue.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТИ В ПРОГНОЗЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЗУБНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

¹Проц Г.Б., ²Рожко М.М., ³Ожоган З.Р., ¹Гайошко Е.Б., ²Нычипорчук Г.П.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, ¹кафедра хирургической стоматологии,
²Институт последипломного образования, кафедра стоматологии, ³кафедра ортопедической стоматологии, Украина*

Целью исследования явилась оценка роли показателей резорбции и маркеров костеобразования в прогнозировании результатов дентальной имплантации у пациентов с генерализованным пародонтитом.

Обследовано 240 пациентов с генерализованным пародонтитом и частичной адентией верхней и нижней челюсти, которым проведено комплексное лечение пародонта методами дентальной имплантации. При исследовании костного метаболизма у 128 (53,4%) пациентов установлена нормальная минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и отсутствие риска остеопороза в клетках кости, что вызвало наименьшее

количество осложнений (3,2%). У 98 (40,8%) пациентов с остеопенией за 2 года диспансерного наблюдения количество перимплантатов и распад имплантатов незначительно увеличились, количество осложнений составило 5,7%. У 14 (5,8%) пациентов, у которых МПКТ соответствовала остеопорозу, наблюдалась высокая активность резорбтивного процесса вокруг имплантатов и их распад в 9,28% случаев.

Таким образом, пациентам с низкой МПКТ целесообразно назначать остеотропные препараты с целью предотвращения остеодеструктивных процессов кости и снижения риска распада имплантатов в процессе их функционирования.

რეზიუმე

ძვლის რემოდელირების ბიოქიმიური მარკერების დიაგნოსტიკური ღირებულება
პბილის იმპლანტაციის შედეგების პროგნოზისათვის პაციენტებში გენერალიზებული პაროდონტიტით

¹გ.პროც, ²მ.როჯკო, ³ზ.ოჯოგანი, ¹ე.გაიოშკო, ²გ.ნინიპორჩუკი

*ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹ქირურგიული სტომატოლოგიის კათედრა,
²დიპლომის შემდგომი განათლების ინსტიტუტი, სტომატოლოგიის კათედრა,
³ორთოპედიული სტომატოლოგიის კათედრა, უკრაინა*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რეზორბციის და ძვლის წარმოქმნის მარკერების მანევრებლების როლის განსაზღვრა დენტალური იმპლანტაციის შედეგების პროგნოზისათვის პაციენტებში გენერალიზებული პაროდონტიტით.

გამოკვლეულია 240 პაციენტი გენერალიზებული პაროდონტიტით და ზედა და ქვედა ყბის ნაწილობრივი ადენტით, რომელთაც ჩაუტარდათ პაროდონტის კომპლექსური მკურნალობა დენტალური იმპლანტაციის მეთოდებით. ძვლის მეტაბოლიზმის გამოკვლევისას 128 (53,4%) პაციენტს დაუდგინდა ძვლის მინერალური სიმკვრივის ნორმალური მანევრებლები და ძვლის უჯრედებში ოსტეოპოროზის რისკის არარსებობა, რამაც განსაზღვრა გართულებათა მინიმალური რაოდენობა (3,2%). 98 (40,8%) პაციენტ-

ში ოსტეოპენიით დისპანსერული დაკვირვების ორი წლის განმავლობაში პერიიმპლანტანტების რაოდენობა და იმპლანტანტების დაშლა გაიზარდა უმნიშვნელოდ, გართულებათა რაოდენობამ შეადგინა 5,7%. 14(5,8%) პაციენტში, რომელთა ძვლის მინერალური სიმკვრივის მანევრებლები შეესაბამებოდა ოსტეოპოროზს, აღენიშნა რეზორბციული პროცესის მაღალი აქტივობა იმპლანტანტების ირგვლივ და მათი დაშლა შემთხვევათა 9,28%-ში.

ამრიგად, პაციენტებს ძვლის დაბალი მინერალური სიმკვრივით, ოსტეოდესტრუქციული პროცესების თავიდან აცილების და იმპლანტანტების დაშლის რისკის შემცირების მიზნით მათი ფუნქციონირების პროცესში, მიზანშეწონილია დაენიშნოთ ოსტეოტროპული პრეპარატები.

BIOMECHANICS OF CHANGING THE POSITION OF PERMANENT TEETH WITH EARLY LOSS OF THE FIRST TEMPORARY MOLARS

Slabkovskaya A., Abramova M., Morozova N., Slabkovsky R., Alimova A., Lukina G.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named of A.I. Yevdokimov, Russia

Premature extraction of deciduous teeth is one of the main causes of dentition deformities. The degree of dentition deformities severity is determined by the age of the child at the time of premature extraction of milk teeth, the period of time before the eruption of permanent teeth, the number and group of missing teeth and by the intensity of the carious process [1,4,5]. Early removal of temporary and permanent teeth occurs most often due to complicated caries [3,6,14] and serves as the main cause of the development of deformation of the dentition and occlusion. According to scientific literature, two-thirds of all milk molars are removed prematurely as a result of complicated caries ($81.27 \pm 0.38\%$ of second and $78.46 \pm 0.42\%$ of first milk molars) [9,11]. Moreover, 80.48% of children with early removed V, lost them before 5 years. Z.Kh. Yakhina et al. [12] found that the maximum prevalence of early loss is the loss of the first temporary molars ($39.9 \pm 4.8\%$).

As a result of premature removal of molars, displacement of adjacent teeth with a defect occurs, shortening and narrowing of the dental arch, and, as a consequence, retention of premolars, eruption outside the dental arch of permanent canines, pathology of eruption of permanent molars. Dental lengthening in the area of the teeth opposing the defect creates a block for normal articulatory movements of the lower jaw anteriorly and to the side, contributing to its habitual displacement. Violation of the myodynamic balance between the muscles of the tongue and facial muscles, the occurrence of specific bad habits and overloading of the temporomandibular joints aggravate the consequences of premature removal of milk molars. The timing of the eruption of premolars changes, which causes either premature eruption of teeth, the mineralization of the enamel of which is incomplete, or retention of rudiments [10,13,16-18,20]. The ongoing structural and functional changes in the dentition develop in a short period of time due to the growth of the body of children and adolescents. These deviations connected with premature removal of milk molars are irreversible and not amenable to self-regulation, since all links of the articulatory chain are involved in the pathological process.

The absence of teeth in children leads to persistent changes in the face [3,7,8], to dysfunction of the gastrointestinal tract, speech function, to various nervous disorders [12,15].

Despite the irreversible changes proven in the scientific lit-

erature during the premature removal of milk molars, unfortunately, in practical health care, prosthetics of dentition defects is extremely rare [3].

Objective - to evaluate the biomechanics of permanent teeth migration in patients with early loss of first temporary molars

Materials and methods. We examined 25 patients aged 7 to 12 years with early loss of the first temporary molars (earlier than 2 years before the average eruption time of the corresponding permanent molars). All patients were divided into groups depending on the localization of the defect: on the upper jaw or on the lower; unilateral defect or bilateral.

The jaw models were used to measure the width of the dentition between the canines (compared with the standards of A.B. Slabkovskaya (1995), premolars and molars (compared with the standards of H. Linder and G. Harth (1930)), the length of the anterior segment (compared with the standards of G. Korkhaus (1957)).

The size of the gap in the dentition was measured for the missing or erupted outside the dentition tooth (teeth) and compared with the mesiodistal size (s) of the corresponding permanent teeth or teeth taken with a unilateral defect on the opposite side of the dentition or with a bilateral defect - from the table by B.D. Ustimenko (1954) (Fig. 1).

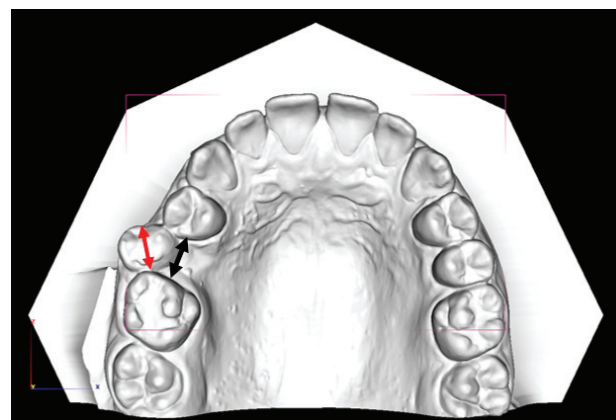


Fig. 1. Measuring the space for a missing tooth on jaw models. The black arrow is the size of the space in the dentition for the tooth, the red arrow is the mesiodistal size of the corresponding permanent tooth



A



B



C

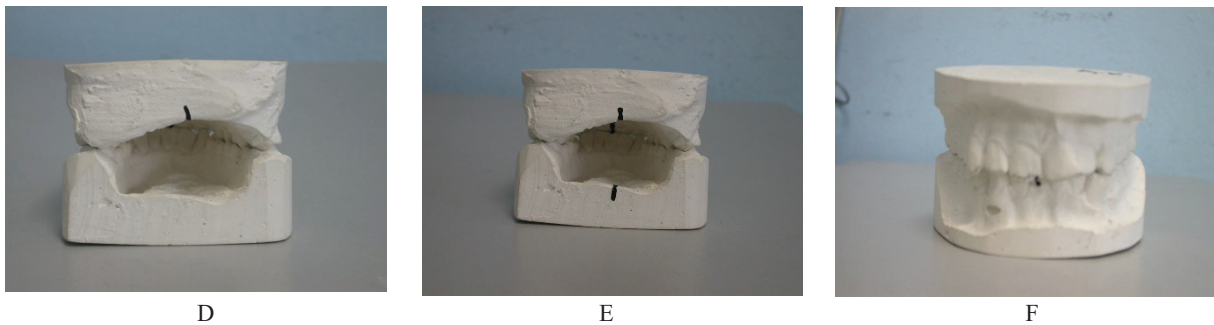


Fig. 2. Method of transferring the line of the median palatine suture from the model of the upper jaw to the lower one. A - mark the middle palatal suture on the upper jaw model, B - transfer the marks to the anterior end of the model, C - to the posterior end, D - add the model to the occlusion, D - transfer the mark from the posterior end of the upper jaw model to the lower jaw model, E - transfer to the model of the lower jaw the mark from the front end of the model of the upper jaw

The displacement of the cosmetic center (Cc) was assessed relative to the median palatine suture on the upper dentition and the side of the displacement was noted (Cc I/III and Cc II/IV). In the lower dentition, measurements were made relative to the projection of the median palatine suture onto the model of the lower jaw (Fig. 2).

Segments were measured: lateral - from the mesial surface of the canine to the distal surface of the first permanent molar, anterior - from the distal surface of the lateral incisor on the right to the distal surface of the lateral incisor on the left. The comparison was carried out with the sum of the mesiodistal dimensions of the teeth included in the segment (Fig. 3).

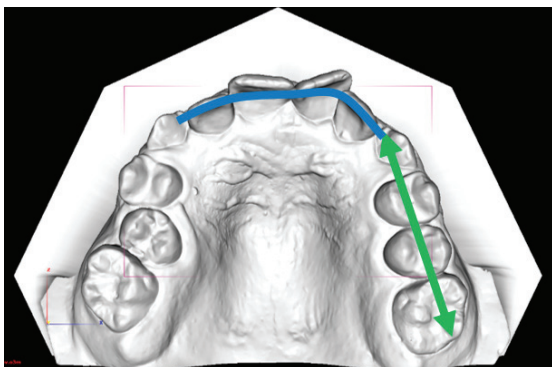


Fig. 3. Segment measurements on jaw models. Green line - lateral segment, blue - front

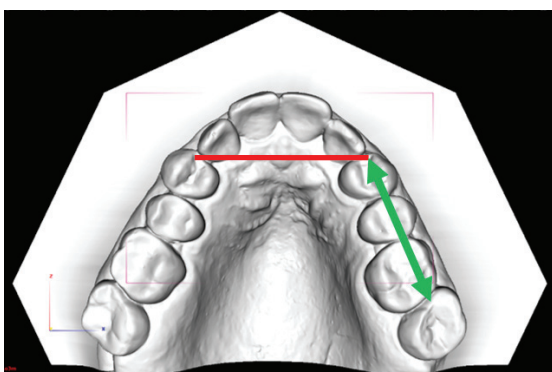


Fig. 4. Measurement of mesial displacement of posterior teeth on jaw models

Measurement of the mesial displacement of the posterior teeth of the upper jaw was performed out on the right (MSr) and left (MSl) relative to the suture-papillary line (RPT), which passes

through the posterior edge of the incisal papilla and the first pair of transverse palatine folds (Fig. 4). The size of the lateral segment was measured from the point of intersection of the RPT with the tooth to the distal surface of the first permanent molar. The data obtained were compared with the sum of the mesiodistal dimensions of the premolars, the first permanent molar and 1/3 of the canine size.

To calculate the orthopantomograms of the jaws, points were used (Fig. 5).

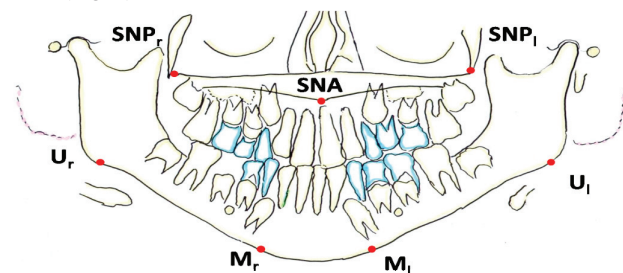


Fig. 5. Localization of points on the jaws for calculating the orthopantomogram of the jaws

- SNA - anterior nasal spine
- SNPr - posterior nasal spine on the right
- SNPl - left posterior nasal spine
- Ur - lower protruding point in the area of the corner of the lower jaw on the right
- Ul - lower protruding point in the area of the corner of the lower jaw on the left
- Mr - lower protruding point in the chin area on the right
- Ml - the lower protruding point in the chin area on the left.

Points on molars were used for calculations (Fig. 6).

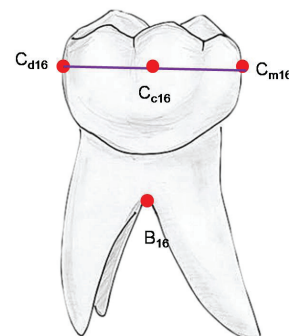


Fig. 6. Localization of points on molars for calculating orthopantomogram of the jaws

Cd_{16} - distal point of the equator of the crown of tooth 1.6
(tooth number - the last digits of the point name)
 Cc_{16} - midpoint of segment Cd_{16} - Cm_{16}
 Cm_{16} - mesial point of the equator of the crown of tooth 1.6
 B_{16} - root bifurcation

For the calculations, lines were drawn on the jaws (Fig. 7).

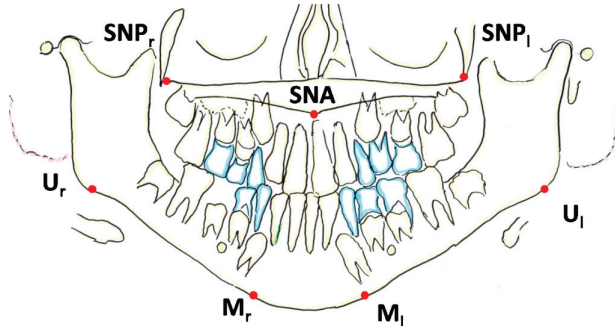


Fig. 7. Localization of lines on the jaws for calculating the orthopantomogram of the jaws.

$SNA-SNP_r$ - base of the upper jaw on the right
 $SNA-SNP_l$ - base of the upper jaw on the left
 U_r-M_r - base of the lower jaw on the right
 U_l-M_l - base of the lower jaw on the left

The axes of the teeth were drawn (Fig. 8):
- along the pulp of the tooth root for incisors, canines and premolars;
- between points Cc_{16} - B_{16} for molars.

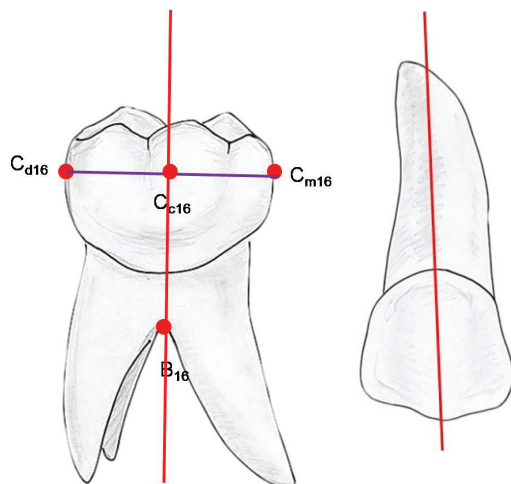


Fig. 8. Localization of the axes of the teeth on the orthopantomogram of the jaws. A - molars, B - incisors, canines, premolars

The angles between the line of the corresponding half of the jaw and the axes of the teeth were constructed. The upper outer angles were measured in the lateral parts of the upper jaw, and the lower external angles were measured on the lower jaw (Fig. 9).

In the anterior regions, the lower internal angles were measured on the upper jaw and the upper internal angles on the lower jaw (Fig. 10).

The obtained values of the inclination of premolars and molars were compared with the data of the control group, the inclination of incisors and canines (Weber R.L., 1995).

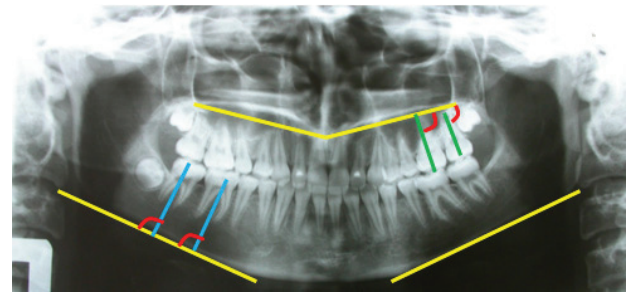


Fig. 9. Construction of angles on the orthopantomogram of the jaws in the lateral region

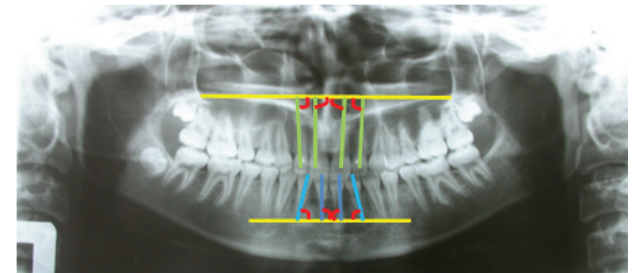


Fig. 10. Construction of angles on the orthopantomogram of the jaws in the anterior region

Results and discussion. Anthropometric study of jaw models and orthopantomograms showed that there is migration of permanent teeth both before their eruption and after in all patients with a history of early loss of the first temporary molar.

The position of the permanent teeth after bilateral early loss of the first temporary molars is presented in Table 1, and the identified changes are illustrated in Fig. 11.12 with marking of the axes of the primordia and teeth.

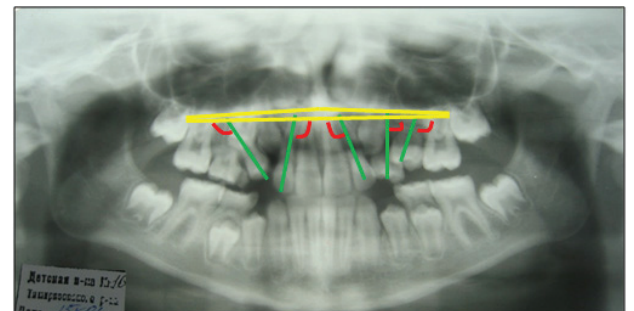


Fig. 11. orthopantomogram of the patient's jaws after bilateral early tooth loss 5.4 and 6.4

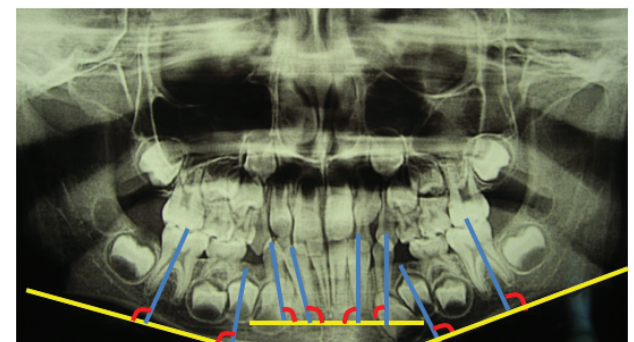


Fig. 12. orthopantomogram of the patient's jaws after bilateral early tooth loss 7.4 and 8.4

Table 1. Position of permanent teeth after bilateral early loss of first temporary molars (in °)

tooth	1.7	1.6	1.5	1.4	2.4	2.5	2.6	2.7
norm	47.2±2.9	68.2±1.8	80.9±1.9	94.6±2.5	90.1±2.4	78.1±1.8	67.2±2.2	44.4±2.7
bilateral, upper jaw	56.3±4.2	78.5±3.1 *	87.9±7.2	91.3±4.6	85.8±6.1	79.7±7.7	75.5±2.6*	52.1±5.5
tooth	3.7	3.6	3.5	3.4	4.4	4.5	4.6	4.7
norm	104.0±3.3	91.5±1.7	82.5±3.1	79.6±2.0	79.1±2.0	81.4±1.5	91.5±1.9	103.3±3.9
bilateral, lower jaw	97.7±1.9	88.8±1.5	84.4±3.5	69.9± 1.7 ***	73.3±2.9	80.0±2.3	90.0±1.5	95.8±2.5
tooth	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3		
norm	87.3±1.9	93.3±1.2	86.6±2.0	88.1±1.2	93.5±2.1	89.0±2.1		
bilateral, upper jaw	87.3±2.7	90.5±1.8	91.6±3.6*	92.6±2.8	92.5±2.1	86.6±2.5		
tooth	3.3	3.2	3.1	4.1	4.2	4.3		
norm	88.1±2.9	90.0±1.6	89.9±1.9	90.6±1.5	91.1±1.4	89.5±1.1		
bilateral, lower jaw	82.4±3.2	95.8±1.9*	91.4±1.0	92.2±1.1	96.0±1.2**	83.6±3.0		

Table 2. Anthropometric indicators for calculating jaw models in patients after early bilateral loss of deciduous teeth of the upper jaw

Parameter		Adentia	5.5, 6.5	7.5, 8.5
1.3-2.3	M±m		33.0±0.7	26.0±0.5*
	Norm		32,8±0.4	24.8±0.4
1.4-2.4	M±m		33.9±1.4	38.0±0.3**
	Norm		36.2±0.6	36.2±0.6
1.6-2.6	M±m		42.3±1.2***	47.1±0.6
	Norm		47.0±0,7	47.0±0.7
I ₀	M±m		18.0±0.9	16.7±0.2***
	Norm		17.6±0.3	15.6±0.1
MSr	M±m		26.9±0.9*	
	Norm		29.3±0.4	
MSl	M±m		27.4±0.9	
	Norm		29.6±0.5	
Cc I/III			-	2.1
Cc II/IV			-	1.9
UpR	M±m		29.6±1.7	31.2±0.5***
	Norm		32.4±0.9	35.6±0.2
UpC	M±m		29.8±1,3	22.6±0.4
	Norm		30.9±1.1	23.5±0.5
UpL	M±m		30.4±1,1*	31.6±0.5***
	Norm		33.5±0.6	35.4±0.3
Trema teeth	M±m		11.9±1.8***	13.7±0.6***
	Norm		18.3±0.3	18.6±0.4

* - low degree of confidence; ** - average; *** - high

As a result, a shortening of the lower dentition was found (by 7.1%), a decrease in the lateral segments (by 11.6%) and the gap from the extracted tooth (by 26.3%) (Table 2, Fig. 11, 12).

Similar asymmetric changes in orthopantomograms and control models were established with unilateral premature molar removal, presented in Table 3 and Figs. 13-15.

Table 3. Position of permanent teeth on the side of anomaly after unilateral early loss of first temporary molars (in °)

teeth	1.7	1.6	1.5	1.4
norm	47.2±2.9	68.2±1.8	80.9±1.9	94.6±2.5
unilateral, upper jaw	63.4± 2.9 ***	77.8± 3.2 **	99.2± 4.1***	99.7± 3.9
teeth	3.7	3.6	3.5	3.4
norm	104.0±3.3	91.5±1.7	82.5±3.1	79.6±2.0
unilateral, lower jaw	105.3±2.9	88.7±1.5	80.2±1.9	73.6±2.3
teeth	1.3	1.2	1.1	
norm	87.3±1.9	93.3±1.2	86.6±2.1	
unilateral, upper jaw	84.0±2.6	98.2±2.1*	88.2±3.4	
teeth	3.3	3.2	3.1	
norm	88.1±2.9	90.0±1.6	89.9±1.9	
unilateral, lower jaw	105.3±2.9	88.7±1.5	80.2±1.9	

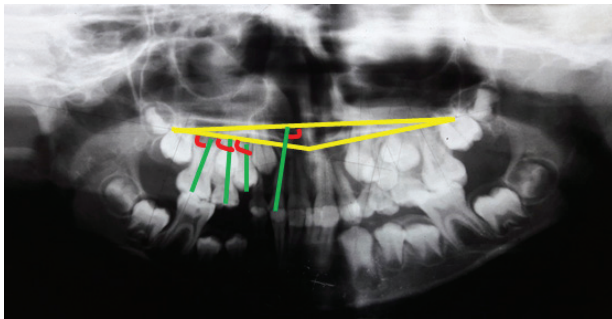


Fig. 13. The orthopantomogram of the patient's jaws after unilateral early tooth loss 5.4

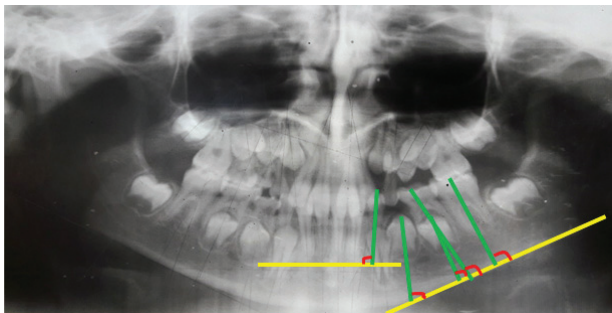


Fig. 14. The orthopantomogram of the patient's jaws after unilateral early tooth loss 7.4



Fig. 15. Early unilateral tooth loss 7.4., Distal inclination 7.3., mesial displacement of the posterior teeth on the left, displacement of the cosmetic center towards the defect

It was determined that with early bilateral loss of the first temporary molars in the upper jaw, there is a sharp mesial tilt of the maxillary permanent molars (the second permanent molars - by 18.3%, the first permanent molars - by 20.6%) and a slight distal tilt of the first premolars (by 4.2%) (Fig. 11, Table 1). In this case, the upper dentition narrows in the area of molars by 10.0%, the size of the lateral segments decreases by 9.0%, and the gap in the area of the missing tooth decreases by 35.0% (Table 2).

In the lower jaw, with early bilateral loss of the first temporary molars, distal inclination of the permanent molars was noted (by 6.7% - of the second permanent molars, by 2.3% - of the first permanent molars), canines (by 6.5%), lateral incisors (by 5.9%) and a sharp distal inclination of the first premolars (by 9.8%). Early unilateral loss of the first temporary molar of the upper jaw leads to a sharp mesial tilt of the permanent teeth located distal from the remote one (the second permanent molar is 25% more than the norm, the first is 14%, the second premolar is 22.6%). The first premolar and canine erupted at the site of the extracted tooth have a slight mesial slope (the first premolar - by 5.4%, canine - by 3.9%). The second incisor is deviated distally by 5.3% (Table 3). A narrowing of the dentition was noted (in the canine area - by 3.1%, in the area of permanent molars - by 4%). The side segment is reduced by 9.5%. The maximum changes are observed to the size of the gap in the area of the extracted tooth - it is reduced by 72.5% (Fig. 13, Table 4).

With an early loss of the first temporary molar in the lower jaw, the most pronounced changes were recorded in the position of the first premolar, which erupted at the site of the removed first temporary molar (distal tilt by 8.1%), and in the anterior tooth, the canine (distal tilt, by 19.5%). The first permanent molar, the second premolar are slightly inclined (2.9-3.1%). The lateral segment is reduced by 2.2%, and the gap from the extracted tooth by 30.3% (Fig. 14, 15).

Our study did not confirm the data of M. Dincer (1996) [2] and W. A. Brill (2002) [1], who assert that the length of the dentition decreases at any volume and location of the anomaly.

The revealed patterns allowed us to draw up a diagram of the migration of permanent teeth after the early loss of the first temporary molars, shown in Fig. 16.

Table 4. Average values of anthropometric parameters in patients with early unilateral loss of the first temporary molars

Parameter	The values	Upper jaw	N	Lower jaw	N
Distance between canines		31.8±1.4	32.8±0.4	26.9±0.7 **	24.6±0.4
Distance between premolars		-	-	35.8±1.1	36.2±0.6
Distance between molars		45.2±1.9	47.0±0.7	47.3±0.7	47.0±0.7
Segment sizes		30.4±0.8 **	33.3±0.5	32.5±0.5 *	33.8±0.4
Mesial displacement of posterior teeth (u/j)/ displacement of the cosmetic center (l/j)		27.8±0.3	28.4±0.6	2.1±0.3 ***	0
The size of the gap in the region missing tooth		4.0±0.7 ***	6.9±0.1	5.6±0.4 ***	7.3±0.1

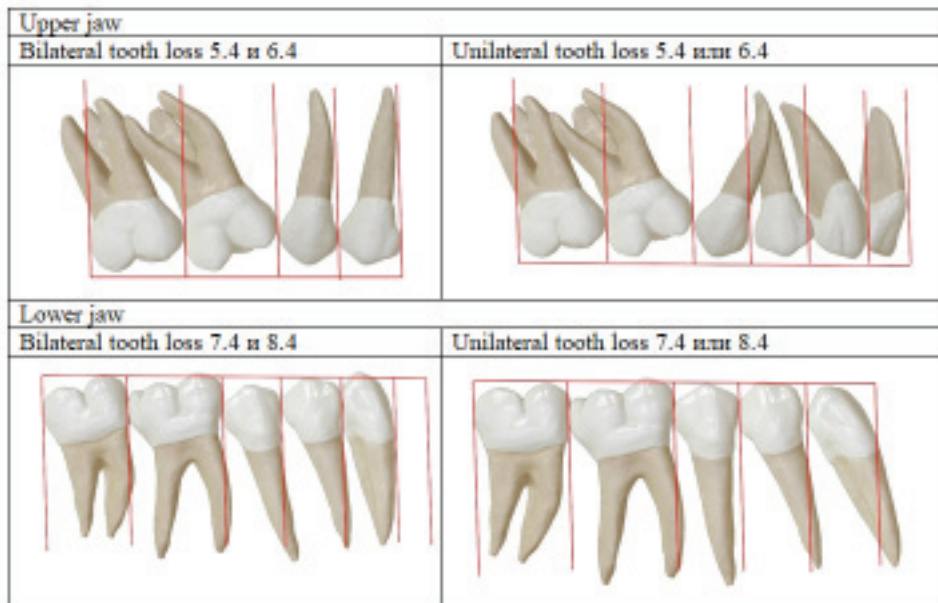


Fig. 16. Migration diagram of permanent teeth after early loss of first temporary molars

Conclusions. 1. With all localizations of the studied type of premature removal of milk molars, the eruption of the first premolar with a distal slope was noted. In this case, there is a more pronounced inclination of the first premolar in the lower jaw.

2. The shortening of the dentition is statistically significant only in the lower jaw.

3. The narrowing of the dentition in the area of the first permanent molars was statistically significant only in the upper dentition, which indicates the mesial migration of the maxillary permanent molars.

4. In all cases, the size of the lateral segment decreases with a more pronounced deficit of space in the upper jaw

5. Migration of teeth towards the gap from the extracted tooth and its reduction occurs much more intensively (twice as much) with unilateral localization of adentia.

6. The most pronounced inclination of molars (mesial) on the upper jaw (with one- or two-sided localization of the defect) and premolars (distal) - on the lower.

7. In the lower jaw, all teeth at all localizations of the defect are inclined distally.

REFERENCES

1.Алимова М.Я. Лечебно-профилактическое протезирование дефектов зубных рядов при преждевременном удалении временных моляров /М.Я.Алимова, А.В.Алимова//Стоматология детского возраста и профилактика. – М., 2007. - №1. – С.22-25.

2.Алимова М.Я. Планирование и методы математической обработки результатов научных исследований в биологии и медицине/М.Я.Алимова, И.М.Макеева/Учебное пособие. - М.: Издательский дом «Русский врач» 2007. – 92 с.

3.Алимова М.Я. Профилактическое протезирование дефектов зубных рядов при преждевременном удалении временных моляров /М.Я.Алимова, А.В.Алимова//Стоматология детского возраста и профилактика. – М., 2006. - № 3-4. – С.74-76.

4.Алимова М.Я., Максимовская Л.Н., Персин Л.С., Янушевич О.О. Стоматология. Международная классификация болезней. Клиническая характеристика нозологических форм/М.Я.Алимова, Л.Н.Максимовская, Л.С.Персин, О.О.Янушевич// М.:ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 204 с.:ил.

5.Гаязов А.Р. Оптимизация профилактики зубочелюстных аномалий при преждевременном удалении зубов у детей. Дисс. . канд. мед. наук. - 2007. - 134 с.

6.Гунаева С.А. Распространённость зубочелюстных аномалий у детей города Уфы и обоснование их комплексной профилактики. Автореф. дис. . канд. мед. наук.- 2006.- 22 с.

7.Карсанов В.Т. Структурные изменения суставного диска височно-нижнечелюстного сустава при дефектах зубных рядов: Автореф. дис... канд. мед. наук.- Новосибирск, 1997.- С. 19.

8.Ортодонтия. Национальное руководство В 2 т. Т.2 Лечение зубочелюстных аномалий/Под ред. Л.С.Персина/ Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 376 с.:ил. – doi: 10/33029/9704-5409-1-2-ONRD-2020-1-376

9. Симаповская Е.Ю., Няшин Ю.И., Печенов В.С. Проблемы биомеханики зубочелюстной системы у детей // Стоматология. - 1997. - № 4. - С. 65-67.
10. Смаглюк Л.В. Состояние прикуса и функциональная активность мышц челюстно-лицевой области у детей в возрастной период от 3 до 6 лет в норме и при различных формах прогнатического соотношения зубных рядов: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Полтава, 1992. - 19 с.
11. Шарова Т.В., Рогожников Г.И. Ортопедическая стоматология детского возраста. - М.: Медицина, 1991. - 288 с.
12. Яхина З.Х., Ширяк Т.Ю., Камальдинова А.Р. Влияние ранней потери зубов на формирование зубочелюстных аномалий. Современные проблемы науки и образования. - 2018. - №2. - URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27536> (дата обращения: 03.02.2021)
13. Brill W.A. The effect of restorative treatment on children's behavior at the first recall visit in a private pediatric dental practice. // J Clin Pediatr Dent. 2002. 26(4): 389-93
14. Dincer M., Haydar S., Unsal B., Turk T. Space maintainer effect on intercanine arch width and length. // J Clin Pediatr Dent. 1996. 21(1): 47-50
15. Hansson O. Bergstrom B.A. longitudinal study of resin-bonded prostheses // J Prosthet Dent. - 1996. - V.76. - P.132-139.
16. Morozova N.V., Slabkovskaya A.B. Abramova M.Ya., Alimova A.V., Assessment of chewing function in children with premature loss of primary teeth/ N.V. Morozova, A.B. Slabkovskaya, M.Ya. Abramova, A.V. Alimova // International Journal of Pharmaceutical Research. - Oct - Dec, 2018. - Volume 10. - Issue 4.
17. Moyers R.E. Handbook of orthodontics for the student and general practitioners. - Chicago: Year Book medical Publishers, 1973. - 379.
18. Myers D.R. A direct technique for placement of a stainless steel crown and loop space maintainer // J. Dent. Child. - 1975. - Vol. 42. - P. 37-39.

SUMMARY

BIOMECHANICS OF CHANGING THE POSITION OF PERMANENT TEETH WITH EARLY LOSS OF THE FIRST TEMPORARY MOLARS

Slabkovskaya A., Abramova M., Morozova N., Slabkovsky R., Alimova A., Lukina G.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named of A.I. Yevdokimov, Russia

Premature removal of baby teeth is one of the main causes of deformation of the dentition. The loss of the first temporal molars is most often reported (39.9±4.8%), which leads to displacement of the teeth bordering on the defect, narrowing and shortening of the dental arch, which then leads to retention of premolars, cutting out permanent canines outside the dental arch, pathology of cutting out permanent molars.

The aim of the study was to evaluate the biomechanics of permanent teeth migration in patients who prematurely lost their first temporal molars.

An anthropometric study of jaw models and orthopantomograms was conducted in 25 patients (age 7-12 years) who had premature loss of the first temporal molars of the upper and lower jaws (age 7-12 years).

Complications were evaluated, regularity was revealed and the biomechanics of permanent teeth displacement as a result

of the prolonged absence of temporary molars were determined.

Keywords: early loss of premature molars, malocclusion, prosthetics of dentition in children.

РЕЗЮМЕ

БИОМЕХАНИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОЛОЖЕНИЯ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ ПРИ РАННЕЙ ПОТЕРЕ ПЕРВЫХ ВРЕМЕННЫХ МОЛЯРОВ

Слабковская А.Б., Абрамова М.Я., Морозова Н.В., Слабковский Р.И., Алимова А.В., Луккина Г.И.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия

Преждевременное удаление временных зубов является одной из основных причин деформаций зубных рядов, при этом максимальная распространенность ранней потери первых временных моляров составляет 39,9±4,8%, в результате чего происходит смещение зубов, соседних с дефектом, укорочение и сужение зубной дуги, и, как следствие этого, ретенция премоляров, прорезывание вне зубной дуги постоянных клыков, патология прорезывания постоянных моляров.

Цель исследования - оценка биомеханики миграции постоянных зубов у пациентов с ранней потерей первых временных моляров.

Проведено антропометрическое исследование моделей челюстей и их ортопантомограмм 25 пациентов в возрасте 7-12 лет, имеющих в анамнезе преждевременную потерю первых временных моляров верхней и нижней челюстей. Проведена оценка осложнений, выявлены закономерности и определена биомеханика миграции постоянных зубов как последствие длительного отсутствия временных моляров.

რეზიუმე

მუდმივი კბილების მდგომარეობის ცვლილებების ბიომექანიკა დროებითი მოლარების ადრეული დაკარგვის დროს

ა. სლაბკოვსკაია, მ. აბრამოვა, ნ. მოროზოვა, რ. სლაბკოვსკი, ა. ალიმოვა, გ. ლუკინა

მოსკოვის ა. ევდოკიმოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი, რუსეთი

დროებითი (სარძევე) კბილების ადრეული მოცილება კბილთა მწკრივების დეფორმაციის ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს წარმოადგენს; ამასთან, დროებითი მოლარების ადრეული დაკარგვის მაქსიმალური გავრცელება შეადგენს 39.9±4.8%-ს, რის შედეგადაც ვითარდება დეფექტის მეზობელი კბილების ცდომა, კბილთა რკალის დამოკლება და დავიწროება და, როგორც შედეგი - პრემოლარების რეტენცია, მუდმივი ეშვების ამოჭრა კბილთა რკალის მიღმა, მუდმივი მოლარების ამოჭრის პათოლოგია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მუდმივი კბილების მიგრაციის ბიომექანიკის შეფასება პაციენტებში პირველი დროებითი მოლარების ადრეული დაკარგვით.

ჩატარებულია 7-12 წლის ასაკის 25 პაციენტის ეშვების მოდელის და ორთოპანტომოგრაფიის ანთროპომეტრიული კვლევა, რომელთაც ანამნეზში

აღნიშნებოდათ ზედა და ქვედა ყბის პირველი დროებითი მოღარების ადრეული დაკარგვა. შეფასებულია გართულებები, გამოვლენილია კანონზომიერებები და

განსაზღვრულია მუდმივი კბილების მიგრაციის, როგორც დროებითი მოღარების ხანგრძლივი არარსებობის შედეგის, ბიომექანიკა.

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ТРАНСВЕРЗАЛЬНЫХ РАЗМЕРОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОСЛЕ БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ В ПЕРИОД СМЕННОГО ПРИКУСА. АНАЛИЗ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

^{1,2}Дахно Л.А., ³Вышемирская Т.А., ³Флис П.С., ³Бурлаков П.А.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев;

²Central laboratory diagnosis of the head, Киев;

³Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Трансверзальный размер верхней челюсти является важным параметром не только для развития функциональной и стабильной окклюзии, но и для формирования оптимальной зубочелюстной эстетики и полноценного объема дыхательных путей на уровне полости носа и ротоглотки [1].

Существующее множество методов измерения физических гипсовых или цифровых моделей челюстей позволяет лишь опосредованно определить их трансверзальные размеры в связи с существенными ограничениями, которые накладывают зубные точки измерения. Объективно оценить размеры челюстей, используя только зубные ориентиры не всегда представляется возможным, т.к. зубы могут иметь вестибуло-оральный наклон, отличающийся от нормы или вообще отсутствовать [2].

Быстрое расширение верхней челюсти (RME), как метод ортодонтической коррекции её поперечного размера, хорошо изучен и задокументирован. Аппаратное быстрое расширение верхней челюсти может привести к значительным изменениям в носо-верхнечелюстном комплексе [3-7].

Дополнительными методами изучения трансверзальных размеров челюстей являются рентгенографические методы, в частности фронтальная цефалограмма, однако суммационное наложение анатомических структур в изображении снижает чёткость визуализации зубных и скелетных ориентиров и увеличивает вероятность ошибки измерений. Поворот или наклон головы в процессе рентгенографии также влияет на точность идентификации и соотношение ориентиров в горизонтальной плоскости, что существенно затрудняет оценку симметрии и увеличивает вероятность ошибки трансверзальных измерений [8].

В связи с указанными ограничениями метода фронтальной цефалогграфии, практикующий врач часто сталкивается с проблемами в постановке правильного диагноза. Однако, именно от точных результатов диагностики зависит выбор корректного метода лечения, направленного на достижение стабильного результата после завершения ортодонтического лечения.

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) – рентгенографический метод диагностики, разработанный для визуализации в высоком разрешении твердых тканей челюстно-лицевой области, позволяет получить мультипланарные изображения во всех трёх плоскостях с минималь-

ными искажениями. Более низкие финансовые затраты, более низкая доза облучения и более короткое время сканирования в сравнении с медицинской компьютерной томографией и сравнимая геометрическая и локальная точность КЛКТ исследования сделали эту технологию предпочтительным методом оценки структур челюстно-лицевой области [9].

Большинство исследований, в которых оценивается влияние аппаратного быстрого расширения верхней челюсти на линейные и объёмные показатели верхних дыхательных путей, используют данные КЛКТ большого объема, что влияет на дозу облучения [10]. Однако, решение об объеме исследования КЛКТ у детей и подростков должно приниматься с учетом их особой уязвимости к биологическому воздействию ионизирующего излучения.

Целью исследования явилась оценка динамики изменения трансверзальных размеров верхней челюсти на разных уровнях после быстрого её расширения у детей в периоде сменного прикуса по данным среднего объема (FOV) конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ).

Материал и методы. Протокол исследования был одобрен Комиссией по вопросам биоэтической экспертизы и этики научных исследований Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, экспертное заключение № 113 от 02.07.2018 года.

В исследование включены тридцать семь пациентов в возрасте 7-12 лет, медианное значение – 8,9 лет. Критерии включения: дети 7-12 лет с сужением верхней челюсти, план лечения без удаления и использование несъемного аппарата для быстрого расширения верхней челюсти Хайрек (Нугах). Критерии исключения: скелетная асимметрия и черепно-лицевые деформации, генетические синдромы, вертикальные аномалии прикуса.

По ортодонтическим показаниям все пациенты получили лечение, направленное на костное расширение верхней челюсти с использованием аппарата для быстрого расширения верхней челюсти Хайрек. Протокол расширения - активация винта два раза в день до тех пор, пока не была достигнута небольшая чрезмерная коррекция. Затем винты были стабилизированы, а аппарат оставался пассивно зафиксирован в течение 4-6 месяцев. Для каждого случая были получены данные конусно-лучевой компьютерной то-

мографии (КЛКТ) до начала лечения и через три - шесть месяцев после завершения расширения верхней челюсти.

Все КЛКТ исследования были выполнены на конусно-лучевом томографе Gendex CB-500 by iCat (Imaging Sciences International, Hatfield, PA), который работает в режиме импульсного излучения, позволяет установить низкодозовый протокол и половинное время сканирования, что значительно снижает дозу облучения. Данные среднего объема исследования (FOV) были получены в положении пациента сидя, в естественном положении головы, в состоянии окклюзии.

Определение анатомических ориентиров и линейные трансверзальные измерения верхней челюсти на разных уровнях проводились опытным ортодонтом с использованием программного обеспечения i-CAT Vision (iCATVision version 1.9.2.17; Conebeam Imaging LLC, New York, USA).

Перед началом определения анатомических точек для измерения, мы контролировали естественное положение головы (Natural Head Position) в объеме исследования в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (аксиальная, сагиттальная, трансверзальная), за счет ротации объема исследования, по следующим ориентирам:

- для сагиттальной плоскости ориентиром была горизонтальная линия между ANS (anterior nasal spine) и PNS (posterior nasal spine) (рис.1);

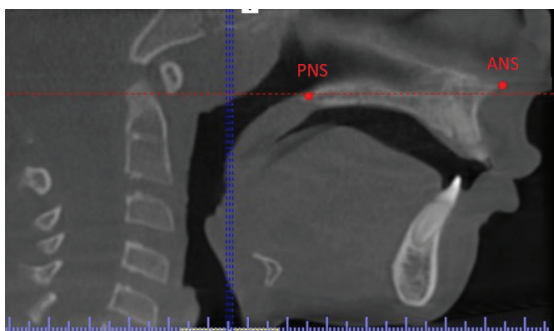


Рис. 1. Изображение КЛКТ в сагиттальной плоскости визуализирует ориентацию объема исследования в соответствии с горизонтальной линией между ANS (anterior nasal spine) и PNS (posterior nasal spine)

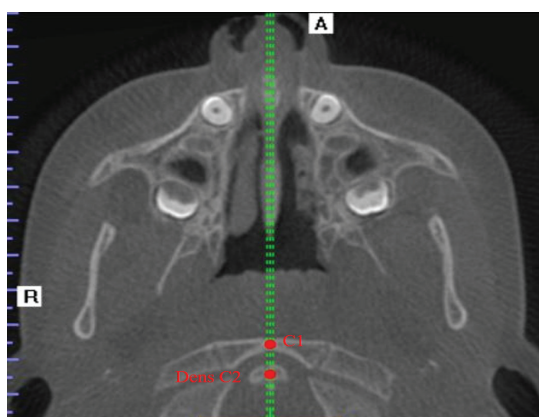


Рис. 2. Изображение КЛКТ в аксиальной плоскости визуализирует ориентацию объема исследования в соответствии с вертикальной линией между зубным отростком второго шейного позвонка (Dens C2) и серединой C1 и большого отверстия (foramen magnum)

- для аксиальной плоскости ориентиром была вертикальная линия, которая пересекала зубной отросток 2 шейного

позвонка (Dens processus C2) и середина C1 и большого отверстия (foramen magnum) (рис. 2).

- для трансверзальной плоскости ориентиром была горизонтальная линия между скуловерхнечелюстными швами справа и слева (рис. 3).

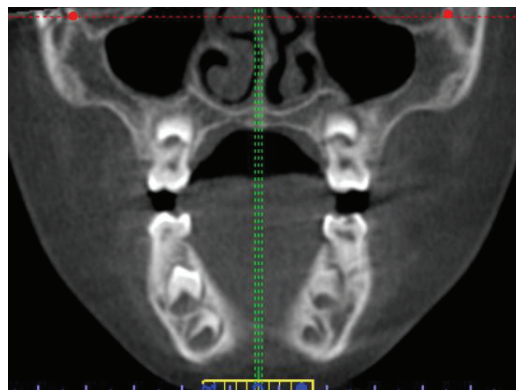


Рис. 3. Изображение КЛКТ во фронтальной плоскости визуализирует ориентацию объема исследования в соответствии с горизонтальной линией между скуловерхнечелюстными швами справа и слева

После контроля положения объема исследования были проведены следующие трансверзальные измерения (рис. 4, 5, 6):

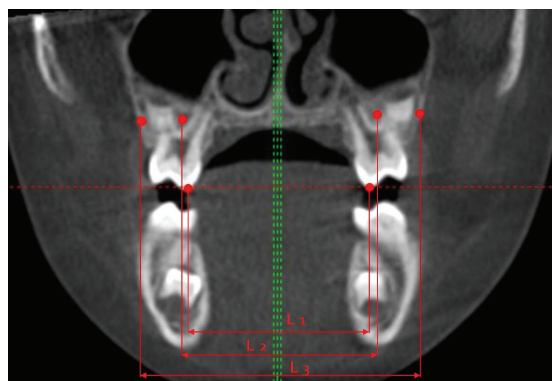


Рис. 4. На изображении КЛКТ во фронтальной плоскости визуализированы трансверзальные измерения верхней челюсти: L1 – ширина зубной дуги на уровне первых постоянных моляров между мезиально-небными буграми; L2 – ширина альвеолярной дуги на уровне центра резистентности (ЦР) первого постоянного моляра; L3 – ширина базальной дуги на уровне кортикальной пластинки на уровне ЦР первых постоянных моляров

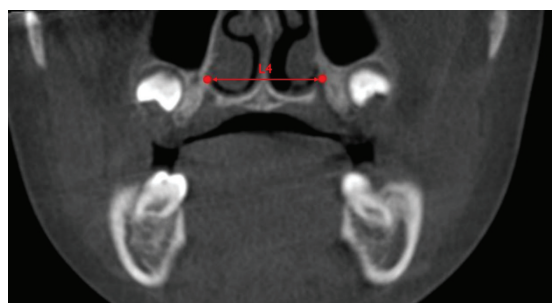


Рис. 5. На изображении КЛКТ во фронтальной плоскости визуализировано трансверзальное измерение верхней челюсти L4 – ширина полости носа на уровне больших небных каналов (canalis palatine major)

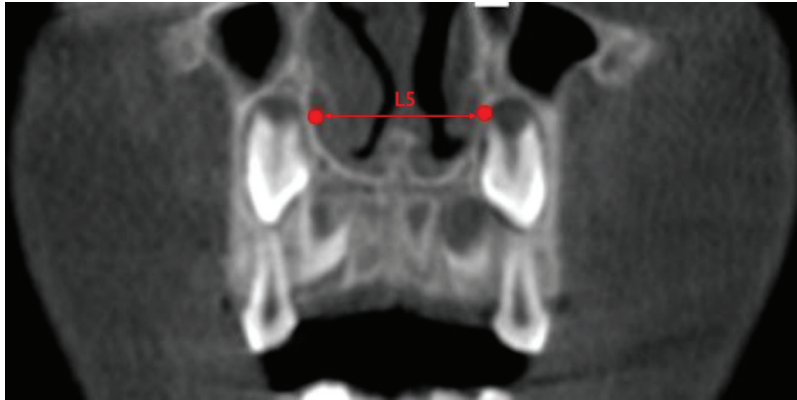


Рис. 6. На изображении КЛКТ во фронтальной плоскости визуализировано трансверсальное измерение верхней челюсти
L5 – ширина полости носа на уровне грушевидного отверстия в области развивающихся клыков

Результаты и обсуждение. Результаты измерений L_i , ($i=1\dots6$) и разница измеряемых величин до и после лечения, $X^{(i)}$, ($i=1\dots6$) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели измеряемых величин до и после лечения

# Patient	Gender	Age	PC (Palatal cusp) – L_1 , (mm)			CRU6 (Center resistans upper 6) - L_2 , (mm)			AU6 (Apex upper 6) – L_6 , (mm)		
			Before	After	$X^{(1)}$	Before	After	$X^{(2)}$	Before	After	$X^{(3)}$
1	ч.	7	39,34	42,00	2,66	42,6	46,21	3,61	43,2	45	1,80
2	ч.	8	36,80	40,20	3,40	37	40,2	3,20	36,21	39,8	3,59
3	ч.	8	36,93	38,73	1,80	39,04	41,4	2,36	36,01	38,4	2,39
4	Ж.	8	40,03	42,90	2,87	41,6	42,9	1,30	40,4	41,1	0,70
5	Ж.	10	37,80	41,71	3,91	41,7	43,81	2,11	40,5	43,2	2,70
6	Ж.	8	34,80	39,30	4,50	38,4	41,71	3,31	38,7	40,8	2,10
7	ч.	7	39,33	40,80	1,47	40,8	42,6	1,80	39,6	41,7	2,10
8	Ж.	11	40,61	40,81	0,20	43,8	44,1	0,30	45	45,6	0,60
9	Ж.	9	45,92	45,35	-0,57	45,6	48,03	2,43	46,24	48,03	1,79
10	ч.	10	45,62	45,66	0,04	43,52	43,28	-0,24	42,6	42,62	0,02
11	ч.	9	38,40	42,05	3,65	40,2	40,2	0,00	39,6	40,5	0,90
12	ч.	8	39,00	39,00	0,00	40,83	42	1,17	41,4	42,3	0,90
13	Ж.	8	39,56	41,10	1,54	40,25	42,3	2,05	40,22	42,3	2,08
14	Ж.	11	41,70	45,60	3,90	45,06	44,1	-0,96	44,7	44,7	0,00
15	ч.	9	38,04	41,10	3,06	41,3	45,31	4,01	41,9	44,1	2,20
16	ч.	8	35,40	39,20	3,80	35,6	39,2	3,60	34,81	38,8	3,99
17	ж.	9	35,43	37,63	2,20	37,54	40,3	2,76	34,51	37,3	2,79
18	ж.	8	38,73	40,70	1,97	40,3	41,7	1,40	39,1	39,9	0,80
19	ж.	9	36,40	40,81	4,41	40,3	42,91	2,61	39,1	42,3	3,20
20	ж.	8	33,30	38,30	5,00	36,9	40,71	3,81	37,2	39,8	2,60
21	ч.	10	38,03	39,70	1,67	39,5	41,5	2,00	38,3	40,6	2,30
22	ч.	9	39,21	39,61	0,40	42,4	42,9	0,50	43,6	44,4	0,80
23	ч.	12	44,42	44,45	0,03	44,1	47,13	3,03	44,74	47,13	2,39
24	ж.	11	44,32	44,66	0,34	42,22	42,28	0,06	41,3	41,62	0,32
25	ж.	7	37,00	40,95	3,95	38,8	39,1	0,30	38,2	39,4	1,20
26	ч.	8	37,50	37,80	0,30	39,33	40,8	1,47	39,9	41,1	1,20
27	ж.	8	38,26	40,20	1,94	38,95	41,4	2,45	38,92	41,4	2,48
28	ж.	9	40,30	44,60	4,30	43,66	43,1	-0,56	43,3	43,7	0,40

29	ყ.	8	37,74	40,70	2,96	41	44,91	3,91	41,6	43,7	2,10
30	ყ.	9	35,10	38,80	3,70	35,3	38,8	3,50	34,51	38,4	3,89
31	ყ.	9	35,33	37,23	1,90	37,44	39,9	2,46	34,41	36,9	2,49
32	ჯ.	10	38,33	41,60	3,27	39,9	41,6	1,70	37,7	39,8	2,10
33	ჯ.	9	36,20	40,31	4,11	40,1	42,41	2,31	38,9	41,8	2,90
34	ჯ.	8	33,10	37,80	4,70	36,7	40,21	3,51	37	39,3	2,30
35	ყ.	9	37,73	39,50	1,77	39,2	41,3	2,10	38	40,4	2,40
36	ყ.	11	38,91	39,41	0,50	42,1	42,7	0,60	43,3	44,2	0,90
37	ჯ.	12	44,32	43,85	-0,47	44	46,53	2,53	44,64	46,53	1,89
$\bar{x}^{(3)}$			38,62	40,92	2,30	40,46	42,42	1,96	39,98	41,85	1,87
\tilde{d}			0,749	0,788	0,877	0,808	0,778	0,826	0,827	0,815	0,828
ε			1,02	0,76	0,54	0,84	0,72	0,44	1,05	0,87	0,34

# Patient	WNatCP (Width of nose on canalis palatini) - L ₄ (mm)			WNatC (Width of nose on canines) - L ₅ (mm)			CBU (Cortical bone of upper 6) - L ₃ (mm)		
	Before	After	X ⁽⁴⁾	Before	After	X ⁽⁵⁾	Before	After	X ⁽⁶⁾
1	27,6	28,51	0,91	23,11	24	0,89	55,5	57	1,50
2	21,2	22,6	1,40	23,8	24	0,20	50,8	54,2	3,40
3	24,3	27	2,70	20,7	22,22	1,52	53,7	56,7	3,00
4	28,2	28,8	0,60	20,2	23,4	3,20	57,4	58,2	0,80
5	24,6	25,8	1,20	21	22,8	1,80	54,6	57,3	2,70
6	23,1	25,2	2,10	19,5	21,6	2,10	51,6	53,7	2,10
7	23,13	25,8	2,67	21,01	23,1	2,09	54	56,7	2,70
8	28,21	28,5	0,29	23,8	24	0,20	55,2	57,6	2,40
9	26,4	27,6	1,20	23,4	23,49	0,09	60	61	1,00
10	27	26,43	-0,57	24,6	25,2	0,60	58,5	58,8	0,30
11	22,2	23,71	1,51	19,2	21,3	2,10	52,2	54,6	2,40
12	26,1	26,7	0,60	22,2	23,1	0,90	56,4	56,1	-0,30
13	24,3	27,01	2,71	20,4	21,9	1,50	54,6	55,7	1,10
14	24,9	23,7	-1,20	21,9	22,51	0,61	59,14	60	0,86
15	26,3	27,61	1,31	21,81	23,1	1,29	54,2	56,1	1,90
16	19,8	21,6	1,80	22,4	23	0,60	49,4	53,2	3,80
17	22,8	25,9	3,10	19,2	21,12	1,92	52,2	55,6	3,40
18	26,9	27,6	0,70	18,9	22,2	3,30	56,1	57	0,90
19	23,2	24,9	1,70	19,6	21,9	2,30	53,2	56,4	3,20
20	21,6	24,2	2,60	18	20,6	2,60	50,1	52,7	2,60
21	21,83	24,7	2,87	19,71	22	2,29	52,7	55,6	2,90
22	26,81	27,3	0,49	22,4	22,8	0,40	53,8	56,4	2,60
23	24,9	26,7	1,80	21,9	22,59	0,69	58,5	60,1	1,60
24	25,7	25,43	-0,27	23,3	24,2	0,90	57,2	57,8	0,60
25	20,8	22,61	1,81	17,8	20,2	2,40	50,8	53,5	2,70
26	24,6	25,5	0,90	20,7	21,9	1,20	54,9	54,9	0,00
27	23	26,11	3,11	19,1	21	1,90	53,3	54,8	1,50
28	23,5	22,7	-0,80	20,5	21,51	1,01	57,74	59	1,26
29	26	27,21	1,21	21,51	22,7	1,19	53,9	55,7	1,80
30	19,5	21,2	1,70	22,1	22,6	0,50	49,1	52,8	3,70
31	22,7	25,5	2,80	19,1	20,72	1,62	52,1	55,2	3,10

32	26,5	27,5	1,00	18,5	22,1	3,60	55,7	56,9	1,20
33	23	24,4	1,40	19,4	21,4	2,00	53	55,9	2,90
34	21,4	23,7	2,30	17,8	20,1	2,30	49,9	52,2	2,30
35	21,53	24,5	2,97	19,41	21,8	2,39	52,4	55,4	3,00
36	26,51	27,1	0,59	22,1	22,6	0,50	53,5	56,2	2,70
37	24,8	26,1	1,30	21,8	21,99	0,19	58,4	59,5	1,10
$\bar{x}^{(i)}$	24,19	25,61	1,42	21,13	22,34	1,21	54,21	56,23	2,02
\tilde{d}	0,857	0,819	0,796	0,857	0,804	0,858	0,814	0,779	0,873
ε	0,76	0,63	0,36	0,59	0,37	0,3	0,92	0,69	0,35

Результаты измерений L_p , ($i=1...6$) разница измеряемых величин до и после лечения $X^{(i)}$, ($i=1...6$) были статистически обработаны для определения их средних величин [15] и доверительного интервала, в котором находились результаты вычисления. Для проведения статистического анализа результатов обследования пациентов необходима проверка полученных данных на нормальность распределения. Проверку нормальности распределения проводили по абсолютному среднему отклонению $S_c^{(i)}$, которое определяется по формуле:

$$\tilde{d}^{(i)} = \frac{\sum_{k=1}^n |x_k^{(i)} - \bar{x}^{(i)}|}{nS^{*(i)}}, \quad (1)$$

где $x_k^{(i)}$ - отсчёт данных обследования i -го параметра у k -го пациента, $n=37$ - размер выборки (количество пациентов), $\bar{x}^{(i)}$ - среднее данных выборки для i -го параметра, $S^{*(i)}$ - смещённая дисперсия выборки данных обследования i -го параметра. Среднее данных выборки i -го параметра определяли по формуле:

$$\bar{x}^{(i)} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n x_k^{(i)}, \quad (2)$$

а смещённую дисперсию выборки данных обследования i -го параметра по формуле:

$$S^{*(i)} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (x_k^{(i)} - \bar{x}^{(i)})^2} \quad (3)$$

Результаты измерений в выборке можно считать распределёнными нормально, когда выполняется неравенство:

$$d_{1-q_1/2} < \tilde{d} \leq d_{q_1/2}, \quad (4)$$

где квантили распределения в таблице 1 $d_{1-q_1/2}=0,7167$ и $d_{q_1/2} = 0,8769$ для $n=37$, и уровень значимости $q_1=1\%$.

Из величин представленных в таблице 1 можно видеть, что неравенство (4) справедливо для выборок данных всех параметров $X^{(i)}$ ($i = 1...6$) и распределение измеряемых параметров можно считать близким к нормальному.

Доверительный интервал ε для средней величины параметров измерения определяли следующим образом:

$$\varepsilon = ts, \quad (5)$$

где t - коэффициент Стьюдента, s - среднее квадратичное отклонение результатов измерения. Коэффициент Стьюдента определяли по таблицам в зависимости от количества данных $n = 37$ и доверительного уровня p . При вычислении доверительного интервала был принят уровень $p=0,95$.

Среднеквадратичное отклонение s , которое входит в (5) оценивали как стандартное отклонение случайной величины от выборочного среднего по формуле:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}}$$

Результаты вычислений представлены диаграммой средних $\bar{x}^{(i)}$ величин параметров $X^{(i)}$ и доверительные интервалы $\pm \varepsilon$ на рис. 7.

$\bar{x}^{(i)} \pm \varepsilon$, мм

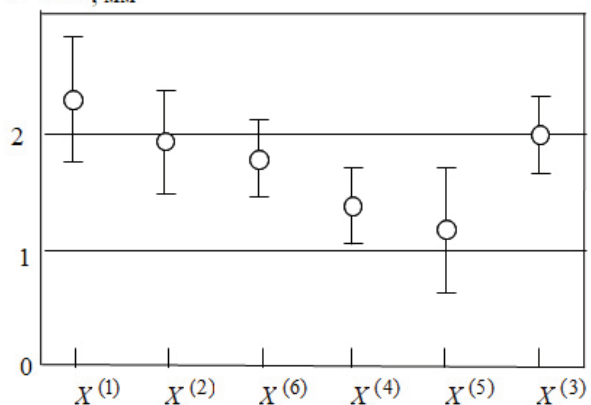


Рис. 7. Показатели средних $\bar{x}^{(i)}$ величин параметров $X^{(i)}$

На рис. 7 представлена диаграмма средних $\bar{x}^{(i)}$ величин параметров $X^{(i)}$ и доверительные интервалы $\pm \varepsilon$, в котором они находятся, где $X^{(1)}$ - между мезиально-нёбными буграми первого постоянного моляра; $X^{(2)}$ - на уровне центра резистентности (ЦР) первого постоянного моляра; $X^{(3)}$ - на уровне кортикальной пластинки на уровне ЦР первых постоянных моляров; $X^{(4)}$ - на уровне больших небных каналов; $X^{(5)}$ - на уровне грушевидного отверстия; $X^{(6)}$ - на уровне верхушек нёбных корней первых постоянных моляров.

Наибольшее увеличение трансверсальных размеров верхней челюсти наблюдалось на уровне зубной дуги и грушевидного отверстия, в среднем на 7,1% и 6,03% со-

ответственно. Наименьшее увеличение трансверсальных размеров верхней челюсти после расширения - на уровне вестибулярной кортикальной пластинки первых постоянных моляров и на уровне центра резистентности первых постоянных моляров, в среднем 3,6% и 3,7% соответственно.

Выводы. Данные КЛКТ среднего объема FOV позволяют достоверно измерить трансверсальные размеры зубной, альвеолярной и базальной дуги верхней челюсти, а также оценить динамику изменений трансверсальных размеров верхней челюсти на разных уровнях и ответить на вопрос: было ли достигнуто зубо-альвеолярное расширение или скелетное расширение за счет увеличения трансверсальных размеров на уровне базальной дуги после быстрого расширения верхней челюсти.

Эффект расширения верхней челюсти на уровне костно-го дна полости носа требует дальнейших исследований в контексте влияния на характеристики воздушного потока на уровне полости носа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pranidhi Baddam, Claudine Thereza-Bussolaro, CarlosFlores-Mir, Daniel Graf. Nasal cavity structural anomalies in children and adolescents at high risk of sleep-disordered breathing: An exploratory cone-beam computed tomography study American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 29 July 2021.
2. Иванова О.П., Вологина М.В. Антропометрические методы диагностики зубочелюстных аномалий. Геометрически-графическая репродукция зубных дуг Современные проблемы науки и образования 2018(4).
3. Alyessary AS, et al. Effects of non-surgical rapid maxillary expansion on nasal structures and breathing: A systematic review. International Orthodontics (2019) 12-19.
4. PaolaPirelli ValeriaFiaschetti Cone beam CT evaluation of skeletal and nasomaxillary complex volume changes after rapid maxillary expansion in OSA children Sleep Medicine Volume 86 October 2021, P. 81-89.
5. Charles Di Cosimo, Ahmed A. Alsulaiman, Charmi Shah, Melih Motro. Analysis of nasal airway symmetry and upper airway changes after rapid maxillary expansion American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics Available online 7 August 2021.
6. Michele Vito Digregorio, Rosamaria Fastuca. Buccal bone plate thickness after rapid maxillary expansion in mixed and permanent dentitions American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics Volume 155, Issue 2, February 2019, Pages 198-206
7. Andrea Abateab, Davide Cavagnettoa, Andrea Famaab, Marco Mataressec, Danilo Lucarelli. Short term effects of rapid maxillary expansion on breathing function assessed with spirometry: A case-control study The Saudi Dental Journal Available online 11 September 2020 .
8. Mamta Juneja, Poojita Garg, Ravinder Kaur. A review on cephalometric landmark detection techniques Biomedical Signal Processing and Control Volume 66, April 2021.
9. Aditya Tadinada, Sydney Schneider, Sumit Yadav. Role of cone beam computed tomography in contemporary orthodontics Seminars in Orthodontics Volume 24, Issue 4, December 2018, Pages 407-415.
10. Sarah Abu Arqub, Shivam Mehta Marissa, G.Iverson, SumitYadav Madhur Upadhyay, Mohammed Almuzian. Does Mini Screw Assisted Rapid Palatal Expansion (MARPE) have an influence on airway and breathing in middle-aged children and adolescents? A systematic review International Orthodontics. Volume 19, Issue 1, March 2021, Pages 37-50.
11. Mosleh, M. I., Kaddah, M. A., Abd ElSayed, F. A., ElSayed, H. S. . Comparison of transverse changes during maxillary expansion with 4-point bone-borne and tooth-borne maxillary expanders. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 148(4), 599–607. (2015).
12. Chang, Y., Koenig, L. J., Pruszynski, J. E., Bradley, T. G., Bosio, J. A., Liu, D. (2013). Dimensional changes of upper airway after rapid maxillary expansion: A prospective cone-beam computed tomography study. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 143(4), 462–470.

SUMMARY

COMPARATIVE TRANSVERSAL EVALUATION OF UPPER JAW FOLLOWING RAPID MAXILLARY EXPANSION IN THE MIXED DENTITION PERIOD. CBCT ANALYSIS

^{1,2}Dakhno L., ³Vyshemyrska T., ³Flis P., ³Burlakov P.

¹National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv; ²Central laboratory diagnosis of the head, Kyiv; ³Bogomolets National Medical University, Department of Orthodontics and prosthetic dentistry, Kyiv, Ukraine

The aim of this study was to assess the dynamics of changes of the transversal dimensions of upper jaw at different levels following rapid maxillary expansion in child cases during the mixed dentition period according to the medium field of view (FOV) of Cone-Beam Computed Tomography (CBCT).

Thirty-seven children aged 7 to 12 were included in this study. The median age was 8.9 years. All patients underwent rapid palatal expansion with the appliance for rapid maxillary expansion (RME) according to orthodontic indications. For each case, cone beam computed tomography (CBCT) data was obtained and evaluated before orthodontic treatment and three to six months after completion of maxillary expansion. Determination of anatomical landmarks and linear transversal measurements of the upper jaw at different levels were carried out using the i-CAT Vision software.

The transversal dimensions of the upper jaw were measured, the linear dimensions of the width of the dental, alveolar and basal arch were estimated at the molar level, and at the level of the floor of the nasal cavity exactly between the large palatine canals and at the level of pyriform aperture on the CBCT images obtained before treatment and after rapid maxillary expansion. The greatest maxilla transversal expansion was observed on the level of dental arch and pyriform aperture, on average in 7.1% and 6.03% respectively. The smallest increase in the transversal dimensions of the upper jaw after RME was observed on the level of vestibular cortical plate of the first permanent molars as well as on the level of the centre of molar resistance (on average 3.7%).

CBCT data makes it possible to reliably assess the dynamics of changes in the transversal dimensions of the upper jaw at different levels during the mixed dentition following RME, as well as to assess the expansion of the upper jaw at the level of the floor of the nasal cavity. This, in turn, can affect the characteristics of the airflow at the nasal level.

Keywords: CBCT, rapid maxilla expansion, RME, mixed dentition, transversal upper jaw dimensions, nasal cavity, airflow. .

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ТРАНСВЕРЗАЛЬНЫХ РАЗМЕРОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОСЛЕ БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ В ПЕРИОД СМЕННОГО ПРИКУСА. АНАЛИЗ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

^{1,2}Дахно Л.А., ³Вышемирская Т.А., ³Флис П.С.,
³Бурлаков П.А.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев; ²Central laboratory diagnosis of the head, Киев; ³Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Цель исследования - оценить по данным среднего объема конусно-лучевой компьютерной томографии динамику изменения трансверзальных размеров верхней челюсти на разных уровнях после быстрого её расширения у детей в период сменного прикуса.

В исследование включены тридцать семь детей в возрасте 7 - 12 лет. Медианное значение возраста пациентов – 8,9 лет. По ортодонтическим показаниям все дети получили лечение, направленное на костное расширение верхней челюсти с использованием аппарата для быстрого расширения верхней челюсти (RME). Для каждого случая получены данные конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) до начала лечения и спустя 3-6 месяцев после завершения расширения верхней челюсти. Определение анатомических ориентиров и линейные трансверзальные измерения верхней челюсти на разных уровнях проводились с использованием программного обеспечения i-CAT Vision.

На КЛКТ изображениях, полученных до лечения и после быстрого расширения верхней челюсти, проведены измерения трансверзальных размеров верхней челюсти, оценены линейные размеры ширины зубной, альвеолярной и базальной дуги на уровне моляров, а на уровне костного дна полости носа - между большими небными каналами и на уровне грушевидного отверстия. Наибольшее увеличение трансверзальных размеров верхней челюсти наблюдалось на уровне зубной дуги и грушевидного отверстия, в среднем, на 7,1% и 6,03%, соответственно, наименьшее увеличение трансверзальных размеров верхней челюсти после RME - на уровне вестибулярной кортикальной пластинки первых постоянных моляров и на уровне центра резистентности моляров (в среднем, 3,7%).

Данные КЛКТ позволяют достоверно оценить динамику изменений трансверзальных размеров верхней челюсти на разных уровнях в период сменного прикуса после RME и расширение верхней челюсти на уровне костного дна полости носа, что, в свою очередь, может влиять на характеристики воздушного потока на уровне полости носа.

რეზიუმე

ზედა ყბის განივი ზომების დინამიკის შეფასება შერეული თანკბილვის პერიოდში სწრაფი გაფართოების შემდეგ. კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფიის ანალიზი

^{1,2}ლ.დახნო, ³ტ.ვ.შემირსკაია, ³პ.ფლისი, ³პ.ბურლაკოვი

¹პ.შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი; ²Central laboratory diagnosis of the head, კიევი; ³ა.ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფიის საშუალო მოცულობის მონაცემების მიხედვით ზედა ყბის სხვადასხვა დონეზე განივი ზომების ცვლილებების დინამიკის შეფასება ბავშვებში მისი სწრაფი გაფართოების შემდეგ შერეული თანკბილვის პერიოდში.

კვლევაში მონაწილეობდა 7-დან 12 წლამდე 37 ბავშვი. ბავშვების საშუალო ასაკი - 8,9 წელი. ორთოდონტიული ჩვენების თანახმად ყველა ბავშვს ჩატარდა მკურნალობა, რომელიც მიზნად ისახავდა ზედა ყბის ძვლოვან გაფართოებას (RME) ყბის სწრაფი გაფართოების აპარატის გამოყენებით. კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფიის (კსკტ) მონაცემები მიღებული იყო თითოეული შემთხვევისთვის მკურნალობის დაწყებამდე და მაქსიმალური გაფართოების დასრულებიდან 3-დან 6 თვეში. ანატომიური ორიენტირების განსაზღვრა და ზედა ყბის ხაზოვანი განივი გაზომვები სხვადასხვა დონეზე განხორციელდა i-CAT Vision პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით. მკურნალობის დაწყებამდე და ზედა ყბის სწრაფი გაფართოების შემდეგ მიღებულ კსკტ-ის სურათებზე მოცემულია ზედა ყბის განივი ზომები, შეფასებულია სტომატოლოგიური, ალვეოლური და ბაზალური რკალის სიგანის ხაზოვანი ზომები მოლარის დონეზე და ცხვირის ღრუს ძვლოვან ფსკერზე - სასის დიდ არხებს შორის და მსხლის ფორმის ღრუს დონეზე.

ზედა ყბის განივი ზომების ყველაზე დიდი ზრდა დაფიქსირდა სტომატოლოგიური რკალისა და მსხლის ფორმის ღრუს დონეზე, საშუალოდ, 7,1% და 6,03%, შესაბამისად. ზედა ყბის განივი ზომების ყველაზე მცირე ზრდა RME-ის შემდეგ ხდება პირველი მუდმივი მოლარების ვესტიბულარული ქერქული ფირფიტისა და მოლარების წინააღმდეგობის ცენტრის დონეებზე (საშუალოდ, 3,7%). კსკტ-ის მონაცემები საშუალებას იძლევა სარწმუნოდ შეფასებულ იქნას ზედა ყბის ტრანსვერსალური ზომების ცვლილების დინამიკა სხვადასხვა დონეზე ცვლადი თანკბილვის დროს ზედა ყბის სწრაფი გაფართოების შემდეგ და ცხვირის ღრუს ფსკერის დონეზე რაც, თავის მხრივ, გავლენას მოახდენს პაერის ნაკადის მახასიათებლებზე.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF DISTAL OCCLUSION IN CHILDREN WITH NASAL BREATHING DISORDERS

Ardykutse V.

Shupyk National Healthcare. University of Ukraine

An important factor accompanying sagittal occlusion anomalies is a violation of facial aesthetics, the correction of which is possible only with careful diagnosis and comprehensive treatment [1-4].

It is known that the facial, masticatory muscles and tongue play an important role in the development of the facial skeleton and the establishment of occlusal relationships [3]. Violation of the muscular balance of the maxillofacial area during mouth breathing is reflected in the formation of the facial skeleton, the development and tone of the muscles of the neck, posture in general [5-8].

When nasal breathing is disturbed, negative pressure is created in the nasal cavity, which leads to narrowing of the upper jaw, increase in the height of the palatine arch, which leads to curvature of the nasal septum and reduction of its cavity [9-13].

As a result, the child has a characteristic appearance of «adenoid face» (habitus adenoideus): apathetic expression and pale face, half-open mouth, smoothing of the nasolabial folds, small exophthalmos, sagging of the lower jaw, crowding of incisors of the upper and lower jaws protruding. lack of space in the dentition.

Conducting a cephalometric analysis of the facial skeleton, it was found that in patients with airway obstruction and difficulty in nasal breathing increased mandibular angle and formed vertical incisor dysocclusia. There was also rotation of the branches of the mandible in the distal direction [14-18].

In addition to general disorders, impaired nasal breathing also leads to local changes in the dental system. Lack of proper closing of the lips consolidates the habit of mouth breathing, closes the «vicious circle» of the pathogenesis of dental anomaly [19-21]. Thus, we see the need to study the dynamics of anthropometric indicators of facial photometry in patients with distal occlusion and nasal breathing disorders, depending on the method of orthodontic treatment.

The aim of the study – an assessment of anthropometric indicators of photometry before and after treatment of 6-9 years patients with distal occlusion and nasal breathing disorders.

Material and methods. Research work was carried on the basis «Australian Orthodontic Center», Kyiv (Ukraine) during 2017-2021.

Examined and admitted 93 children with distal occlusion and nasal breathing disorders, aged 6 to 9 years (average age 7,5years). All 93 patients were divided into 2 main groups, depending on the degree of narrowing of the jaws and the treatment methods used. The first main group included patients with the 1st degree of narrowing of treatment which was carried out with the help of myofunctional appliances, and the second group included children with the 2nd degree who were treated with the help of mechanically operating appliances. Each of the two main groups, in turn, was divided into 1 and 2 subgroups. Patients of 1 subgroups were treated according to the proposed method, and 2 - treatment was performed using mechanically or myofunctional equipment, but did not include a respiratory program. The first main group

included 49 people. 44 children were assigned to group II.

At the first visit, patients were examined according to the algorithm. In group I subgroup 1, which included 26 children, they used a treatment program using Myobrace myofunctional appliances (K1, K2, K3), myogymnastics according to the MRC protocol and a breathing program. Myofunctional appliances were prescribed to patients as follows: for 4-5 months device K1, then for 6-8 months prescribed the use of device K2, then prescribed for 6-8 months device K3. The use of each subsequent appliance was initially prescribed for 15-30 minutes only during the day for the first 2 weeks, then prescribed the appliance for 2 hours during the day and at night, then prescribed a set of myogymnastic exercises in combination with a breathing program.

Myofunctional appliance K1, K2, K3 without myogymnastics and respiratory program were used for treatment of 23 patients of group I of subgroup 2. In the treatment of 25 people of group II of subgroup 1, mechanically operating appliance with a screw on the upper jaw were used, as well as myogymnastics according to the MRC protocol and a respiratory program were prescribed. The screw was unscrewed 1-2 times a week. The appliance was prescribed for a period of 12-18 months.

Patients of group II subgroup 2 (19 people) for the treatment of distal occlusion were also used mechanically operating appliance on the upper jaw with a screw. Myogymnastics and respiratory program in patients of this subgroup were not used.

In order to clarify the form of orthodontic pathology and evaluate the effectiveness of treatment, we conducted photometric studies of all patients admitted for treatment before and after orthodontic treatment. The proportions of the face (ratio of the middle and lower thirds of the face), the harmony of the face according to Maryfield were assessed from the photographs of the face in profile: the magnitude of the angle formed by the Frankfurt horizontal and the line connecting the protruding points of the lower lip and chin were measured. Normally, it is equal to $75^\circ \pm 5^\circ$. The position of the lips relative to the Ricketts plane, which passes through the soft tissues of the chin and the tip of the nose, was also determined. Provided that the face is proportional, the lower lip lies 2 mm (± 2 mm) in front of the line, and the upper is slightly behind it.

The 2007 Microsoft Office package, in particular Excel 2007, was used for the statistical analysis of the obtained results. Evaluation of the statistical significance of the obtained data was performed using Student's t-test. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. Among all the studied patients before orthodontic treatment, we did not find a violation of facial proportions in all children, mostly disproportions related to the lower third of the face. Elongation of the lower third of the face were observed in 64.1% and shortening in 35.9% of people (Fig. 1).

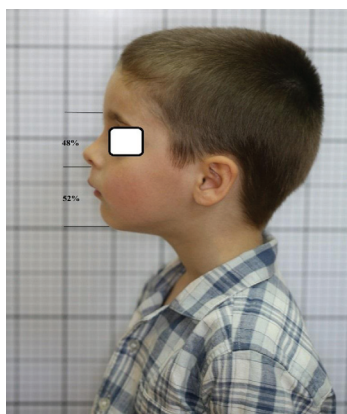


Fig. 1. Extraoral photometry. Patient P., assessment of the proportionality of the face before treatment

In the process of photometry calculations, it was found that among 93 patients before treatment, a decrease in the angle of Merfield was diagnosed in 93.5% (Fig. 2).

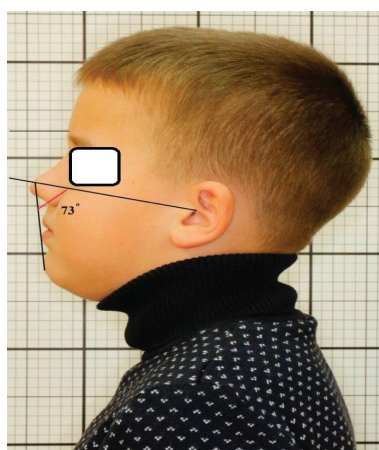


Fig. 2. Extraoral photometry. Patient K., assessment of the Maryfield angle before treatment

Regarding the assessment of facial harmony according to Ricketts, the following was noted: the upper lip in front of the line was in 53.3% of patients, both lips on the line - in 30.4% of people and both lips behind the line - in 16.3% of children (Fig. 3).

Evaluation of the effectiveness of treatment was performed a year after the start of orthodontic correction. The Table shows the results of treatment in the examined children, taking into account the differences between groups. Among patients of group I of subgroup 1 (26 children treated with myofunctional equipment, myogymnastics and respiratory program) a year later, facial proportions were diagnosed in 88.5% (Fig. 4).

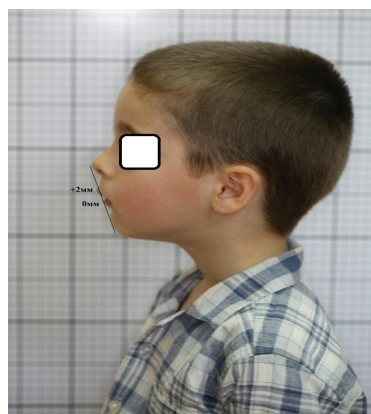


Fig. 3. Extraoral photometry. Patient P., assessment of the harmony of facial soft tissues according to Ricketts before treatment

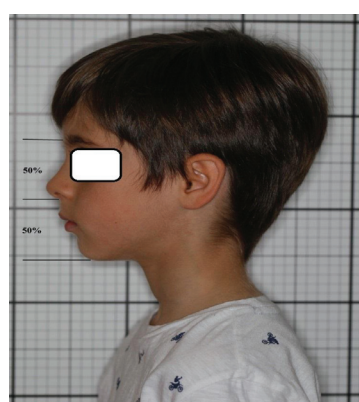


Fig. 4. Extraoral photometry. Patient P., assessment of facial proportions one year after the start of treatment

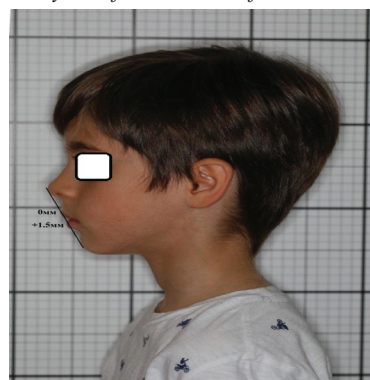


Fig. 5. Extraoral photometry. Patient P., assessment of the harmony of facial soft tissues according to Ricketts after treatment

Table. Evaluation of anthropometric indicators of photometry in the studied patients after a year of orthodontic treatment

Indicator	Group							
	Main group I ₁ (n=26)		Comparison group I ₂ (n=23)		Main group II ₁ (n=25)		Comparison group II ₂ (n=19)	
	აბც.	%	აბც.	%	აბც.	%	აბც.	%
Proportionality	23	88,5*	18	78,3	19	79,2*	12	63,2
Meryfield	20	76,9*	16	69,6	17	70,8*	11	57,9
Harmony to Ricketts plane	21	80,8*	16	69,6	18	75,0*	11	57,9

note: * – $p \leq 0.05$ when compared with the comparison group

Normalization of the Meryfield angle was observed in 76.9% of patients. Normalization of soft tissues relative to the Ricketts plane was observed in 80.8% of children in this subgroup (Fig. 5).

Among patients of group I of subgroup 2 (23 people treated with myofunctional equipment without myogymnastics and respiratory program), facial proportions were noted in 78.3% of patients.

Normalization of the Merfield angle was noted in 69.6% of children (Fig. 6). Normalization of soft tissues relative to the Ricketts plane was noted in 69.6% of people in this subgroup.

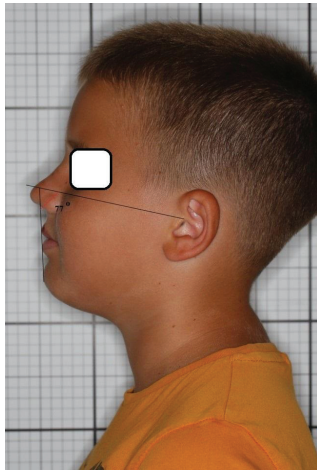


Fig. 6. Extraoral photometry. Patient K., assessment of the Meryfield angle one year after the start of treatment

For children who were in group II subgroup 1 (25 people who were treated with mechanically operated appliance using myogymnastics and respiratory program) for the same period of time the proportion of the face was diagnosed in 79.2%.

Normalization of the Merfield angle was observed in 70.7% of patients. Normalization of soft tissues relative to the Ricketts plane was observed in 75.0% of children.

Examining the anthropometric parameters of photometry of patients of group II subgroup 2 a year after the start of treatment (19 children treated with mechanically operated equipment without myogymnastics and respiratory program) normalization of facial proportions was noted in 63.2%.

Normalization of the Merfield angle was observed in 57.9% of patients. Normalization of soft tissues relative to the Ricketts plane was also observed in 57.9% of patients in this subgroup ($p \leq 0.05$).

Prospects for further research. It is planned to study the dynamics of anthropometric indicators in patients of other age groups and other pathologies of occlusion, as well as to study the correlation of these indicators with indicators of functional activity of the muscles of the maxillofacial area. Conclusions will be made based on the results of the study.

Conclusions.

1. The clinical effectiveness of orthodontic correction is determined by the duration of treatment and normalization of anthropometric parameters of photometry:

- among patients treated with the proposed method, the normalization of facial proportions after a year was noted in group I subgroup 1 in 88.5%, and in group II subgroup 1 in 79.2% of people;
- patients treated with the standard method had slightly worse results: in group I subgroup 2 proportionality was normalized in 78.3% of patients, and in group II subgroup 2 - in 63.2% ($p \leq 0.05$).

2. Normalization of the Meryfield angle in persons treated with the proposed method for the year of orthodontic correc-

tion was in group I subgroup 1 in 76.9%, in group II subgroup 1 in 70.8% of persons; among children treated according to the standard scheme in group I subgroup 2, this indicator was normalized in 69.6% of patients, and in group II subgroup 2 - in 57.9% ($p \leq 0.05$).

3. Normalization of facial soft tissue harmony according to the Ricketts index after 12 months occurred to a greater extent in subgroups of patients treated with the proposed method: in group I subgroup 1 in 80.8%, in group II subgroup 1 in 75.0% of children; in group I subgroup 2 normalization of this indicator was noted in 69.6%, and in group II subgroup 2 - in 57.9% of patients ($p \leq 0.05$).

Thus, there are significant differences in the timing of orthodontic treatment between patients who used the proposed and standard methods with a significant advantage of myogymnastics and respiratory program, especially in patients who used myofunctional appliance.

REFERENCES

1. Hinz R. Einfach zeitsparend klinisch anzuwenden, zugleich hocheffizient und patienten gleich. // Die Zahnarzt Wochenschrift. 2012;1:1-3.
2. Lykhota KM, Petrychenko OV, Ardykuce VP, and coauthors. Treatment of malocclusions in the temporal period of bite, children with speech disorders by means of myogymnastics and face taping. // Balneo Research Journal. 2019;10(3):218-224.
3. Cheng CF, Peng CL. Dentofacial morphology and tongue function during swallowing. // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 2012;122(5):491-499.
4. Graber LW. Orthodontics: Current Principles and Techniques. 6th Edition. 2016:928.
5. John Mew. Cause and Cure of Malocclusion. Braylsham Castle, Broad Oak, Heathfield. United Kingdom. 2013:354.
6. John Flutter. Myofunctional influences on facial Growth and the dentition. 2017.
7. Schwarz AM. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. // Intern J Orthodont. 1932;(18): 331p.
8. Lykhota KM, Lykhota AM, Petrychenko OV. Comparison of economic efficiency of orthodontic appliance for treatment of sagittal bite anomalies. // Georgian Medical News. 2019;10(295):48-51.
9. Noar Dzhozef. Practical orthodontics. Guidelines for correction of occlusion: HalDent. 2015:104.
10. Da Silva PL, Barbosa TS, Amato JN et al. Gingivitis, psychological factors and quality of life in children. // Oral Health Prev Dent. 2015;(3): 227– 235.
11. Sabrina Maniewicz Wins. Predictive factors of sagittal stability after treatment of Class II malocclusions. // The Angle Orthodontist. 2016;86 (6):1033-1041.
12. Peter E. Dawson. Changing Vertical Dimension: a Solution or Problem? The Dawson Academy. 2014:123.
13. Drake MT, Clarke BL, Oursler MJ, Khosla S. Cathepsin K Inhibitors for Osteoporosis: Biology, Potential Clinical Utility, and Lessons Learned. // Endocr Rev. 2017;38(4):325-350.
14. Flis P, Grigorenko A, Doroshenko N, Filonenko V, Tormakhov N. Mechanics and mathematical modeling of class treatment with orthodontic appliances with a movable ramp EUREKA. // Health Sciences. 2016;3 (83):3-11.
15. Kuroedova VD, Dmytrenko MI, Makarova OM, et al. Clear orthodontics. 2016:88.
16. Saeed N, Farinaz S. Chair time saving method for treatment of an impacted maxillary central incisor with 15-month follow-up Logo of dentalres. // Dent Res J (Isfahan). 2018 Mar-Apr; 15(2): 150–154.

17. Smaglyuk LV, Smaglyuk VI. State of functions of the dental-maxillofacial system in patients with distal occlusion of the dentition. // *Visnyk stomatologii*. 2012;3:96-101.
18. Kalman L. Occlusal appliances: a new material. // *Dent Today*. 2017;26:72-73.
19. Ferrario VF, Sforza C, Colombo A, et al. An electromyographic investigation of masticatory muscles symmetry in nor-

mo-occlusion subjects. // *J Oral Rehabil*. 2017; 27(1):33-40.
20. Dalessandri D, Parrini S, Rubiano R, Gallone D, Migliorati M. Impacted and transmigrant mandibular canines incidence, aetiology, and treatment: a systematic review. // *European Journal of Orthodontics*. 2017 Apr 1;39(2):161-169.
21. Schwarz AM. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. // *Intern J Orthodont*. 1932;(18): 331p.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF DISTAL OCCLUSION IN CHILDREN WITH NASAL BREATHING DISORDERS

Ardykutse V.

Shupyk National Healthcare. University of Ukraine

The purpose of the study was evaluation of the morpho-aesthetic component of the photoprotocol before and after treatment of 6-9 year old patients with distal occlusion and nasal breathing disorders.

93 patients aged from 6 to 9 years, with distal occlusion were examined; depending on the degree of narrowing of dental arches, they were divided into 2 main groups of applied treatment methods. Before and after orthodontic treatment, patients underwent photometry and analyzed the dynamics of changes in anthropometric parameters according to Merfield and Ricketts.

Anthropometric measurements of the face revealed a violation of facial harmony in all patients studied, a decrease in the angle of Maryfield was diagnosed in 93.5%, and when assessing

the harmony of soft tissues of the face by Ricketts in 53.3% found a significant deviation.

One year after the start of orthodontic correction normalization of the Merfield angle was observed in 76.9% of persons of group I, subgroup 1; 69.6% in group I, subgroup 2, 70.8% of children of group II, subgroup 1 and 57.9% of group II, subgroup 2. Normalization of soft tissue harmony according to Ricketts was in 80.8% of patients of group I, subgroup 1; 69.6% of children in group I, subgroup 2; 75.0% in group II subgroup 1 and in 57.9% of persons of group II of subgroup 2 ($p \leq 0.05$).

Keywords: distal occlusion, photometry, mixed dentition, anthropometric indicators, mouth breathing.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИСТАЛЬНОГО ПРИКУСА У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ

Ардыкуце В.П.

Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Целью исследования явилась оценка морфоэстетической составляющей фотопротокола до и после лечения у пациентов 6-9 лет с дистальной окклюзией и нарушением носового дыхания.

Обследовано 93 пациента в возрасте от 6 до 9 лет с дистальным прикусом, которые с учетом степени сужения зубных рядов разделены на 2 основные группы в зависимости от применяемых методов лечения. До и после ортодонтического лечения пациентам проводилась фотометрия с анализом динамики изменения антропометрических показателей по Меррифилду и Рикеттсу. Антропометрические измерения лица выявили нарушение его гармонии у всех обследованных пациентов, уменьшение угла Мэррифила диагностировано у 93,5%, а при оценке гармонии мягких тканей лица по Рикеттсу у 53,3% обнаружено существенное отклонение.

Спустя год после начала ортодонтической коррекции нормализация угла Меррифилда наблюдалась у 76,9% детей I группы 1 подгруппы, 69,6% I группы, 2 подгруппы; 70,8% детей II группы 1 подгруппы и 57,9% детей II группы 2 подгруппы. Нормализация гармонии мягких тканей по Рикеттсу отмечалась у 80,8% пациентов I группы 1 подгруппы, 69,6% детей в I группе 2 подгруппы, во II группе у 75,0% в 1 подгруппе и 57,9% детей во 2 подгруппе ($p \leq 0.05$).

Таким образом, выявлены существенные различия в сроках ортодонтического лечения между пациентами, которые использовали предложенные и стандартные методы со значительным преимуществом миогимнастики и дыхательной программы, особенно у пациентов, которые использовали миофункциональный аппарат.

რეზიუმე

დისტალური თანკბილვის მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება ცხვირით სუნთქვის დარღვევის მქონე ბავშვებში

ვ.არდიკუცე

უკრაინის პ.შუპიკის სახ. ეროვნული ჯანდაცვის უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფოტოპროტოკოლის მორფოესთეტიკური მდგენელის შეფასება დისტალური

ოკლუზიის და ცხვირით სუნთქვის დარღვევით პაციენტებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ.

გამოკვლეულია 6-9 წლის ასაკის 93 პაციენტი დისტალური თანკბილვით, რომელნიც, კბილთა მწკრივების შევიწროების გათვალისწინებით და მკურნალობის გამოყენებული მეთოდების მიხედვით, დაიყო ორ ძირითად ჯგუფად. ორთოდონტიულ მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პაციენტებს უტარდებოდა ფოტომეტრია ანთროპომეტრიული მაჩვენებლების ცვლილებების დინამიკის ანალიზით მერიფილდის და რიკეტის მიხედვით.

სახის ანთროპომეტრიული გაზომვებით ყველა პაციენტს გამოუვლინდა სახის ჰარმონიის დაღვევა, მერიფილდის კუთხის შემცირება 93,5%-ით, ხოლო სახის რბილი ქსოვილების ჰარმონიის შეფასებისას რიკეტის მიხედვით 53,3%-ში აღინიშნა არსებითი გადახრა.

ორთოდონტიული კორექციის დაწყებიდან 1 წლის შემდეგ მერიფილდის კუთხის ნორმალიზება აღი-

ნიშნა I ჯგუფის I ქვეჯგუფის ბავშვების 76,9%-ში, I ჯგუფის II ქვეჯგუფის ბავშვებში - 69,6%-ში, II ჯგუფის I ქვეჯგუფის ბავშვებში - 70,8%-ში, II ჯგუფის II ქვეჯგუფის ბავშვებში - 57,9%-ში. სახის რბილი ქსოვილების ჰარმონიის ნორმალიზება რიკეტის მიხედვით აღინიშნა I ჯგუფის I ქვეჯგუფის პაციენტებში 80,8%-ში, I ჯგუფის II ქვეჯგუფში - 69,6%-ში, II ჯგუფის I ქვეჯგუფში - 75,0%-ში, II ჯგუფის II ქვეჯგუფში - 57,9%-ში ($p \leq 0.05$).

ამრიგად, პაციენტებს შორის, რომლებიც იყენებდნენ შეთავაზებულ და სტანდარტულ მეთოდებს კუნთოვანი ვარჯიშის და სასუნთქი პროგრამის მნიშვნელოვანი უპირატესობით, ორთოდონტიული მკურნალობის ვადებში დადგენილია მნიშვნელოვანი განსხვავებები, განსაკუთრებით - პაციენტებში, რომელნიც იყენებდნენ მიოფუნქციურ აპარატს.

THE USE OF THE ARMENIAN VERSION OF COMQ-12 QUESTIONNAIRE FOR QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN TEENAGERS WITH OTITIS MEDIA

Mkrtchyan S., Chichoyan N., Mardiyan M., Sakanyan G. Dunamalyan R.

Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

Numerous researches have shown that the chronic otitis media, COM, leads to the hearing loss, ear- and headache, anxiety, and social dissatisfaction [6,10]. According to the evaluated assessments, the COM has an impact on different fields of patient's daily life: physical, functional, social, psychological, and family [15,20].

Health-related Quality of life (QL) investigations allow to evaluate the influence of the disease and its treatment approaches on the patient's QL. The QL will enable to assess all components contributing to the health: physical, psychological and social activity [1,18]. The notion "quality of life" lies in the base of new approaches to the disease, as well as evaluating the efficacy of the new treating methods. The concept of QL investigations in the field of medicine has been worked out by the interethnic experts [3,18].

The QL investigations are mainly directed to standardization and expertise of the treating methods by using the international criteria accepted in many countries, full provision of individual monitoring of the patient's state by assessing early and far-reaching results [7,17,22].

The clinical manifestations of ENT diseases lead to specific changes in different spheres of the patient's QL (physical, social, psychological, family) [2,5].

The impact of the main ENT pathologies on the patient's physical, psychological and social activity is little studied among RA population.

Numerous investigators have proved that chronic ENT diseases result in depression, anxiety, social disadaptation [9,19,27].

Today various questionnaires are used for QL assessment. A group of researchers have analyzed 104 reference sources where 150 tools are described for QL assessment. The researchers propose COMQ-12 questionnaire, where the patient's complaints, symptoms of the disease and their influence on QL parameter changes have been considered. It's of high validity (Cronbach's $\alpha=0,889$) [1,4,18,23].

The questionnaires that are implemented in the international practice should be multidimensional, clear, brief, useable in various social and population media [25,26].

There are some QL assessment studies that concern chronic rhinosinusitis, otosclerosis, exudative otitis media, benign neoplasms of the throat [4,12,11]. In Armenian population the research group has conducted investigation among 6-14 years age group to reveal the influence of ENT pathologies on QL by using PedsQL test [15,21].

The following questionnaire and scale, which have a wide use in ENT practice, are described in the manual "Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery": SF-36, WHO-QOL, QWB, HHIE, HSS, APHAB, EAR, DHI, THI, Nijmegen, CAMP, NOSE, SNOT-20, CSS, Rhino QoL, MRQLQ, ROQ (sinusitis, rhinitis).

The limited published articles prompt that the research concerning the use of COMQ-12 questionnaire should be continued in

different social and cultural media [17,18]. It requires to take into consideration the national and cultural peculiarities [1,10,12,27].

Using COMQ-12 questionnaire and comparing results of the clinical researches of COM patients with audiometry, the researchers have substantiated that COM subjective data not always coincide with the objective ones, as a result of which the patient's late application to the doctor can lead to occurrence of unfavorable complications [18,22,27].

Some authors have offered to use a new COMQ questionnaire (Cronbach's $\alpha=0,889$) [18,24].

The questionnaire isn't being developed based on the data of only one population. It's of great importance to provide the questionnaire's multicultural development, as the essential characteristics of QL assessment tool is its reliability, validity and the ability to work in diversity. This process demands the translation of the original questionnaire into the mother tongue taking into account the lingual-cultural peculiarities of the speech. The use of COMQ-12 in different languages allows to assess the course and the results of the disease in various social and cultural media, as well as to get the complete and objective picture of the investigated disease and the tool.

By using the international methodology for the Armenian population COMQ-12 will enable not only to work out strategy for the patient's individual treatment, but also to predict the issue of the treatment by using a unified system to assess the results.

Material and methods. A special program and plan has been worked out to organize the research. A case-control study was conducted in 350 teenagers aged 16 to 18 years: the case group of patients with COM (120) and the control group of practically healthy teenagers (230).

All the patients underwent treatment in the ENT clinics of St. Gregory Illuminator MC and Orthopedic and Traumatology Scientific Center of Yerevan in 2018-2019. The first group - patients with COM. The inclusion criteria for the group of cases were as follows: 16-18 years of age and presence of COM and written consent for the participation. The exclusion criteria: unilateral or bilateral hearing loss, presence of hearing aid, severe somatic pathology. The inclusion criteria for the control group were: 16-18 years of age and absence of COM and presence of written consent for the participation. The internal consistency of the questionnaire was assessed in the healthy population based on Cronbach's α coefficient. 100 healthy patients filled in the questionnaires after giving their written consent. During the research the questionnaire's characteristics were studied and the change features of these values were assessed by comparing with the objective, subjective data and the anamnesis of the disease.

Objective examination: during the anamnesis collection the complaints were evaluated (hearing loss, rustling in the ears, dizziness, balance disorder, discharge from the ear, medication use, application to the order).

Laboratory testing: according to the existing nosological standards general and biochemical blood analysis, urinalysis, coagulogram are administered.

ENT examination: standard examination of the ENT organs (anterior and posterior rhinoscopy, pharyngoscopy, otoscopy with the help of «CarlZeiss» «Pico» German microscope, audiometry with the help of «Interacoustics AC-40» audiometer (Denmark).

In order to investigate the impact of COM on the patient's

emotional field the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was implemented. It allows to reveal depression and anxiety in patients with somatic pathology [28]. The following scale was used to assess the results: 0-7 score – absence of anxiety and depression symptoms, 8-10 score – subclinical manifestation of depression/anxiety, 11 and higher – clinical manifestation.

The cognitive function expressiveness was assessed with the help of Montreal scale (MoCA test).

The COMQ-12 was used for the QL assessment. The COMQ-12 consists of 12 questions that evaluate the severity and frequency of the symptoms and their impact on the quality of life of the patients on a scale from 0 to 5.

The test characterizes the following aspects of the patient's state: discharge from the ear (Q-1), unpleasant odor from the ear (Q-2), problems related to hearing in home conditions (Q-3), problems related to hearing when talking to a few people (Q-4), unpleasant sensation inside and/or around the ear (Q-5), dizziness (Q-6), sound or rustling in the ear (Q-7), deal with routine activities at home or at work (Q-8), taking a bath or washing yourself the way you like (Q-9), how often you apply to your local ENT doctor for ear related problems (Q-10), how often you have to take drugs because of your ear-related problems (including ear drops) (Q-11), to what extent the ear problems make you depressed or tired (Q-12). According to the international standards the questionnaire has been translated into Armenian and the workability of the questionnaire has been tested and assessed in Armenian healthy population.

SF-36 questionnaire (The Short Form-36) is a non-specific one for assessing patients' quality of life. It has a wide implementation in Europe and the USA. Various groups have been investigated and, as a result, have been obtained QL norms with which this indicator change has been compared in different diseases. SF-36 is composed of 36 questions which are grouped in 8 domains (Physical Functioning – PF), (Role-Physical Functioning – RP), (Body pain – BP), (General Health – GH), (Vitality – VT), (Functioning – SF), (Role-Emotional – RE), (Mental Health – MH). Each domain is evaluated within 0-100 limits and as higher the index is, as better the QL is evaluated with. Based on these 2 parameters of health state are formed: Mental Health – MH and Physical Health – PH components. The advantage of this questionnaire is that it can be implemented in case of any disease, but this questionnaire has also one disadvantage, it is difficult to recode it.

SPSS statistical software was used for calculation of descriptive statistics and statistical analysis of data. Assessment of odds ratio, Independent Samples t-test, Mann-Whitney U test, Correlation analysis, Chi-square test were performed for statistical inference.

Results and discussion. According to the research data among the family social and lifestyle factors which had statistically significant effect the COM morbidity rate in teenagers were: presence of disabled person in a family, unfavorable psychological atmosphere in the family, presence of accompanying chronic disease in teenagers and presence of chronic ENT diseases in parents (Table 1).

According to non-specific questionnaire data COM mostly influences on QL psychological component of Mental Health (MH) domain, as well as Social Functioning (SF) (Table 2).

Table 1. Influence of the main family life-style factors on COM morbidity rate

Factors of family life-style	Teenagers with COM		Practically healthy teenagers		Odds ratio (OR)	p-value
	Absence of the factor	Presence of the factor	Absence of the factor	Presence of the factor		
Unfavorable housing conditions	34,0±4,0	66,0±4,0	35,6±5,1	64,4±5,1	1,1	NS
Large family	8,1±2,9	91,9±2,7	6,7±2,1	93,3±2,1	0,8	NS
Unfavorable psychological climate in family	3,0±4,2	97,0±4,2	8,3±4,5	91,7±4,5	2,9	p<0,05
Disabled member in the family	6,5±2,7	93,5±2,7	38,0±11,5	62,0±11,5	8,8	p<0,001
Single parent family	20,0±3,2	80,0±4,1	19,8±3,2	80,2±3,2	1,0	NS
Low level of family income	25,3±3,0	74,7±3,2	30,3±4,9	69,7±4,9	1,3	NS
Low medical activity of parents	33,5±5,1	66,5±5,1	36,6±4,5	63,4±4,5	1,2	NS
Parents' lower secondary education	13,0±3,6	87,0±3,6	15,0±3,0	85,0±3,0	1,2	NS
Parents smoke	51,0±5,3	49,0±5,3	56,8±4,2	43,2±4,2	1,3	NS
Parents abuse alcohol	5,1±2,4	94,9±2,4	6,0±2,1	94,0±2,1	1,2	NS
Strong physical activity	52,0±5,3	48,0±5,3	48,9±4,2	51,1±4,2	0,9	NS
Low academic progress at school	10,0±3,3	90,0±3,3	11,1±2,7	88,9±2,7	1,1	NS
Harmful habits: smoking	3,5±2,4	96,5±2,4	3,6±2,0	96,4±2,0	1,03	NS
Harmful habits: alcohol	41,4±1,4	58,6±1,4	100,0	0,0		
Presence of ENT pathology in parents	26,7±3,5	73,3±3,2	42,8±5,1	57,2±5,0	2,1	p <0,05
Accompanying chronic diseases in children	20,5±3,7	79,5±3,5	33,5±5,1	65,4±4,9	2,1	p <0,05

Table 2. Assessment of teenagers' QL with the help of SF-36 questionnaire

Indices	Teenagers with COM		Teenagers without COM	
	Mean±SE		Mean±SE	
	boys	girls	boys	girls
Physical Health – PH				
General Health – GH	63,3±2,3	64,7±2,0	75,2±2,3	78,5± 2,8
Physical Functioning – PF	70,2±1,2	69,5±1,3	95,5±1,1	91,5±1,8
Role-Physical Functioning – RP	71,4±3,8	67,1±4,3	85,1±4,0	85,2±3,9
Body pain – BP	70,5±3,2	70,9±2,7	87,9±3,4	89,8±2,8
Physical component of health Physical Health – PH	69,2±2,5	67,8±3,3	83,4±2,7	82,5±3,6
Mental Health – MH				
Mental Health – MH	50,2±2,2	51,8±2,1	81,3±2,2	85,4±2,5
(Role-Emotional – RE).	45,6±2,9	48,1±4,6	75,0±3,9	73,4±4,3
(Social Functioning – SF).	41,9±1,7	42,2±1,6	79,4±1,4	69,4±2,1
(Vitality – VT)	53,9±2,3	54,7±2,4	75,4±2,8	77,5±2,8
Psychological component of health Mental Health – MH	50,4±2,6	49,7±2,7	79,5±2,8	79,5±3,2

The next step of the study with COMQ-12 questionnaire assessed the peculiarities of QL changes in teenagers with COM. For the Armenian population Cronbach's alpha was 0,87. According to COMQ-12 questionnaire data in the group of cases 70,5% patients collected 10 and more scores, and in the control group it was 10,2% ($\chi^2=110,3$, $p<0,01$).

Statistically significant correlation has been recorded between the following factors of COMQ-12 questionnaire: age ($r=0,41$, $p=0,04$), gender ($r=0,21$, $p=0,02$), audiometric findings ($r=0,51$, $p=0,05$).

According to COMQ-12 questionnaire data, mean score of QL in the group of cases was 28,3 (95%CI -15,0; 32,0), and in

the practically healthy group - 3,4 (95%CI -1,2; 5,7). The difference between the obtained results is statistically significant (Mann-Whitney U= 172,5; $p<0,01$).

We have assessed those main problems of patients with COM that bring to anxiety. The patients have stated limitations connected with the degree of symptom expressiveness, as well as the impact on lifestyle and working activity (Table 3). So, COM mostly influences on the following scales of COMQ-12 questionnaire' Q-3, Q-4, Q-6, Q-8, Q-9 Q-12.

Thus, use of COMQ-12 questionnaire in Armenian population among the teenagers with COM sustained its validity and internal consistency.

Table 3. COM impact on the scales of COMQ-12 questionnaire

COMQ-12 questionnaire questions	25% percentile	50% percentile(Me)	75% percentile
Q-1-discharge from the ear	1	2	3
Q-2-unpleasant odor from the ear	0	1	1
Q-3-hearing problems in home conditions	2	3	3
Q-4-hearing problems when speaking to several people or in noise	2	3	3
Q-5-unpleasant sensation inside or round about the ear	1	1	2
Q-6-dizziness	1	4	4
Q-7-rustling or sounds in the ear	1	2	2
Q-8deal with daily routine at home or at work	2	3	4
Q-9- wash yourself or have a bath the way you like	2	3	3
Q-10-how often you apply to your local ENT doctor for ear problems	1	2	2
Q-11-how often you have to take drugs for your ear problems	1	2	2
Q-In general how the ear problems make you worried and tired	2	4	5
Total	16	29	34

Table 4.COMQ-12 correlations with SF 36

COMQ-12 questionnaire questions	Mental Health (MH) Spearman's coefficients	Physical Health (PH) Spearman's coefficients
Q-1	0,43	0,23
Q-2	0,41	0,02
Q-3	0,41	0,29
Q-4	0,52	0,41
Q-5	0,31	0,11
Q-6	0,61	0,28
Q-7	0,24	0,18
Q-8	0,62	0,05
Q-9	0,52	0,41
Q-10	0,41	0,14
Q-11	0,38	0,21
Q-12	0,56	0,52

Table 5. Factors associated with anxiety and depression development in teenagers with COM

Factor	Presence of anxiety	Absence of anxiety	Presence of depression	Absence of depression
Social and demographic risk factors	r=+0,21, p=0,01	r=-0,206, p=0,02	(r=0,206, p=0,06*	r=0,106, p=0,06*
Duration of the disease	r=+0,31, p=0,01	r=-0,106, p=0,07*	(r=0,226, p=0,001	r=0,412, p=0,02
Audiometric condition	r=-0,206, p=0,02	r=+0,06, p=0,07*	r=0,377, p=0,001	r=0,45, p=0,001
Tympanometric indices	r=-0,21, p<0,05	r=0,26, p=0,06*	r=0,281, p=0,001	r=0,142, p=0,04
COMQ-12 significance	r=+0,721, p<0,001	r=-0,521, p<0,005	r=+0,721, p<0,001	r=0,621, p<0,05

*P>0,05

The peculiarities of the main characteristics of the questionnaire have been assessed for the Armenian population. Statistically significant correlation of medium strength has been revealed between the parameters for the following questions of COMQ-12 and SF 36 questionnaires: Q-4, Q-6, Q-8, Q-9, Q-12 (Table 4).

In order to study the impact of COM on the emotional field the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) has been used. According to the research data anxiety and depression symptoms have been recorded in the "cases" group in 52,2±3,4% of cases, and in the control group -in 13,4±5,2%.In the group of

cases subclinical anxiety was recorded in 65,7%, whereas in the control group this index was 9,7%. Subclinical depression in the group with COM was 70,2%, and in the control group - 5,7%.

The manifestation of subclinical and clinical anxiety resulted in cognitive complaints in patients (distraction, forgetfulness, memory loss). We have also assessed the impact of the COM objective features on anxiety and depression manifestations (Table 5).

Thus, the results of the research revealed that the patient's life quality and deviations in audiometric indices are correlated with the frequency of the development of anxiety and depression disorders. The correlation analysis has shown that among the patients with COM there is a correlation between the anxiety-depression disorders and cognitive dysfunction, which allows us to recommend drug correction as a preventive measure for possible development of cognitive dysfunction in patients with COM.

The aim of the study was to validate the Armenian version of the COMQ-12 quality of life instrument among teenagers with chronic otitis media. The questionnaire showed high reliability, internal consistency and construct validity. Overall, most COMQ-12 scores have a high correlation coefficient according to Spearman correlation analysis, which means that each item contributes significantly to the general assessment of the questionnaire. Interestingly, a high level of vertigo-related relationship has been revealed in contrast to literature data [24,25]. On the other hand, the highest level of interconnectedness is obtained from items related to hearing loss, which is associated with communication limitations that impair the quality of life of patients with COM [26]. Structural internal consistency was assessed using Cronbach's alpha coefficient, which measures the homogeneity of test questions. The value of Cronbach's alpha for the Armenian version of COMQ-12 was 0.86, which is similar to the results published in previous validation studies [28]. Some psychologists suggest that high Cronbach's alpha values may lead to extremely narrow or even superficial measures, especially if used as the sole measure of homogeneity.

Although the English and Spanish versions of the questionnaire have three domains, the items included in the Armenian version of COMQ-12 are grouped into four domains: Symptoms (Q1 - Q7), Impact on Lifestyle and Work Activity (Q8 - Q9), Impact on Medical Application (Q10 - Q11), In general, ear problems are stressful or tiring (Q12).

In summary, given a large impact of COM on patients' QL, this questionnaire can be used as a clinical tool to assess the quality of life in the Armenian population. The inclusion of this tool in clinical practice will definitely help ENT specialists to understand the changes in the quality of life of their patients, will help them in the process of proper management of the disease.

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) instrument has been used for the assessment of the impact of COM on the emotional field of teenagers. HADS instrument showed an adequate reliability and validity in pediatric patients with chronic diseases and is useful for an early reveal of anxiety and depression in medical institutions [26]. It was revealed that anxiety and depression symptoms occur approximately 4 times as frequently in teenagers with COM as in healthy adolescents and influence of their quality of life. This is consistent with the reports of E. Maile, et al. who compared the frequency of occurrence of anxiety and depression symptoms in patients with ear disease before and after the treatment [7].

Conclusion. COMQ-12 questionnaire used for the first time in Armenia population among the teenagers with COM showed high reliability, internal consistency and construct validity.

REFERENCES

1. Bukurov B, Arsovic N, Grujicic SS, Haggard M, Spencer H, Marinkovic JE. Psychometric characteristics of the chronic Otitis media questionnaire 12 (COMQ - 12): stability of factor structure and replicability shown by the Serbian version. // Health Qual Life Outcomes. 2017 Oct 23;15(1):207. doi: 10.1186/s12955-017-0782-x.
2. Carole N.M., Brouwer A., Maillé R., Rovers M.R., Grobbee D.E., Sanders E., Schilder A.G. Health-related quality of life in children with otitis media // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;69(8):1031-41. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.03.013.
3. Fonseca O.A., Ramos P., Balsalobre F.A., Freitas E.L., Phillips J.S., Yung M.W., Bento R.F. Validation of a Portuguese version of the health-related quality of life measure for active chronic otitis media (COMQ-12). // Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84(6):708-712. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.08.007.
4. Gianoli G.J., Soileau J.S. Chronic suppurative otitis media, caloric testing, and rotational chair testing.// Otol Neurotol. 2008;29(1):13-15. doi: 10.1097/mao.0b013e31815c2589.
5. Holl K., Rosenlund M., Giaquinto C. The Impact of Childhood Acute Otitis Media on Parental Quality of Life in a Prospective Observational Cohort Study.// Clin Drug Investig. 2015;35(10):613-24.
6. Hopkins C. Patient reported outcome measures in rhinology. // Rhinology. 2009 ;47(1):10-7.
7. House J.W. Extrusion rates and hearing results in ossicular reconstruction.// Otolaryngol. Head Neck Surg, 2001, N 125 (3): 135-141.
8. Jung K.H. Quality-of-life assessment after primary and revision ear surgery using the chronic ear survey / K. H. Jung, Y. S. Cho, S. H. Hong, et al. Arch. // Otolaryngol. Head Neck Surg, 2010. N 136 (4): 358-365: doi: 10.1001/archoto.2010.24.
9. Koenraads S. P. Quality of life questionnaires in otorhinolaryngology; a systematic overview.// Clin. Otolaryngol, 2015, P. 1-8.
10. Kosyakov S.I., Minavnina J.V., Phillips J.S., Yung M.W. International recognition of the chronic otitis media questionnaire 12. // J Laryngol Otol. 2017;131(6):514-517. doi: 10.1017/S0022215117000603.
11. Lachanas VA, Woodard TD, Antisdell JL, Kountakis SE. Sino-nasal outcome test tool assessment in patients with chronic rhinosinusitis and obstructive sleep apnea. // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2012;74(5):286-9. doi: 10.1159/000343802. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23235475.
12. Maile EJ, Tharu PB, Blanchford HL, Edmiston R, Youngs R. Quality of life of Nepali patients with ear disease before and after corrective surgery. // Trop Med Int Health. 2015 Aug;20(8):1041-7. doi: 10.1111/tmi.12516. Epub 2015 May 28.
13. Maune S. Quality of life assessment in otorhinolaryngology. History, measures and methods // Otolaryngol Pol, 2005, N 59 (4), P. 489-504.
14. Mkrtchyan S.A., Dunamalyan R.A., Chopikyan A.S. The Impact of ENT Pathology on the Life Quality of School Age. // The New Armenian Medical Journal, 2015, Vol.10, No 3, 4-11.
15. Oorts E, Phillips J, Van de Heyning P, Yung M, Van Rompaey V. Dutch health-related quality of life measure for chronic otitis media. // B-ENT. 2015;11(4):291-5. PMID: 26891542.
16. Otoy-Tono A., Pérez-Herrera L., Peñaranda D., Moreno-López S., Sánchez-Pedraza R., García J.M., Phillips J.S., Peñaranda A. Validation of a Spanish version of the health-related quality of life (HRQoL) measure for Chronic Otitis Media (COMQ-12) // Health Qual Life Outcomes. 2020;18(1):362. doi: 10.1186/s12955-020-01616-5.
17. Phillips J.S., Haggard M., Yung M.W. A new health-related

quality of life measure for active chronic otitis media (COMQ-12): development and initial validation. // *Otol. Neurotol*, 2014. Mar, N 35 (3), P. 454–458.

18. Phillips J. S., Yung M.W. COMQ - 12 scores in adult patients without chronic middle ear disease. // *ClinOtolaryngol*. 2014;39:362–367. doi: 10.1111/coa.12306.

19. Phillips J.S., Yung M.W., Nunney I., Doruk C., Kara H., Kong T., Quaranta N., Peñaranda A., Bernardeschi D., Dai Ch., Kania R., Denoyelle F., Tono T. Multinational Appraisal of the Chronic Otitis Media Questionnaire 12 (COMQ-12). // *Otol Neurotol*. 2021;42(1):doi: 10.1097/MAO.0000000000002845.

20. Prabhu P., Chandrashekar A., Jose A., Ganeshan A., Kiruthika L. Development and administration of chronic suppurative otitis media questionnaire-12 (COMQ-12) and chronic otitis media outcome Test-15 (COMOT-15) in Kannada. // *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018;22(2):108–112. doi: 10.1055/s-0037-1603644.

21. Quaranta N., Robertis V., Milella C., Pontrelli M., Greco A., Fiorella M.L., Pontillo V., Vincentiis M., Phillips J.S., Ralli M.. Cross-cultural adaptation and validation of the Chronic Otitis Media Questionnaire 12 (COMQ-12) in the Italian language. // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 ;276(11):3027-3033. doi: 10.1007/s00405-019-05591-6.

22. Richards M., Giannoni C. Quality-of-life outcomes after surgical intervention for otitis media. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Jul;128(7):776-82.

23. Trizano-Hermosilla I., Alvarado J.M. Best alternatives to Cronbach's alpha reliability in realistic conditions: congeneric and asymmetrical measurements. // *Front Psychol*. 2016;7:769. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00769.

24. Valero-Moreno S., Lacomba-Trejo L., Casaña-Granell S., Prado-Gascó V.J., Montoya-Castilla I., Pérez-Marín M. Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in adolescent patients with chronic disease. // *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(4):252-258. doi: 10.5546/aap.2019.eng.252.

25. Vlastos I.M. Quality of life in children with chronic suppurative otitis media with or without cholesteatoma. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Mar; 73(3): 363–369. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.10.030. Epub 2008 Dec 23.

26. Vozel D, Steiner N, Božanić Urbančić N, Mladenov D, Batelino S. Slovenian Cross-Cultural Adaptation and Validation of Health-Related Quality of Life Measures for Chronic Otitis Media (COMQ-12), Vertigo (DHI, NVI) and TINNITUS (THI). *Zdr Varst*. 2020 Jun 25;59(3):120-127. doi: 10.2478/sjph-2020-0016. PMID: 32952712; PMCID: PMC7478096.

27. Zigmond A. S., Snaith, R. P. The hospital anxiety and depression scale. // *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1983; 67, 361-370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

SUMMARY

THE USE OF THE ARMENIAN VERSION OF COMQ-12 QUESTIONNAIRE FOR QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN TEENAGERS WITH OTITIS MEDIA

Mkrtychyan S., Chichoyan N., Mardiyan M., Sakanyan G. Dunamalyan R.

Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

The aim of the study was to validate the Armenian language version of the COMQ-12 quality of life (QL) instrument among teenagers with chronic otitis media (COM).

A case-control study was conducted in 350 teenagers aged 16 to 18 years: the case group of patients with COM (120) and the control group of practically healthy teenagers (230).

Study participants' quality of life was assessed by specific COMQ-12 (Chronic Otitis Media Questionnaire-12) and not specific SF-36 (The Short Form-36) questionnaires. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) instrument has been used to assess the effect of COM on the emotional field of the patients. The expressiveness of cognitive function was assessed by the Montreal Cognitive Assessment test (MoCA).

According to the research data among risk factors which had statistically significant influence on COM morbidity rate in teenagers were: presence of disabled person in a family (OR=8,8), unfavorable psychological atmosphere in the family (OR=2,9), presence of accompanying chronic disease in teenagers (OR=2,1) and presence of chronic ENT diseases in parents (OR=2,1).

Use of the non-specific questionnaire showed that COM mostly influences on psychological component of Mental Health domain of QL, as well as Social Functioning. The average score of QL in the group with COM was 28,3, and in the practically healthy group it was 3,4 (Mann-Whitney U=1725,0; p<0,01). COM mostly influences on the following scales of the COMQ-12 questionnaire: Q-3, Q-4, Q-6, Q-8, Q-9 Q-12. There was a statistically significant correlation between the parameters of COMQ-12 and SF 36 questionnaires for the following questions: Q-4, Q-6, Q-8, Q-9, Q-12.

Anxiety and depression symptoms were recorded in 52,2% of teenagers in the group of cases and in 13,4% in the control one (p<0.001). The correlation analysis has shown that among the patients with COM there is an association between anxious-depressive disorders and cognitive dysfunction.

COMQ-12 questionnaire used for the first time in Armenia population among the teenagers with COM showed high reliability, internal consistency and construct validity.

Keywords: COMQ-12, Chronic Otitis Media, SF 36, MoCA test, Health-related quality of life, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ АРМЯНОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ COMQ-12 ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

Мкртчян С.А., Чичоян Н.Б., Мардяян М.А., Саканян Г.Г., Дунамалян Р.А.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения

Целью исследования явилась валидизация армяноязычной версии опросника COMQ-12, предназначенного для оценки качества жизни подростков с хроническим средним отитом.

В исследование «случай-контроль» включены 350 подростков в возрасте 16-18 лет. Основную группу составили 120 пациентов с хроническим средним отитом (ХСО), контрольную группу - 230 практически здоровых подростков.

Оценка качества жизни участников исследования проводилась с использованием двух опросников: специального опросника COMQ-12 (Chronic Otitis Media Questionnaire-12) и общего опросника SF-36 (The Short Form-36). С целью

оценки воздействия ХСО на эмоциональное состояние пациентов применена «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS). «Монреальская когнитивная шкала» (MoCA) использовалась для скрининга когнитивных нарушений.

Согласно результатам исследования, среди факторов риска статистически значимое влияние на заболеваемость ХСО у подростков оказывали: наличие члена семьи с инвалидностью (ОШ=8,8), неблагоприятная психологическая атмосфера в семье (ОШ=2,9), наличие сопутствующей хронической патологии у подростка (ОШ=2,1) и хронических ЛОР заболеваний у родителей (ОШ=2,1).

Согласно общему опроснику SF-36, ХСО влияет, преимущественно, на психологический компонент здоровья подростков и их социальное функционирование. Средний балл качества жизни в группе подростков с ХСО составил 28,3, в группе практически здоровых сверстников - 3,4 балла

(критерий Манна-Уитни $U=1725,0$; $p<0,01$). ХСО оказывает наибольшее влияние на следующие параметры опросника COMQ-12: Q-3, Q-4, Q-6, Q-8, Q-9, Q-12. Выявлена статистически значимая корреляционная связь средней силы между параметрами опросника качества жизни COMQ-12 и SF-36 по следующим вопросам: Q-4, Q-6, Q-8, Q-9, Q-12.

Симптомы тревожно-депрессивных расстройств в основной группе выявлены в 52,2% случаев, в контрольной группе – в 13,4% ($p<0,001$). Проведенный корреляционный анализ выявил наличие связи между тревожно-депрессивными расстройствами и когнитивной дисфункцией у пациентов с ХСО.

Армяноязычная версия COMQ-12, впервые использованная среди подростков армянской национальности с ХСО, характеризуется высокой надежностью, внутренней согласованностью и конструктивной валидностью.

რეზიუმე

COMQ-12-ის სომხურენოვანი ვერსიის გამოყენება
ქრონიკული შუა ოტიტით მოზარდების სიცოცხლის ხარისხის შეფასებისათვის

ს.მკრტიანი, ნ. ჩიხოიანი, მ.მარდიანი, გ.საკანიანი, რ.დუნამაღიანი

ერევნის მ. გერაცის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა COMQ-12-ის კითხვარის სომხურენოვანი ვერსიის ვალიდაცია ქრონიკული შუა ოტიტით მოზარდების სიცოცხლის ხარისხის შეფასებისათვის.

“შემთხვევა-კონტროლის” კვლევაში ჩართული იყო 16-18 წლის ასაკის 350 მოზარდი. ძირითადი ჯგუფი შეადგინა 120 პაციენტმა ქრონიკული შუა ოტიტით, საკონტროლო ჯგუფი კი – 230 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა მოზარდმა.

სიცოცხლის ხარისხის შეფასება ტარდებოდა ორი კითხვარის გამოყენებით: სპეციალური კითხვარით COMQ-12 (Chronic Otitis Media Questionnaire-2) და ზოგადი კითხვარით SF-36 (The Short Form-36).

პაციენტების ემოციურ მდგომარეობაზე ქრონიკული შუა ოტიტის გაგვლენის შეფასებისათვის გამოყენებული იყო “შფოთვისა და დეპრესიის ჰოსპიტალური სკალა” (HADS), კოგნიტიური დარღვევების სკრინინგისათვის კი - “მონრეალის კოგნიტიური სკალა” (MoCA).

კვლევის შედეგების მიხედვით, რისკის ფაქტორთა შორის სტატისტიკურად სარწმუნო გაგვლენა ავადობაზე მოზარდებში ქრონიკული შუა ოტიტით ჰქონდა: ოჯახის წევრთა შორის შეზღუდული შესაძლებლობის მქონე პირის არსებობას (OR=2,9), მოზარდში თანმხლები ქრონიკული პათოლოგიის არსებობას (OR=2,1) და ყელ-ყურ-ცხვირის ქრონიკული დაავადების არსებობას მშობლებში (OR=2,1).

ზოგადი კითხვარის (SF-36) მიხედვით, ქრონიკული შუა ოტიტი უპირატესად მოქმედებს მოზარდების ჯანმრთელობის ფსიქოლოგიურ კომპონენტზე და მათ სოციალურ ფუნქციობაზე. სიცოცხლის ხარისხის საშუალო ქულა ქრონიკული შუა ოტიტის მქონე მოზარდებში შეადგენს 28,3-ს, პრაქტიკულ ჯანმრთელ თანატოლებში კი - 3,4 ქულას (მან-უიტნის კრიტერიუმი $U=1725,0$; $p<0,01$). ქრონიკული შუა ოტიტი ყველაზე მეტ გაგვლენას ახდენს COMQ-12 კითხვარის შემდეგ პარამეტრებზე: Q-3, Q-4, Q-6, Q-8, Q-9 Q-12. გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო საშუალო ხარისხის კორელაციური კავშირი COMQ-12 და SF-36 კითხვარების პარამეტრებს შორის შემდეგ შეკითხვებთან დაკავშირებით: Q-4, Q-6, Q-8, Q-9, Q-12.

შფოთვით-დეპრესიული დარღვევების სიმპტომები ძირითად ჯგუფში გამოვლინდა შემთხვევითა 52,2%-ში, საკონტროლო ჯგუფში კი - 13,4%-ში ($p<0,001$). კორელაციურმა ანალიზმა გამოავლინა კავშირი შფოთვით-დეპრესიული დარღვევებსა და კოგნიტიურ დისფუნქციას შორის ქრონიკული შუა ოტიტის მქონე პაციენტებში.

COMQ-12-ის კითხვარის სომხურენოვანი ვერსია, პირველად გამოყენებული ქრონიკული შუა ოტიტით სომხეთში ეროვნების მოზარდებში, ხასიათდება მაღალი საიმედოობით და კონსტრუქციული ვალიდობით.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Зинченко В.В., Кабацкий М.С., Герцен И.Г.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»,
отделение заболеваний суставов у детей и подростков, Киев, Украина

Дисплазия тазобедренного сустава, подвывих и врожденный вывих бедра являются наиболее распространенной деформацией опорно-двигательного аппарата у детей. Актуальность и социальная значимость проблемы обусловлена высокой частотой патологии и трудностями клинической диагностики и лечения. По данным International Hip Dysplasia Institute (USA) у 1 из 10 новорожденных диагностируется нестабильность тазобедренного сустава, у 1 из 100 – дисплазия тазобедренных суставов, у 1 из 500 – врожденный вывих бедра [5,6,8].

Существует две основные системы организации обследования тазобедренных суставов (ТС) у новорожденных на предмет дисплазии ТС, подвывиха и вывиха бедра, то есть нарушений формирования тазобедренных суставов (НФТС) – это тотальный ультразвуковой скрининг и выборочное ультразвуковое обследование групп риска развития НФТС, выделенных по клиническим признакам [7,8]. В Украине действует система выборочного обследования детей групп риска. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении НФТС, до настоящего времени в нашей стране, наблюдается значительный процент пропущенной патологии и неудовлетворительных результатов лечения. Причиной чего, по всей вероятности, является неполноценность исследований по изучению особенностей динамики развития тазобедренного сустава у детей первого года жизни и отсутствие четкого алгоритма ранней диагностики и лечения НФТС. Недостаточно изучена также возрастная динамика развития вертлужной впадины локальной популяции Украины, влияние факторов внешней среды и риска НФТС на частоту патологии и формирование ТС у детей первого года жизни [1,2,3,4]. Выше перечисленные положения диктуют необходимость изучения данной проблемы. Цель исследования – определить особенности формирования тазобедренных суставов и эффективность применения системы выборочного скрининга у детей группы риска развития.

Материал и методы. Для оценки эффективности системы организации обследования тазобедренных суставов по группам риска развития НФТС, выделенных по клиническим признакам и факторам риска, проведено обследование 1539 детей, которые разделены на две группы. I группа - дети с факторами риска и/или клиническими признаками (КП) НФТС. II группа - без факторов риска и клинических признаков НФТС (рис. 1). Для изучения особенностей развития ТС проведен анализ сонографических показателей (возраст обследованных от 5 дней до 10 месяцев) у 1539 детей (594 мальчиков и 945 девочек).

С целью исследования особенностей развития тазобедренных суставов новорожденных проведено обследование 812 детей - от 1 до 10 дней после рождения. Все новорожденные дети разделены на четыре группы, согласно сезонности рождения: рожденные летом (n=116), осенью (n=208), зимой (n=282) и весной (n=206). Детям проводилось ультразвуковое исследование тазобедренных суставов (УЗИ ТБС) по R. Graf и определение клинических признаков и факторов риска развития НФТС. Для количественной оценки формирования тазобедренного сустава определяли углы α и β , характеризующие костную и хрящевую крышу.

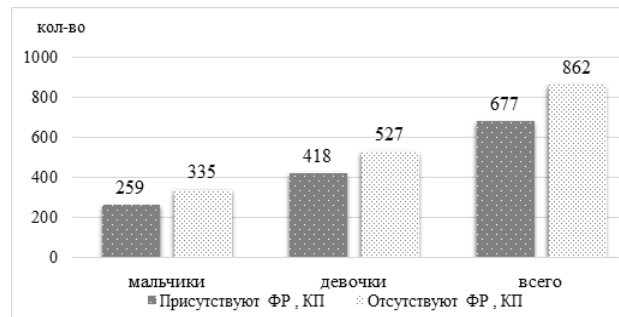


Рис. 1. Распределение обследованных по полу и наличию факторов риска развития НФТС

Статистическую обработку проводили с расчетом достоверности различий. Уровень статистической значимости фиксировали при $p < 0,05$. Статистические расчеты выполняли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 for Windows (Stat. Inc., USA).

Результаты и обсуждение. По степени НФТС среди новорожденных девочек абсолютно здоровые ТС (тип Ia, Ib) установлены у 61,61%, задержка развития (тип Па+ и П a-) – у 29,46%, дисплазия ТС представлена типами Пс (2,68%) и D (1,79%) и диагностирована у 4,46% девочек; подвывих (тип IIIa, IIIb) диагностирован у 3,57%, вывих (тип IV) – у 0,89% обследованных. Среди обследованных девочек в лечении отводящими устройствами нуждались только 8,93%, причем 29,5% случаев требовали дальнейшего наблюдения, профилактики и, в случае негативной динамики, назначения соответствующего лечения.

В группе новорожденных мальчиков по степени НФТС абсолютно здоровыми (тип Ia, Ib) оказались 76,98% мальчиков, задержка развития ТС (тип Па+ и Па-) наблюдалась у 22,22%, дисплазия ТС – у 0,79% мальчиков. Подвывих и вывих не выявлены. В группе новорожденных мальчиков в лечении отводящими устройствами нуждались только 0,79% мальчиков, а в 22,22% случаев необходимо было наблюдение, профилактика и лечение в случае негативной динамики развития ТС.

Частота НФТС у новорожденных составила приблизительно 30,28%, среди них задержка развития - у 25,63%, дисплазия тазобедренных суставов – у 2,52%, подвывих – у 1,68% и вывих бедра – у 0,42%. НФТС у девочек составило 38,4%, у мальчиков - 23,02%, соотношение 1,7:1.

Оценка потенциала развития вертлужной впадины проведена с учетом показателей угла альфа сонограмм. Для группы, в которой по данным УЗИ не выявлено патологии ТС, построена нормативная кривая развития средних значений угла альфа и среднеквадратичных отклонений здоровых ТС детей первого года жизни локальной популяции в Украине для каждой из возрастных групп. Выявлено, что форма кривой средних арифметических значений углов α ТС позволяет сделать выводы о потенциале развития и оссификации вертлужной впадины

(рис. 2). Результаты показывают, что здоровый ТС в первые 2-3 месяца жизни обладает значительным потенциалом развития, который присутствует до 6 месяцев, затем уменьшается, оставаясь практически стабильным до 10 месяцев, в некоторых случаях с очень незначительным приростом.

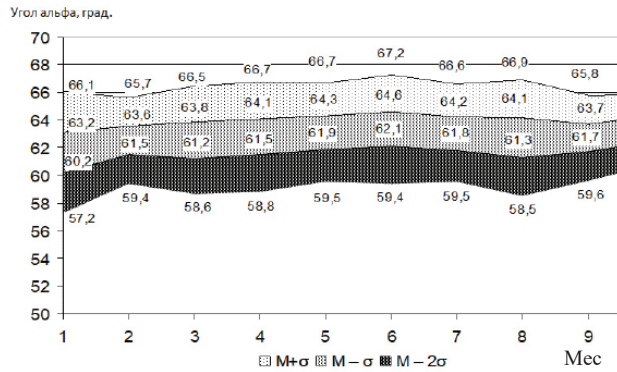


Рис. 2. Нормативная кривая возрастных изменений средних значений угла альфа здоровых тазобедренных суставов детей первого года жизни локальной украинской популяции (M - среднее арифметическое значение углов α ТС, +σ - плюс одно стандартное отклонение, -σ - минус одно стандартное отклонение, -2σ - минус два среднеквадратичных отклонения)

Таким образом, оценивая средние значения угла альфа с использованием среднеквадратического отклонения выявлено, что ТС имеет значительный потенциал развития в первые 2-3 месяца жизни ребенка. Соответственно, 2/3 потенциала скорости годичного развития вертлужной впадины приходится на первые три месяца жизни. Наиболее интенсивное развитие вертлужной впадины в первые три месяца жизни объясняет необходимость максимально раннего начала лечения НФТС. Согласно наблюдениям, динамика лечения НФТС проходит таким же образом. От рождения до 3 месяцев положительные темпы лечения весьма ощутимы, затем нормализация вертлужной впадины резко замедляется. Итак, начав лечение дисплазии тазобедренного сустава в 3-5 месячном периоде, вероятность получения нормы до начала ходьбы достаточно низкая, поскольку потенциал развития и нормализации недостаточен. Становится очевидным что, первичное обследование ребенка раньше 3 месяцев позволит выявить нарушения формирования ТС на ранней стадии и противодействовать выявленным нарушениям более эффективно, используя ортопедические и средства физической терапии.

Среди основных задач проводимого исследования значимым являлось изучение формирования тазобедренного сустава в зависимости от сезонности рождения ребенка. Проведена оценка состояния тазобедренных суставов новорожденных детей (n=812), рожденных в разные сезоны года. Результаты исследований показали, что средние значения угла альфа ниже у младенцев, которые родились в зимние и осенние месяцы, и высокие – у детей, рожденных весной и летом (p < 0,05). Таким образом, выявлено довольно интересный факт: роль сезонности в развитии тазобедренного сустава (рис. 3).

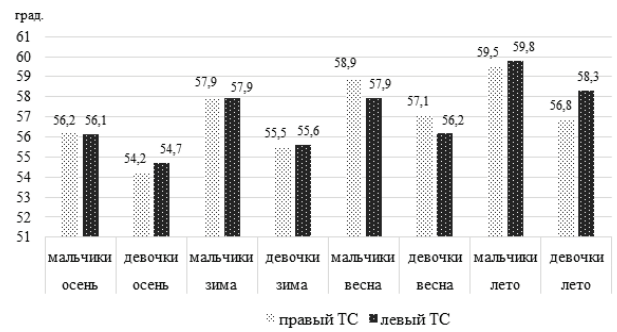


Рис. 3. Динамика показателей средних значений угла альфа тазобедренного сустава новорожденных в зависимости от сезона рождения

Полученные результаты могут быть обусловлены факторами, связанными с состоянием здоровья организма матери в период начала формирования тазобедренного сустава эмбриона, например, доступностью витаминов, микроэлементов, которые влияют на формирование соединительной ткани. Начало формирования тазобедренного сустава у детей, рожденных летом, приходится на осень - период, когда организм матери достаточно насыщен витаминами и микроэлементами. Значимым фактором является также солнечная инсоляция, которая обеспечивает достаточный уровень витамина Д3; этому могут способствовать такие факторы, как сезонные гормональные изменения.

Таким образом, нами выявлен еще один фактор, влияющий на формирование ТС - фактор сезонных влияний, который на наш взгляд, может играть существенную роль в этиологии и патогенезе дисплазии ТС и врожденного вывиха бедра. Таким образом, состояние, известное, как врожденный подвывих и вывих бедра, или дисплазия ТС, является следствием сложного ряда факторов и обстоятельств. Понимание этих процессов и их взаимосвязи чрезвычайно важно для диагностики и лечения НФТС.

Определена взаимозависимость между факторами риска, клиническими признаками (КП) НФТС и степенью развития ТС новорожденных по классификации R. Graf (рис. 4).

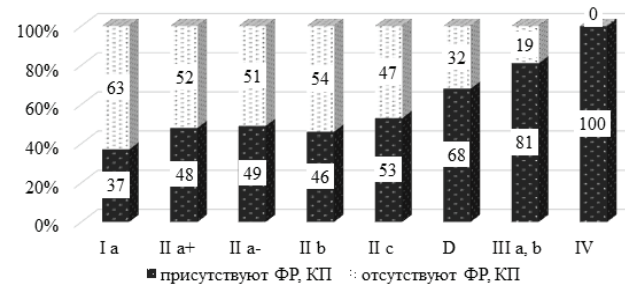


Рис. 4. Присутствие ФР и клинических признаков НФТС в зависимости от степени развития ТС новорожденных по классификации R. Graf

Результаты исследования показали, что присутствие факторов риска и клинических признаков для нормальных и диспластических ТС не играет существенной роли, и, на-

Таблица. Эффективность клинической оценки состояния тазобедренных суставов

Статистический показатель	Клиническая оценка		
	КП	ФР	КП+ФР
Чувствительность (%)	37	63	73
Специфичность (%)	91	76	70
Точность (%)	77	73	71
Прогнозируемость положительного результата (%)	58	48	45
Прогнозируемость отрицательного результата (%)	81	86	89

против, для децентрированных типов (подвывих, вывиха бедра) присутствие факторов риска и КП имеет выраженное диагностическое значение. Так, при типе ТС IIb и IIc по R. Graf, т.е. дисплазии ТС, факторы риска и КП НФТС отсутствовали, в среднем, у 51% детей. Однако при врожденном подвывихе бедра факторы риска и клинические признаки НФТС отсутствовали только у 19% детей первого года жизни, т.е. учет факторов риска и клинических проявлений важен только для децентрированных типов (подвывих, вывих бедра), а при наличии дисплазии они не имеют никакой клинической значимости. Таким образом, анализируя корреляцию между наличием КП НФТС, факторами риска и частотой выявления нарушений развития тазобедренного сустава установлено, что корреляция не достоверна $r=0,34$ ($p<0,05$).

По результатам проведенных исследований, в среднем, до 37% случаев НФТС были бессимптомными. В расчете на популяцию, используя обследования только групп риска, недиагностированные НФТС отмечаются у 12% детей (каждый восьмой ребенок). Эта патология в дальнейшем приводит к инвалидности и дорогостоящим оперативным вмешательствам, таким как корректирующие остеотомии и эндопротезирование. При типе D (первая стадия децентрации) тазобедренного сустава факторы риска и КП НФТС присутствовали у 68% детей, при типе III (подвывих бедра) - 81%, а при IV типе (вывих) - 100% детей имели факторы риска и КП НФТС, что диктует необходимость определения корреляции отдельно в группе с децентрированными ТС по R. Graf. Полученная достоверная корреляция между наличием факторов риска и КП НФТС и степенью развития ТС присутствовала только в случае децентрированных суставов (D, III, IV) $r=0,95$ ($p<0,05$).

Итак, выделение факторов риска и клинических признаков НФТС, необходимо для выявления таких грубых нарушений, как подвывих и вывих бедра. Однако, для полного выявления нарушений формирования тазобедренных суставов, которые в дальнейшем вызывают диспластический коксартроз, необходим общий, или тотальный ультразвуковой скрининг всех новорожденных.

Проведен статистический анализ эффективности клинической диагностики НФТС и определена статистическая целесообразность выделения групп риска развития НФТС. Для оценки эффективности клинических диагностических исследований вычислены такие параметры, как чувствительность, специфичность, общая ценность метода (точность), прогнозируемость положительных и отрицательных результатов. С целью вычисления этих параметров у каждого больного подсчитывали процент действительно положительных, действительно негативных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов. При оценке результа-

тов исследования сопоставлены данные по трем группам предварительной клинической диагностики: КП, факторы риска (ФР) и объединенная КП + ФР.

В группу КП отнесли: положительный симптом Ortolani (симптом Маркса- Ортолани) - тест на вправление бедра, симптом Barlow (Барлоу) - тест на вывих бедра, ограничение отведения в тазобедренных суставах (контрактура приводящих мышц), асимметрия складок на бедрах и ягодичных складок, укорочение нижней конечности (которое определяется визуально), косолапость, кривошея, вальгусная деформация стоп. В группе ФР: присутствует семейный анамнез НФТС, тазовое предлежание, перворождение, женский пол, наличие врожденных аномалий. В группу КП + ФР отнесли сочетание первых двух групп.

Приняв за эталон данные ультразвукового исследования ТС по R. Graf или рентгенографию ТС, нами оценены результаты предыдущей клинической диагностики. При их полном совпадении с УЗИ или рентгенданными результаты оценивали как действительно позитивные (патологические изменения обнаружены обоими методами), или действительно негативные (не обнаружены НФТС при УЗИ и рентгенографии и не обнаружены при проведении клинических методов).

В случаях расхождения данных сонографии или рентгенографии ТС с клиническими методами результаты расценивались как ложноположительные (при различных видах клинического обследования подозрение НФТС, которые во время сонографии или рентгенографии не обнаружены) или ложноотрицательные (при различных видах клинического обследования не обнаружены НФТС, однако они есть по результатам УЗИ или рентгенографии). Эффективность при различных видах клинического обследования оценена по группам по каждому параметру, результаты представлены в таблице.

Из таблицы видно, что отдельно такой показатель как КП демонстрирует очень низкую чувствительность (на уровне 37%) относительно диагноза НФТС. Это связано с неспецифичностью клинических признаков НФТС, как известно из предыдущих наших исследований [1]. Даже если все же обнаружено НФТС клинически, то достоверность этой находки не очень высокая, так как прогнозируемость положительного результата составляет 58%, а прогнозируемость отрицательного результата достаточно высокая - 81%. Однако, КП обнаруживают довольно высокую специфичность (91%) и точность (77%).

По отношению к отдельно определенным показателям ФР статистические подсчеты показывают среднюю чувствительность, т.е. на уровне 63%, относительно диагноза НФТС. Однако если по факторам риска существуют подозрения на НФТС, то достоверность этой находки весьма

низкая, так как прогнозируемость положительного результата составляет 48%, а отрицательного результата достаточно высокая - 86%. Не слишком высокими оказались и показатели специфичности (76%) и точности (73%).

Как видно из таблицы 1, сочетание групп факторов риска и клинической диагностики резко увеличивает чувствительность метода. Однако достоверность этой находки будет низкой, поскольку прогнозируемость положительного результата составляет 45%.

Обобщая данные статистической эффективности клинической диагностики НФТС, следует отметить, что этот метод не имеет достаточной точности и чувствительности к НФТС, однако обладает достаточной информативностью у детей с подозрением на тяжелые НФТС (подвывих и вывих бедра), и как метод для отбора групп риска с обязательной последующей верификацией с помощью УЗИ или рентгенографии. Однако, несмотря на потерю вне группы риска НФТС 12% детей (каждый восьмой ребенок с не диагностированными НФТС) и перспективой развития у них диспластического коксартроза с последующими оперативными вмешательствами, целесообразность системы тотального (полного) ультразвукового скрининга ТС у новорожденных очевидна.

Выводы.

1. Метод клинической диагностики нарушений формирования тазобедренных суставов не обладает необходимой точностью и чувствительностью для определения всех форм нарушений формирования тазобедренных суставов. Клиническую диагностику нарушений формирования тазобедренных суставов можно рекомендовать только у детей с подозрением на тяжелые формы (подвывих и вывих бедра) с обязательной последующей верификацией с помощью УЗИ.
2. Поскольку $\frac{2}{3}$ потенциала скорости развития ацетабулярной впадины тазобедренного сустава у детей до года приходится на первые три месяца жизни, соответственно от рождения до 3 месяцев положительные темпы лечения нарушений формирования тазобедренных суставов очень ощутимы, затем нормализация вертлужной впадины резко замедляется. Отсюда вытекает значимость первичного осмотра новорожденного ортопедом до 1 месяца, так как это позволит выявить нарушения формирования тазобедренных суставов на ранней стадии более эффективно и противодействовать выявленным нарушениям.
3. В результате проведенного исследования выявлен значимый фактор, влияющий на формирование тазобедренных суставов – сезонный фактор. Результаты исследований показали, что средние значения угла альфа были ниже у младенцев, которые родились в зимние и осенние месяцы, и высокие у детей, рожденных весной и летом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зінченко В.В. Особливості формування кульшових суглобів у дітей першого року життя з ознаками дисплазії сполучної тканини: дис... канд. мед. наук К. 2012. 192с.
2. Zinchenko V. Sonographic peculiarities of the hip joints development of children of the first year of life. 9th congress international society for musculoskeletal ultrasound. – Antalya (Turkey). 2008. P. 16-17.
3. Schmitz MR, Murtha AS, Clohisy JC; ANCHOR Study Group. Developmental Dysplasia of the Hip in Adolescents and Young Adults. J Am Acad Orthop Surg. 2020 Feb 1;28(3):91-101. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00533.
4. Kural B, Devocioğlu Karapınar E, Yılmazbaş P, Eren T, Gökçay G. Risk Factor Assessment and a Ten-Year Experience of DDH Screening in a Well-Child Population. Biomed Res Int. 2019 Aug 4;2019:7213681. doi: 10.1155/2019/7213681. PMID: 31467908;
5. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: early detection of developmental dysplasia of the hip. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip. Pediatrics. 2000.105(4 pt 1): 896 – 905.
6. Developmental Dysplasia of the Hip. Yang S, Zusman N, Liberman E, Goldstein RY. Pediatrics. 2019 Jan;143(1):e20181147. doi: 10.1542/peds.2018-1147. PMID: 30587534
7. Vaquero-Picado A, González-Morán G, Garay EG, Moraleda L. Developmental dysplasia of the hip: update of management. EFORT Open Rev. 2019 Sep 17;4(9):548-556. doi: 10.1302/2058-5241.4.180019. PMID: 31598333; PMCID: PMC6771078.
8. Tarpada S.P., Girdler S.J., Morris M.T. Developmental dysplasia of the hip: a history of innovation. J Pediatr Orthop B. 2018 May;27(3). P. 271-273. <http://dx.doi.org/10.1097/BPB.0000000000000463>

SUMMARY

CLINICAL DIAGNOSTICS OF DDH AND PECULIARITIES OF HIP JOINT DEVELOPMENT IN CHILDREN THROUGHOUT THE FIRST YEAR OF LIFE

Zinchenko V., Kabatsii M., Hertsen I.

State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics National Academy of Medical Science of Ukraine», Department of Joint Diseases in Children and Adolescents, Kyiv, Ukraine

The aim is to determine the reliability and feasibility of using the system of selective ultrasound screening of children in groups at risk of DDH and to determine the peculiarities of the hip joints maturation.

The hip joints were examined in 1539 children of the first year of life and 812 newborns. All children were divided into two groups to assess the effectiveness of the system of selective ultrasound screening of the hip joints, identified by clinical signs and risk factors DDH - with risk factors and (or) clinical signs of DDH and without risk factors and clinical signs of DDH. The study of the developmental characteristics of the hip joints is based on the analysis of sonographic indicators of the hip joints in children from birth to 10 months old. Also, to assess the hip joints at birth, all children who were examined in the maternity hospital were divided into four groups according to seasonality: those born in summer - 116, in autumn - 208, in winter - 282 and in spring - 206 people. The children underwent ultrasound examination of the hip joints according to R. Graf and determination of clinical signs and risk factors of DDH. Statistical processing was performed in Microsoft Excel and StatSoft Inc. STATISTICA.

The obtained statistical data allow us to draw conclusions about the development and ossification potential of the acetabulum. A healthy hip joint has significant development potential in the first 3 months of life. The assessment of the condition of the hip joints of newborns in different seasons of the year showed that the discovered influence of seasonal factors on the development of the hip joints. Mean alpha angle values are lower in infants born in the winter and fall months and high in infants

born in spring and summer. An insignificant correlation was revealed between risk factors and clinical signs of DDH and the state of development of the acetabulum in children of the first year of life.

The expediency of the system of general ultrasound screening of the infants hip has been substantiated, given that when using the system of selective screening of risk groups, 12% (every eighth children) of DDH in children remains undiagnosed.

Keywords: hip joint, DDH, ultrasound screening, newborns.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Зинченко В.В., Кабаций М.С., Герцен И.Г.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», отделение заболеваний суставов у детей и подростков, Киев, Украина

Цель исследования – определить особенности формирования тазобедренных суставов и эффективность применения системы выборочного скрининга у детей группы риска развития.

Обследованы тазобедренные суставы у 1539 детей первого года жизни и 812 новорожденных. Для оценки эффективности системы организации обследования тазобедренных суставов в группах риска развития нарушений формирования тазобедренных суставов (НФТС) дети распределены на две группы - с наличием факторов риска и/или клиническими признаками НФТС и без них. Изучение особенностей развития тазобедренных суставов (ТС) осуществлялось на основании сонографических показателей у детей от рождения до 10 мес. Для оценки ТС дети, обследованные в роддоме при рождении, разделены на четыре группы, согласно сезонности рождения: рожденные летом (n=116), осенью (n=208), зимой (n=282) и весной (n=206). Всем детям проводилось ультразвуковое исследование ТС по R. Graf, а также определение клинических признаков и факторов риска развития НФТС. Полученные данные обрабатывались статистически с расчетом достоверности различий. Уровень статистической значимости зафиксирован при $p < 0,05$. Статистические расчеты выполняли с использованием программы Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 (Stat. Inc., USA).

Метод клинической диагностики нарушений формирования тазобедренных суставов не обладает достаточной точностью и чувствительностью. Полученные статистические подсчеты позволяют сделать вывод о потенциале развития и оссификации вертлужной впадины – здоровый тазобедренный сустав имеет значительный потенциал развития в первые 3 месяца жизни. Проведенная оценка состояния тазобедренных суставов новорожденных в различные сезоны года выявила влияние сезонных факторов на развитие тазобедренных суставов. Средние значения угла альфа ниже у младенцев, которые родились в зимние и осенние месяцы и высокие у детей, рожденных весной и летом.

Обоснована целесообразность проведения тотального ультразвукового скрининга тазобедренных суставов у детей первого года жизни, так как при использовании системы вы-

борочного обследования групп риска недиагностированной остается 12% патологии тазобедренных суставов у детей (каждый 8 ребенок).

რეზიუმე

ფორმირების დარღვევების კლინიკური დიაგნოზის პრობლემები და მენჯ-ბარძაყის სახსრების განვითარების თავისებურებები სიცოცხლის პირველი წლის ბავშვებში

ვ.ზინჩენკო, მ.კაბაცი, ი.გერცენი

სახელმწიფო დაწესებულება «უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი», ბაჟშეთა და მოზარდთა დაავადებების დეპარტამენტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მენჯ-ბარძაყის სახსრების ფორმირების თავისებურებების დადგენა და მენჯ-ბარძაყის სახსრების ფორმირების დარღვევის განვითარების რისკის მქონე ბავშვებში შერჩევითი სკრინინგის სისტემის გამოყენების შესაძლებლობის დადგენა.

მენჯ-ბარძაყის სახსრები გამოკვლეულია სიცოცხლის პირველი წლის 1539 ბავშვსა და 812 ახალშობილში. ბარძაყის სახსრების გამოკვლევის ორგანიზების სისტემის ეფექტურობის შესაფასებლად მენჯ-ბარძაყის სახსრების ფორმირებაში დარღვევების განვითარების რისკის ჯგუფების მიხედვით, ბავშვები დაყოფილი იყო ორ ჯგუფად: მენჯ-ბარძაყის სახსრების ფორმირების დარღვევის რისკ-ფაქტორებით და/ან კლინიკური ნიშნებით და მათ გარეშე. მენჯ-ბარძაყის სახსრების განვითარების თავისებურებების შესწავლა ჩატარდა ბავშვთა სონოგრაფიული მანევრების საფუძველზე დაბადებიდან 10 თვემდე. მენჯ-ბარძაყის სახსრების შესაფასებლად საავადყოფოში გამოკვლეული ბავშვები, დაბადების სეზონურობის მიხედვით, დაყოფილი იყო ოთხ ჯგუფად: ზაფხულში დაბადებულები (n=116), შემოდგომაზე (n=208), ზამთარში (n=282) და გაზაფხულზე (n=206) ბავშვი. ყველა ბავშვს ჩატარდა თქოს სახსრების ულტრაბგერითი გამოკვლევა რ. გრაფის მიხედვით, კლინიკური ნიშნების და მენჯ-ბარძაყის სახსრების ფორმირების დარღვევების განვითარების რისკ-ფაქტორების დადგენა. მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავებულია განსხვავების მნიშვნელობის გაანგარიშებით. სტატისტიკური მნიშვნელობის დონე დაფიქსირდა $p < 0,05$. სტატისტიკური გაანგარიშება განხორციელდა Microsoft Excel-ისა და Windows 5.1-ის სტატისტიკური მონაცემების ანალიზის პაკეტის გამოყენებით.

მენჯ-ბარძაყის სახსრების ფორმირებისას დარღვევების კლინიკური დიაგნოზის მეთოდს არ აქვს საკმარისი სიზუსტე და მგრძობელობა, რომ განისაზღვროს მენჯ-ბარძაყის სახსრების ფორმირების დარღვევების ყველა ფორმა. მიღებული სტატისტიკური გამოთვლები საშუალებას იძლევა გამოტანილ იქნას დასკვნები Acetebulum-ის განვითარების და ოსიოგენეზის პოტენციალზე - მენჯ-ბარძაყის ჯანმრთელ სახსარს აქვს განვითარების მნიშვნელოვანი პოტენციალი სიცოცხლის პირველ 3 თვეში. წლის სხვადასხვა სეზონზე ახალშობილთა მენჯ-ბარძაყის სახსრების მდგომარეობის შეფასებამ გამოავლინა სეზონური ფაქტორების გავლენა თქოს სახსრების განვითარე-

ბაზე. საშუალო ალფა მნიშვნელობები უფრო დაბალია ზამთარში და შემოდგომის თვეებში დაბადებულთათვის და უფრო მაღალია გაზაფხულზე და ზაფხულში დაბადებულთათვის.

დასაბუთებულია მენჯ-ბარძაყის სახსრების მთლიანი ულტრაბგერითი სკრინინგის სისტემის მიზანშე-

წონილობა სიცოცხლის პირველი წლის ბავშვებში იმის გათვალისწინებით, რომ რისკის ჯგუფების შერჩევითი გამოკვლევის სისტემის გამოყენებისას პათოლოგიის 12% (ყოველ 8 ბავშვზე) მენჯ-ბარძაყის სახსრების ფორმირების დარღვევები არ არის დიაგნოზირებული.

НЕКОТОРЫЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Зедгинидзе А.Г., ²Шенгелая А.Т., ²Джашиашвили С.З.

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И. Берташвили, Тбилиси;
²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Внимание населения всего мира, медиков и исследователей по сей день приковано к проблеме распространения, профилактики и определения механизмов воздействия инфекционного процесса COVID-19. По данным большинства ученых различных стран [8,10,20], COVID-19 редко встречается у детей, а в случаях заражения процесс протекает легче, чем у взрослых. Однако для пациентов онкогематологического профиля риск заболевания увеличивается. По данным китайских исследователей [13,21], у онкологических больных уровень летальности, связанной с COVID-19, составляет примерно 5-6%, что в 1-3 раза выше, чем при тяжелых формах COVID-19 без онкологии. У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями в сочетании с COVID-19 уровень летальности достигает 37%. Известно, что лица со слабой иммунной системой особенно уязвимы для коронавирусной инфекции, так как в профилактике и борьбе с вирусами основную роль играет иммунитет. Серьезным онкологическим заболеванием у детей, вызывающим ослабление иммунитета, является лейкоз [9]. В литературе описаны единичные случаи детского лейкоза в сочетании с COVID-19 и показано, что у детей с онкогематологической патологией коронавирусная инфекция может протекать как в легкой, так и тяжелой формах [4,14,18,20]. Итальянские ученые [7,8] описали 5 случаев легкой формы COVID-19 у детей с онкологической патологией, которые были успешно вылечены.

В описанных немногочисленных случаях [11,14] коронавирусной инфекции у детей в сочетании с острым лейкозом

представлены клиническое течение и лечение лимфобластных и нелимфобластных форм острого лейкоза с превалированием лимфоидных форм, однако цитологические и цитогенетические данные нигде не разбирались. В данной же статье приводятся клинические данные и некоторые особенности цитогенетических показателей.

Целью исследования явился анализ некоторых цитогенетических показателей у детей с острым лейкозом, ассоциированным с коронавирусной инфекцией.

Материал и методы. Обследованы 6 больных в возрасте от 3 до 14 лет, поступивших в онко-гематологическое отделение гематологического департамента Тбилисского медицинского Университета на базе Детской больницы им. М. Яшвили с острым лейкозом, ассоциированным с COVID-19 инфекцией, выявленной одновременно с лейкозом, или имевшей место за 1-1,5 месяца до его проявления. При постановке диагноза пациентам проведены все предусмотренные общепринятым протоколом анализы. Выявленные формы лейкоза представлены в таблице 1.

При цитогенетическом анализе, помимо хромосомного исследования костного мозга с использованием G-метода окраски, у части пациентов усовершенствованным методом Stich в эксфолиативных буккальных клетках изучен уровень микроядер.

Результаты и обсуждение. С декабря 2019 г. по май 2020 г. в онко-гематологическое отделение детской больницы им. М. Яшвили поступило 25 больных острым лейкозом, что соответствовало обычным ежегодным случаям, конста-

Таблица 1. Диагноз больных

Больные	Возраст	Пол	Диагноз
К.Г	14	муж	ОМЛ (M5)
М.Н	4	жен	ОЛЛ (CommonB)
Н.Д	4	муж	ОЛЛ (PreB)
К.Д	3.5	жен	ОЛЛ CommonB
Б.М	3	жен	ОЛЛ (Common B)
Б.Н	7	муж	Т-ОЛЛ (Cortical)

ОМЛ (M5) – Острый монобластный лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

Т-ОЛЛ – Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз

Таблица 2. Цитогенетические данные больных (n=6)

№	Б-ой	Картиотип
1	К.Г	46,XY, 20% ппл.
2	М.Н	59,XXX, ппл., с фрагментацией, пульверизацией
3	Н.Д	46, XY
4	К.Д	62, XY
5	Б.М	46, XX, 25% ппл. с пульверизацией
6	Б.Н.	46, XY, t(1p-,14q-,7q+)ппл с фрагментацией

тируемым в Грузии [3], из них у 6 пациентов отмечалась COVID-19 инфекция, установленная при поступлении или имевшая место за 1-1,5 месяца до проявления лейкоза. Приведены 3 случая из практики.

Первый случай. Больной К.Г. 14 лет поступил 14.12.20 г. с диагнозом острый лейкоз. У пациента с 26.11.20 г. отмечались общая слабость, повышение температуры до 38°C, боль в горле, затруднение дыхания, сильный кашель. 01.12.20 г. выявлен положительный тест на Sars-Cov-2 антиген и больной госпитализирован в специализированное отделение, где установлено двустороннее воспаление лёгких с индексом поражения 17 баллов. Проводилось соответствующее лечение, однако состояние ухудшалось и больной переведён в детскую клинику им. И. Цицишвили. В результате интенсивной терапии состояние улучшилось, однако в периферической крови наблюдалось повышение количества лейкоцитов, нейтропения, моноцитоз и 24% бластных клеток. С диагнозом лейкоза пациент переведён в онко-гематологическое отделение детской больницы им. М. Яшвили. После выявления антигена Sars-Cov-2 прошло 17 дней. При поступлении отмечались сильная общая слабость, адинамия, бледность покровов с отрубеподобными макулярными пятнами, снижение тургора. Тоны сердца слегка приглушённые, в лёгких – единичные сухие хрипы; менингитные признаки и фокальная неврологическая симптоматика не отмечались; живот мягкий, безболезненный, умеренная гепато-спленомегалия. Лабораторные данные: в периферической крови лейкоцитоз – $61,5 \times 10^9/L$. Моноцитоз-49,9%, СОЭ – 70мм/час. В костном мозге – бластов 20,5. Иммунофенотипированием установлена AML M5b форма. Молекулярно-генетическим исследованием аберрации не выявлены; цитогенетический анализ: кариотип 46, XY. Отмечается наличие полиплоидных клеток с фрагментацией хромосом. Проведены предусмотренные «AML BFM 2004» программой 5 курсов. 1. AIE. 2. HAM. 3. AI. 4. hAM. 5. HA. Течение болезни острое. Осложнения: обусловленная химиотерапией панцитопения, гектическая лихорадка, грибковый стоматит. Проводилась антибактериальная и противогрибковая терапия, трансфузии эритроцитарной массы и тромбоконцентрата. В настоящее время у пациента полная клинико-гематологическая ремиссия. Учитывая форму лейкоза, рекомендуется трансплантация костного мозга.

Второй случай. Больная М.Н, 4 года, поступила 18.12.20 г. с диагнозом – острый лейкоз. 24.11.20 г. дома установлен COVID-19. Болезнь проходила в лёгкой форме, отмечались мелкие кровоизлияния на нижних конечностях. 15.12.20 г. на дому сделан анализ периферической крови: лейкоциты $41 \times 10^9/L$., умеренная анемия, тромбоцитопения, 81,5% бластных клеток. С диагнозом острого лейкоза больная госпитализирована в онко-гематологическое отделение детской больницы им. М. Яшвили. При поступлении общее состояние средней тяжести, отмечались бледность, гепато-

спленомегалия. Цитология спинно-мозговой жидкости без изменений. В пунктате костного мозга выявлена тотальная бластемия (96%). Иммунофенотипированием установлен Common B ALL вариант острого лейкоза. Молекулярно-генетическое (ПЦР) исследование аберраций не выявило. Наличие CMV и EBV исключено. Цитогенетически установлен гипердиплоидный клон 59XXX. Проведённая 28.01.21 г. компьютерография в паренхиме левого лёгкого выявила участки инфильтрации с перифокальной реакцией. Лечение проводилось по протоколу “ALL-IC-BFM-2009”. В процессе лечения развилась медикаментозная цитопения. Проведена трансфузионная и противобактериальная терапия. На 15 день лечения констатирована костно-мозговая ремиссия (бласты 3,5%). В настоящее время у больной полная клинико-гематологическая ремиссия. По протоколу “М” продолжается курс консолидации. Общее состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Необходимо продолжение лечения по протоколу BFM, а затем переход на защитную терапию.

Шестой случай. Больной Н.Б., 7 лет. Поступил 22.04.21 г. с подозрением на острый лейкоз. При поступлении отмечалась общая слабость, потливость, лихорадка, лейкоцитоз, тромбоцитопения и бластемия 26,55%. В тот же день выполнен тест на Covid-19 и подтверждено наличие SARS-CoV-2 антигена. Пациента перевели в детский ковидный центр и поместили в реанимационное отделение. В пунктате костного мозга выявлено бластов 62%. Цитогенетический анализ показал аномальный клон и отмечено наличие полиплоидных метафаз с пульверизацией хромосом. Проведено молекулярно-генетическое и иммунологическое исследования, установлен диагноз Cortical T-ОЛЛ. Проведены симптоматическое и трансфузионное лечение и назначен преднизолон. От специализированного лечения родители отказались. Под расписку забрали пациента и 17.05.21г. перевезли больного в Турцию.

У трёх остальных пациентов выявлен лимфобластный вариант острого лейкоза. При цитогенетическом анализе, помимо выявления аномальных клонов, привлекало внимание количество околополиплоидных и полиплоидных (ппл) метафаз. У 5 пациентов отмечалось либо наличие полиплоидных (около-тетраплоидных) клеток, либо клон с количеством хромосом около 60 (таблица 2). В таблице 2 приводятся цитогенетические данные обследованных больных (n=6).

У пациента Б.Н. (6 случай) с одновременным заболеванием COVID-19 и лейкозом выявлен клон со сложным аномальным кариотипом: 46, XY, t(1p-;14q-;7q+) и ппл метафазы с фрагментацией хромосом (фото 1).

Помимо тетраплоидов, у 3 пациентов (случаи 2, 5, 6) обнаружены аномальные метафазы с пульверизацией, фрагментацией (измельчением) хромосом (фото 2), что является результатом патологии митозов.

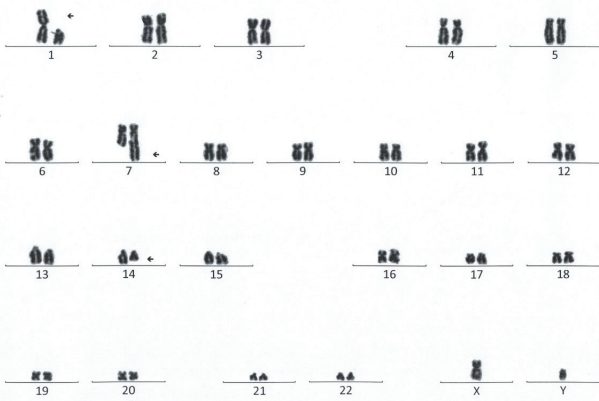


Фото 1. Аномальный кариотип: 46, XY, t(1p-;14q-;7q+)

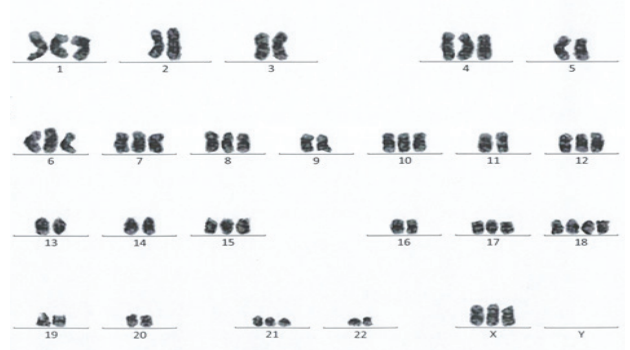
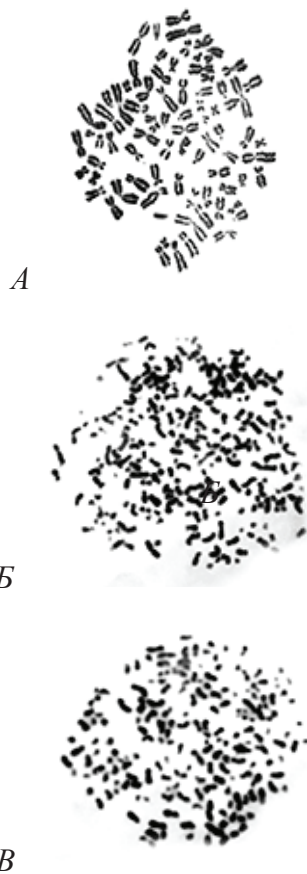


Фото 3. Аномальный клон 59, XXX, +1,4,6,7,8,10,12,15,17,18,18,21



А - околотетраплоидная метафаза; Б - фрагментация хромосомом; В - пульверизация хромосомом
Фото 2а-в. Полиплоидные метафазы

Выявленное измельчение хромосом указывает, что фрагментация хромосом является клеточной реакцией на стресс, что согласуется с данными J. Stevens et al.[19]. У этих же больных установлен более повышенный уровень микроядер в сравнении с полученными нами ранее данными [2]. В буккальных клетках обнаруживалось по несколько микроядер. У пациентки М.Н. с аномальным клоном 59,XXX (фото 3) и наличием метафаз с фрагментацией хромосом, в буккальных клетках обнаруживались от 1 до 4 микроядер (фото 4).

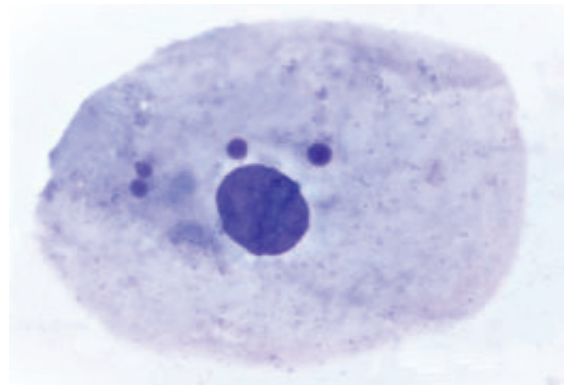


Фото 4. Буккальная клетка с 4 микроядрами

В ходе изучения процесса малигнизации клеток выявлено, что процесс тесно связан с реорганизацией генома, которая нередко выражается структурными или численными изменениями хромосом. Высокую частоту встречаемости полиплоидных клеток, как правило, обнаруживают в опухолевых клеточных популяциях.

Долгое время считалось, что у детей с острым лейкозом количество хромосом более 50 указывает на благоприятный исход [9]. Однако в последние годы появились сообщения о гетерогенном исходе заболевания у пациентов с наличием высокой гипердиплоидии >50, которая встречается у 20-30% детей с ОЛЛ [11,15]. Среди изученных нами ранее 88 больных с ОЛЛ полиплоидные клетки встречались в 20% случаев [1]. Имеются данные о том, что в редких случаях ОМЛ (>1%) с около-тетраплоидным набором хромосом (82-94) выявлен неблагоприятный прогноз [16,17].

В вышеописанных случаях высокая около-тетраплоидия отмечалась у 5 из 6 пациентов, тогда как у остальных 19, поступивших в этот период первичных больных с острым лейкозом, подобные показатели констатированы у 3, что свидетельствует в пользу существования достоверной причинно-следственной связи между инфицированием COVID-19 и полиплоидизацией при остром лейкозе у детей ($\chi^2=95$, $p<0.001$, $df=1$).

Известно, что при канцерогенезе, различных экстремальных воздействиях радиации или вирусной инфекции, раке и предраковых гиперплазиях часто наблюдаются патологические митозы. Нарушения возникают при повреждении структур, участвующих в митотическом делении (хромосомы, митотический аппарат, клеточная поверхность). Фрагментация и пульверизация хромосомом возникает в опухо-

левых клетках, при вирусной инфекции. При массовой фрагментации хромосом большинство фрагментов беспорядочно рассеивается в цитоплазме и не участвует в метакинезе, в результате чего происходит образование микроядер. Часть фрагментов хромосом может попасть в одно из дочерних ядер, отдельные фрагменты обладают способностью воссоединяться своими концами, приводя к различным хромосомным aberrациям [5,19]. Часть выявленных нами хромосомных aberrаций у вышеописанных пациентов, помимо лейкоза, по всей вероятности, обусловлены вирусным воздействием.

При канцерогенезе принята модель двухэтапного развития. Существует теория о необходимых двух ударах при развитии лейкозного процесса. По предложенной модели, острый лимфобластный лейкоз у детей возникает в результате «двух ударов» - «первый удар» происходит пренатально с образованием клона, затем необходим «второй удар» [12]. При канцерогенезе для реализации процесса, помимо предрасположенности, необходимо повторное воздействие.

Развитие лейкемии после или одновременно с COVID-инфекцией и наличие констатированных нами в нескольких случаях хромосомных нарушений параллельно с полиплоидизацией позволяет предположить, что именно короновиром и явился этим «вторым ударом». Следует предположить, что COVID-19 является не пусковым механизмом, а воздействием, способствующим быстрее проявиться уже имеющейся патологии, однако прошло ещё мало времени для того, чтобы определённо судить о роли короновируса в развитии лейкозного процесса в этих случаях.

Пандемия COVID-19 может по-разному влиять на детей. Ещё многое предстоит узнать о заболеваемости, лечении и исходах COVID-19 у пациентов вообще и в случаях, ассоциированных с лейкозами, в частности.

ЛИТЕРАТУРА

1. ზედგინიძე ა., შენგელაია ა., ორმოცაძე გ. და სხვ. მაღალი ჰიპერდიპლოიდის პროგნოზული მნიშვნელობა მწვავე ლეიკემიით დაავადებულ ბავშვებში. საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე 2020. 46, 5-6. 235-245
2. ორმოცაძე გ., ზედგინიძე ა., შენგელაია ა. და სხვ. ბუკალური მიკრობირთვების დონის ინფორმაციული ფასეულობა მწვავე ლეიკემიით დაავადებულ ბავშვებში ქიმიოთერაპიისადამე ინდივიდუალური მგრძობელობის გამოსავლენად. საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე 2019. 45, 5-6. 501-507.
3. შენგელაია ა. მწვავე ლეიკემიები ბავშვთა ასაკში, თბილისი, 2018, 190 გვ.
4. Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиятдинов А.И., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65 (5):198-203.
5. Успехи молекулярной онкологии 2017. 4. (приложение) Материалы III Всероссийской конференции по молекулярной онкологии 6–8 декабря 2017г., Москва .
6. Attarbaschi A, Mann G, König M, et al.: Near-tetraploidy in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is a highly specific feature of ETV6/RUNX1-positive leukemic cases. Genes Chromosomes Cancer 2006,45(Suppl 6):608–611.
7. Balduzzi P, Brivio A., et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and haemato-oncology centre embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. Bone Marrow Transpl.2020;1–6. DOI:10.1038/41409-020-08950
8. Baruchel A, Bertrand Y, Boissel N. and al. COVID-19 and acute lymphoblastic leukemias of children Bulletin du Cancer 2020 Volume 107, Issue 6, June, Pages 629-632).
9. Braoudaki M., Tzortzatou-Stathopoulou F. Clinical Cytogenetics in Pediatric Acute Leukemia: An Update // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.- 2012. - Vol. 12, N 4.- P. 230-2.
10. Conlon C, McDonnell T., Barrett M. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on child health and the provision of Care in Paediatric Emergency Departments. BMC Health Services Research volume 21, Article number: 279 (2021).
11. Daniela R., Bhatt S., Manvelyan M, et al. Molecular Cytogenetics An unusual T-cell childhood acute lymphoblastic leukemia harboring a yet unreported near-tetraploid karyotype. lMolecular Cytogenetics volume 4, Article number: 20.
12. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer. 2018;18:471-484.
13. Lu X, Zhange L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020;382:1663-1665.
14. Marcia M., Vania B ., Pruccoli G. et al. Acute lymphoblastic leukemia onset in a 3-year-old child with COVID-19 .Pediatr Blood Cancer. 2020 Nov;67(11): e28423. doi: 10.1002/pbc.28423.
15. Moorman AV, Richards SM, Martineau M, et al. . Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2003;4 102:2756–2762.
16. Paulsson K, Forestier E, Lilljebjorn H, et al. Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:21719–21724.
17. Paulsson K, Johansson B. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosom Cancer. 2009;48:637–660.
18. Siordia J Jr, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, et al. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature . Compr Clin Med. 2020 Jul 15:1-12 Compr Clin Med. 2020 Jul 15:1-12.
19. J Stevens J., Abdallah B., Regan S., et al. Comparison of mitotic cell death by chromosome fragmentation to premature chromosome condensation .Mol .Cytogenet. 2010 Oct 19;3:20 doi: 10.1186/1755-8166-3-20.
20. Taub J.W, Ge Y, Xavier .A C.. COVID-19 and childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2020 Jul; 67(7).
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. JAMA.2020;323:1239–1242.

SUMMARY

SOME CYTOGENETIC PARAMETERS IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA ASSOCIATED WITH COVID-19 INFECTION (CASE REPORTS)

¹Zedginidze A., ²Shengelaia A., ²Jashishvili S.

¹Ivane Beritashvili Center for Experimental Biomedicine; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

There are data about 6 cases of acute leukemia in children who have been diagnosed with COVID-19 infection 1-1,5 months before, or at the same time. In 5 patients lymphoblastic and in one monoblastic acute leukemia were diagnosed. The course of leukemia passed without any particular complications. Attention is drawn to the presence in 5 patients of either a clone with

high hyperdiploidy, or the presence of an increased number of polyploid cells. At the same time, pulverization and fragmentation of chromosomes often observed during radiation, viral exposure, cancer and precancerous hyperplasia, were found. It is suggested that the mitosis disorder we identified in several cases of COVID-19, accompanied by polyploidy, pulverization and fragmentation of chromosomes, can be regarded as a “second hit” during development of childhood acute leukemia, or as an accelerator of the manifestation of an already existing process.

Keywords: child leukemia, COVID-19, poliploidy.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Зедгинидзе А.Г., ²Шенгелая А.Т., ²Джашиашвили С.З.

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Описаны клинические случаи 6 больных в возрасте от 3 до 14 лет, поступивших в онко-гематологическое отделение гематологического департамента Тбилисского медицинского Университета на базе Детской больницы им. М. Яшвили с острым лейкозом, ассоциированным с COVID-19 инфекцией, выявленной одновременно с лейкозом, или имевшей место за 1-1,5 месяца до его проявления. У 5 пациентов установлен лимфобластный, у одного монобластный вариант острого лейкоза. Течение лейкоза проходило без особых осложнений. Привлекало внимание наличие у 5 пациентов клона с высокой гипердиплоидией или повышенного количества полиплоидных клеток. При этом обнаруживались пульверизация и фрагментация хромосом, часто наблюдаемая при радиационном, вирусном воздействии, раке и предраковых гиперплазиях.

Развитие лейкемии после или одновременно с COVID-инфекцией и наличие констатированных нами в нескольких случаях хромосомных нарушений параллельно с полипло-

идизацией позволяет предположить, что именно коронавирус и явился «вторым ударом». Следует предположить, что COVID-19 является не пусковым механизмом, а воздействием, способствующим быстрее проявиться уже имеющейся патологии.

რეზიუმე

ზოგიერთი ციტოგენეტიკური მახვენებლები COVID-19 ინფექციასთან ასოცირებული მწვავე ლეიკემიებით დაავადებულ ბავშვებში (შემთხვევები პრაქტიკიდან)

¹ა.ზედგინიძე,²ა.შენგელაია,²ს.ჯაშიაშვილი

¹ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ნაშრომში განხილულია მწვავე ლეიკემიის 6 შემთხვევა ბავშვებში, რომლებსაც დაავადების გამოვლენამდე 1-1,5 თვით ადრე, ხოლო ზოგიერთ შემთხვევაში მწვავე ლეიკემიის პარალელურად, აღენიშნებოდათ COVID-19 ინფექცია. 6 პაციენტიდან ხუთს დაუდგინდა მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია, ხოლო ერთს - მწვავე მიელობლასტური ლეიკემია. შესაბამისი პოლიქიმიოთერაპიის ფონზე აღნიშნულ პაციენტებთან ლეიკემია მიმდინარეობდა განსაკუთრებული კლინიკური გართულებების გარეშე.

ყურადღებას იმსახურებს ის ფაქტი, რომ ციტოგენეტიკური ანალიზით პაციენტების უმრავლესობას აღენიშნებოდა მაღალი ჰიპერდипლოიდია ან პოლიპლოიდური უჯრედების სიმრავლე.

გარდა ამისა, დაფიქსირდა ქრომოსომების პულვერისაცია და ფრაგმენტაცია, რაც დამახასიათებელია ვირუსული, რადიაციული ზემოქმედებისა და კიბოსწინარე ჰიპერპლაზიების დროს.

გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ჩვენს მიერ დაფიქსირებული COVID-19 ინფექციის კორელაცია მწვავე ლეიკემიასთან შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ე.წ «მეორე ბიძგი» მწვავე ლეიკემიის განვითარების პროცესში, ან უკვე არსებული ლეიკემიური პროცესის გამოვლენის დამაჩქარებელი ფაქტორი.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ МЕТОДОВ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОЧАГОВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПО ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

^{1,2}Кайсинова А.С., ³Гербекова Д.Ю., ²Гусова Б.А., ⁴Морозова Т.И.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России; ²Северо-Кавказский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Ессентуки; ³Краевой клинический противотуберкулезный диспансер, Ставрополь; ⁴Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

Всемирной организацией здравоохранения туберкулез (ТБ) объявлен проблемой мирового значения, требующей принятия безотлагательных решений для предотвращения дальнейшего распространения инфекции [1,13,15]. В 2019 г. Россия включена в список 30 стран с наибольшим бременем ТБ, её вклад составляет 2,0% случаев.

Актуальность проблемы обусловлена также тем, что ТБ характеризуется тяжелым течением и полирезистентностью мутировавшего возбудителя, при первичном обнаружении туберкулезного процесса микобактерии туберкулеза (МБТ) уже имеют устойчивость к двум и более специфическим препаратам, что требует мобилизации усилий на всех этапах лечения [5,16].

Очаговый туберкулез легких (ОТЛ) в структуре клинических форм ТБ органов дыхания встречается в 15-20% случаев [7] иногда протекает без субъективных ощущений и обнаруживается, в основном, во время массового флюорографического обследования; при сплошном флюорографическом осмотре населения в 70-75% случаев, при этом, несмотря на относительно доброкачественное течение, у больных с нарушенной иммунной реактивностью заболевание может прогрессировать в деструктивные формы [2,14].

Проведенный анализ восстановительного лечения ТБ показал целесообразность применения естественных лечебных факторов у данной категории больных. Согласно данным курортологов России, естественные и искусственные лечебные факторы, в частности климатотерапия и минеральные воды (МВ), способствуют повышению функционального состояния адаптационных систем организма при различных хронических неинфекционных заболеваниях [9]. Исследования последних лет показали, что высокая терапевтическая эффективность санаторно-курортного лечения (СКЛ) обеспечивается за счёт суммации и взаимопотенцирования благоприятных лечебных эффектов используемых лечебных факторов [10].

В 2014 г. Всемирной организацией здравоохранения разработана Стратегия по ликвидации туберкулеза в период 2016-2035 гг., одобренная Всемирной ассамблеей здравоохранения. Основными её показателями являются: сокращение числа случаев смерти от ТБ в абсолютном выражении на 35% и снижение показателя заболеваемости на 20% в сравнении с уровнем 2015 г. Российскими курортологами доказано, что курортная помощь должна быть обязательной составляющей лечения и медицинской реабилитации больных ТБ: клиническое излечение отмечается в 75-80%, улучшение функциональных показателей - в 95-98%. Однако согласно данным Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России в туберкулезные санатории в 2014-2016 гг. госпитализированы всего 3,7-3,9% впервые выявленных пациентов с туберкулезом и 6,3-6,9% контингентов, состоящих на учете в конце года.

Методика повторной климатореабилитации больных ТБ

органов дыхания в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких на курорте Южного берега Крыма разработана А.А. Ковганко с соавт. [6], которые доказали, что комплексное применение талассо- и аздореспираторной терапии достоверно значительно снижает количество случаев обострений патологического процесса, случаи временной нетрудоспособности, существенно повышает терапевтическую эффективность медицинской, социальной и профессиональной реабилитации.

Для повышения эффективности лечения больных ТБ верхних дыхательных путей А.О. Гюсан и Б.Б. Ураскуловой [4] разработана технология климатотерапии в условиях горного курорта Теберда и констатировано, что «... дозированное использование климатотерапии повышает непосредственную эффективность лечения, является мощным патогенетическим средством, повышает сопротивляемость организма инфекции...».

На доказательном уровне М.Н. Гришиным с соавт. [3] показано, что больные с впервые выявленными малыми формами ТБ легких в фазе инфильтрации и рассасывания без бактериовыделения могут получать лечение в санатории без стационарного этапа с высокой терапевтической эффективностью.

На сегодняшний день разработаны новые методы магнитотерапии с использованием сфокусированного импульсного магнитного поля с подтвержденными обезболивающим, противовоспалительным, регенерирующим эффектами. Хорошо известно, что магнитотерапия оказывает противовоспалительный, иммуномодулирующий эффекты при патологии органов дыхания, способствует рассасыванию экссудативного перифокального воспаления, ускорению регенерирующих процессов [12].

Цель исследования - оценка эффективности комплексного лечения больных очаговым туберкулезом легких в фазе рассасывания и уплотнения на санаторно-курортном этапе с применением питьевой минеральной воды средней минерализации и сфокусированной импульсной магнитотерапии на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

Материал и методы. Проведено комплексное рандомизированное проспективное исследование, в которое включены 120 больных ОТЛ в фазе рассасывания и уплотнения, поступивших в санаторий «Теберда» на СКЛ. Критерии включения в исследование: больные с впервые выявленным очаговым туберкулезом легких в фазе рассасывания и уплотнения; возраст 20-59 лет; пациенты обоего пола; проведенная стандартная интенсивная противотуберкулезная химиотерапия в противотуберкулезных учреждениях по месту жительства; стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями; добровольное информированное согласие больных на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критерии невключения в исследование: общие противопоказания к физиотерапии и санаторно-курортному лечению; чрезмерное потребление алкоголя (>20 г/день); инфицирование вирусом иммунодефицита человека. Критерии исключения из исследования: раз-

витие аллергических, гепатотоксических и других нежелательных реакций на противотуберкулезные химиопрепараты в ходе исследования; развитие патологической бальнеореакции на прием минеральной воды.

Все пациенты методом простой рандомизации распределены в 3 группы, получающие различные лечебные комплексы. Рандомизация осуществлялась с учетом пола, возраста, стадии и длительности заболевания, клинических проявлений и сопутствующей патологии. В основной группе 2 (ОГ2; n=42) пациенты получали комплексное СКЛ, которое включало: санаторно-курортный режим, диетическое питание (диета №11 по Певзнеру) с суточной калорийностью 3500 ед.: белков – 120-150 г, (60% – животные), жиров – 100-120 г (25% – растительные), углеводов – 450-500 г, 5 раз в день; лечебную физкультуру (ЛФК) в виде сочетания общетонизирующих упражнений с дыхательными, продолжительностью 25 минут, на курс 20 процедур, ежедневно; терренкур по маршруту №2, протяженностью в оба конца 9136 м, при угле подъема 5-12°, скоростью ходьбы 50-60 шагов в минуту, с постепенным переходом на среднюю скорость движения (до 80-100 шагов в мин); внутренний прием слабоуглекислой среднеминерализованной борной, кремнистой, железистой, хлоридно-гидрокарбонатной натриевой МВ «Теберда» в количестве 3-3,5 мл/кг массы тела, за 30 минут до еды, 3 раза в день, в теплом виде; сфокусированную импульсную магнитотерапию (СИМТ) магнито-терапевтическим комплексом ВТЛ-5000 Magnet с применением технологии сфокусированного магнитного поля (FMF)TM;

использовали 1-2 диска для локальных применений, которые располагали контактно, стабильно разноименными полюсами над областью очагов; с частотой импульсов 50 Гц; магнитной индукцией 30-40 мТл; продолжительностью процедуры 20 минут; ежедневно; курс лечения – 12 процедур; ингаляции с 1% раствором диоксида, на курс лечения – 20 процедур, ежедневно; стандартную противотуберкулезную химиотерапию (ХТ) – изониазид 0,6 г 1 раз в день или метаизид 1,5 г 1 раз в день и пиразинамид 1,5 г 1 раз в день. В основной группе 1 (ОГ1; n=41) больные получали стандартное СКЛ, внутренний прием МВ «Теберда» и противотуберкулезную ХТ по тем же схемам, что и в ОГ2. Группа сравнения (ГС; n=37) – больные получали только стандартное СКЛ и противотуберкулезную ХТ по тем же схемам, что и в ОГ2.

До начала и по окончании лечения, а также спустя 12 и 18 месяцев всем пациентам проведено клинико-функциональное обследование. Изучение качества жизни проводилось посредством методики NAIF (New Assessment and Information Form to Measure Quality of life, разработанной P.Y. Hugenholtz и R.A. Erdman [10]. Оценивались: эмоциональное состояние, физическая активность, социальная, сексуальная и познавательная функции, интегративный показатель качества жизни (ИПКЖ).

Статистическая обработка данных проводилась с применением программных пакетов «Statistica» v.6.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1. Динамика показателей качества жизни по шкале NAIF у больных очаговым туберкулезом легких по данным отдаленных наблюдений (M±m)

Показатели	Сроки лечения	Группа сравнения (n=24)	ОГ1 (n=26)	ОГ1 2 (n=27)
Эмоциональное состояние	до лечения	60,4±5,1#	59,7±4,8#	58,6±4,5#
	после лечения	62,4±5,1#	65,8±5,2	73,3±5,3*
	спустя 12 мес	69,6±5,3	73,6±5,4	77,9±5,8*
	спустя 18 мес	70,3±4,8	72,8±6,1*	75,6±4,9*
Физическая активность	до лечения	53,8±5,1#	53,3±5,2#	52,6±5,1#
	после лечения	61,2±5,2#	66,3±5,0	72,6±5,8*
	спустя 12 мес	69,2±5,6	72,8±5,1*	75,2±5,6*
	спустя 18 мес	69,9±5,0	72,1±4,7*	74,8±5,1*
Социальная функция	до лечения	55,9±5,2#	55,6±5,7#	54,8±4,8#
	после лечения	59,3±5,4#	65,3±5,5	71,4±5,7*
	спустя 12 мес	68,6±5,8	71,2±5,6*	74,8±5,6*
	спустя 18 мес	69,0±5,2	70,6±5,4	75,0±4,8*
Сексуальная функция	до лечения	66,9±5,4#	66,3±5,5#	65,7±5,4#
	после лечения	66,4±5,2#	73,5±5,8	81,6±6,2*
	спустя 12 мес	79,4±5,5	83,2±5,4	86,2±6,1*
	спустя 18 мес	78,3±4,6	82,4±6,2	85,3±5,7*
Познавательная функция	до лечения	69,7±5,6#	69,4±5,3#	68,9±5,5#
	после лечения	72,2±5,5	75,4±5,9	79,6±6,1
	спустя 12 мес	76,3±5,7	79,5±5,6	82,1±6,4
	спустя 18 мес	77,2±5,1	80,3±5,1	80,4±5,6
Интегральный показатель	до лечения	61,3±5,5#	60,8±5,5#	60,2±5,5#
	после лечения	64,3±5,3#	69,3±5,6	75,7±5,7
	спустя 12 мес	73,6±5,6	76,0±5,4	79,2±5,8*
	спустя 18 мес	72,9±4,9	75,6±5,5	78,1±5,3*

примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность различий в сравнении с показателями в исходном состоянии

Таблица 2. Значения обобщенных индексов ближайшей эффективности санаторно-курортного лечения у больных очаговым туберкулезом легких

Обобщенные индексы эффективности	Группа сравнения		Основная группа 1		Основная группа 2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Клинический	41,21±3,44	24,68±2,82*	42,9±3,54	22,81±2,87*	42,4±2,21	20,3±2,24*
	-16,53		-20,09		-22,1	
Лабораторный	38,4±2,21	26,38±1,22*	39,11±2,14	20,01±1,31*	38,48±2,24	16,14±1,33*
	-12,02		-19,1		-22,34	
Психологический	61,24±3,25	40,15±2,36*	62,04±3,36	38,4±1,21*	61,9±3,48	36,3±1,45*
	-21,09		-24,04		-25,6	
Интегральный	76,8±4,45	60,48±4,21*	77,4±4,12	57,36±3,01*	76,92±4,56	53,58±3,22*
	-16,32		-20,04"		-23,34"	

примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей ГС

Результаты и обсуждение. Для оценки эффективности СКЛ больных ОТЛ проведен сравнительный анализ КЖ больных всех трех групп по шкале NAIF (таблица 1) непосредственно после лечения и спустя 12 и 18 мес. Выявлено, что ИПКЖ в ОГ2 непосредственно после лечения в сравнении с исходными значениями улучшился на 20,4% ($p < 0,05$), а спустя 12 мес. был выше на 24,0% ($p < 0,05$), через 18 мес – сохранялся на этом же уровне (улучшение на 22,9%; $p < 0,05$) в 91,7% случаев. В ОГ1 динамика показателей шкалы NAIF непосредственно после лечения в сравнении с исходными значениями была недостоверной: ИПКЖ улучшился всего на 12,3% ($p > 0,05$), а спустя 12 мес. данный показатель достоверно улучшился на 20% ($p < 0,05$), через 18 мес. – эффект сохранялся (улучшение на 19,6%; $p < 0,05$) в 81,0% случаев. В ГС непосредственно после СКЛ наблюдалась только тенденция к улучшению КЖ по шкале NAIF, спустя 12 мес. ИПКЖ улучшился на 16,7% по отношению к исходным данным, через 18 мес. отмечено сохранение клинического эффекта в 76,4% случаев. Более всего сохранение терапевтического эффекта отмечалось по шкалам: социальное функционирование, физическая активность, эмоциональное состояние. Улучшение эмоционального состояния сопровождалось уменьшением выраженности астенического синдрома, отмечены снижение уровней тревоги и депрессии ($r = -0,54$; $p < 0,001$).

Проведенный корреляционный анализ подтвердил обоснованность разработанной нами новой медицинской технологии: чем выше был ИПКЖ, тем более длительной была ремиссия заболевания ($r = +0,68$; $p < 0,001$), менее выраженной интенсивность тревожно-депрессивных расстройств ($r = -0,71$; $p < 0,001$), лучше была рентгенологическая картина легких ($r = -0,63$; $p < 0,001$).

У всех пациентов проведена интегральная оценка индексов эффективности (ИЭ): клп жого, лабораторного, психологического по формуле:
$$ИЭ = \sqrt{\sum a_i^2}$$

где a_i – клинические показатели, лабораторные данные и данные психологического тестирования, имеющие значение от 1 до 20 баллов в зависимости от степени выраженности и отклонения от нормы. Во всех группах ИЭ имели положительную динамику, что подтверждает наши предположения о том, что комплексное СКЛ больных ОТЛ с внутренним применением среднeminерализованной МВ «Теберда» и СИМТ на проекцию грудной клетки

(на область очагов) на фоне противотуберкулезной ХТ способствует существенному улучшению клинико-функциональных и лабораторных показателей (таблица 2). Следует отметить достоверно значимое преимущество разработанных нами лечебно-реабилитационных методик СКЛ очаговых форм ТБ относительно традиционно принятого лечебного комплекса: в 1,23 ($p < 0,05$) раза в ОГ1 и в 1,43 ($p < 0,01$) раза в ОГ2.

При этом достоверная положительная динамика в группах, в которых использовались природные и искусственные лечебные факторы, объясняется, с одной стороны, компарантностью, когда используемые лечебные факторы, воздействуя на различные звенья патогенеза, оказывают существенный саогенетический эффект, а с другой стороны – суммация и потенцирование их лечебных эффектов и противотуберкулезных химиопрепаратов также способствовали оптимизации лечебных мероприятий.

Вывод. Анализ непосредственных и отдаленных наблюдений (спустя 12 и 18 месяцев) санаторно-курортного лечения больных очаговым туберкулезом легких в фазе рассасывания и уплотнения показал, что комплексное применение климато-, бальнео- и сфокусированной магнитотерапии на фоне противотуберкулезной химиотерапии позволяет существенно восстановить качество жизни: интегральный показатель качества жизни спустя 12 и 18 месяцев после санаторно-курортного лечения улучшился в группе 2, в среднем, на 23,5% ($p < 0,05$) у 91,7% пациентов, в группе 1 – на 19,8% ($p < 0,05$) у 81,0%, в группе сравнения – на 16,7% у 76,4%.

ЛИТЕРАТУРА

- Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Осинец В.С., Эргешов А.Э. Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Туберкулез и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 7. - С. 21-27.
- Белов С.А., Григорюк А.А. Хирургическая тактика при очаговых образованиях легкого в противотуберкулезном стационаре // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2019. - Т. 97, № 7. - С. 18-20.
- Гришин М.Н., Аухадиев Н.Н., Корчагина Е.О., Зайцев Ю.А. Значение санаторного этапа лечения в реабилитации больных туберкулезом // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2018. - № 3. - С. 178.

4. Гюсан А.О., Ураскулова Б.Б. Климатотерапия туберкулеза верхних дыхательных путей в условиях горного курорта Теберда // *Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оториноларингологии»*. - Благовещенск, 2017. - С. 52-56.
5. Дужий И. Д., Кравец А. В., Попов С. В., Гнатенко И. А. Оптимизация хирургического лечения химиорезистентного туберкулеза легких // *Новости хирургии*. - 2019. - Т. 27, № 2. - С. 138-145.
6. Ковганко А. А., Ковганко П. А., Добромислов В. В. Результаты повторной климатореабилитации больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от состояния бронхиальной проходимости на курорте Южного берега Крыма Часть I. Эффективность этапной климатореабилитации на протяжении четырех лет // *Сборник «Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации»*: Труды Крымского республиканского учреждения «НИИ им. И. М. Сеченова». - Ялта, 2012. - С. 47-79.
7. Носова Е. Ю., Краснова М. А., Макарова М. В., Галкина К. Ю., Хахалина А. А., Исакова А. И., Крылова Л. Ю., Михайлова Ю. Д., Фрейман Г. Е., Сафонова Г. С. Алгоритм ускоренной микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза: Методические рекомендации. - М., 2018. - 29 с.
8. Оранский И.Е., Гуляев В.Ю., Федоров А.А., Веселкова Е.Е. Суточная вариабельность частотных характеристик электромагнитного поля биологически активных точек как маркер при назначении физиотерапии // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. - 1996. - № 4. - С. 6-8.
9. Уйба В.В., Казаков В.Ф., Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Колбахова С.Н., Глухов А.Н. Перспективы технологической медицинской реабилитации на санаторно-курортном этапе // *Курортная медицина*. - 2017. - № 4. - С. 3-10.
10. Пушкарев А.Л., Аринчина Н.Г. Методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Методические рекомендации БНИИЭТИН. Минск, 2000:16.
11. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / под. ред. Г.Н. Пономаренко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 688 с.
12. Ходосова К. К., Фотина О. Н., Денисенко Ю. К. Иммунореабилитация больных бронхиальной астмой с применением низкочастотной импульсной магнитотерапии // *Биорадикалы и антиоксиданты*. - 2016. - Т. 3, № 3. - С. 150-151.
13. Цыбикова Э. Б., Зубова Н. А. Подходы к организации выявления туберкулеза органов дыхания в условиях снижения его распространенности // *Туберкулез и болезни легких*. - 2019. - Т. 97, № 9. - С. 33-39.
14. Черствая Е.В. Сравнительная характеристика особенностей ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя // *Территория науки*. - 2018. - № 1. - С. 182-187.
15. Naidoo P., Theron G., Rangaka M. X., Chihota V. N., Vaughan L., Brey Z. O., Pillay Y. The South African Tuberculosis Care Cascade: Estimated Losses and Methodological Challenges // *J. Infect Dis*. - 2017. - Vol. 6. - P. 216-217.
16. Reissig A., Mempel C., Schumacher U., Copetti R. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines // *Lung*. - 2013. - Vol. 191, N 3. - P. 239-246.

SUMMARY

ASSESSMENT OF EFFICACY OF NEW METHODS OF SANATORIUM-SPA TREATMENT IN PATIENTS WITH FOCAL PULMONARY TUBERCULOSIS AGAINST THE DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS

^{1,2}Kaisinova A., ³Gerbekova D., ²Gusova B., ⁴Morozova T.

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - a branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia; ²North-Caucasian Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency, Essentuki; ³Regional Clinical Antituberculous Dispensary, Stavropol; ⁴Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Healthcare of Russia

The purpose of the study is to estimate the effectiveness of complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis in the phase of resorption and carnification at the spa stage with the use of drinking mineral water of medium mineralization and focused pulse magnetic therapy in combination with antituberculous chemotherapy.

In order to solve the tasks, the study included 120 patients with focal pulmonary tuberculosis in the phase of resorption and carnification who came to sanatorium "Teberda" to get spa treatment. The patients were distributed into 3 groups by simple randomization: in the comparison group the patients received climatic- and anti-tuberculosis chemotherapy; in the main group 1 the patients were additionally prescribed drinking mineral water "Teberda"; in the main group 2 the patients had a focused magnetic therapy in addition to the treatment of the 1st group.

The analysis of immediate and long-term follow-ups (12

and 18 months later) of sanatorium-and-spa treatment of the patients with focal pulmonary tuberculosis in the phase of resorption and carnification showed that the integrated use of climatic-, balneo- and focused magnetic therapy against the background of anti-tuberculosis chemotherapy makes it possible to significantly restore the quality of life: the integral indicator of quality of life in 12 and 18 months after the spa treatment improved in average by 23.5% ($p < 0.05$) with 91.7% of the patients, in the main group 1 - by 19.8% ($p < 0.05$) with 81.0%, in the comparison group - by 16.7% with 76.4% of the patients.

The inclusion of drinking mineral waters and focused magnetic therapy in the sanatorium-and-spa treatment of patients with focal tuberculosis in the phase of resorption and carnification contributes to the optimization of therapeutic measures.

Keywords: focal pulmonary tuberculosis, spa treatment, quality of life, mineral waters, focused magnetic therapy.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ МЕТОДОВ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ОЧАГОВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПО ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

^{1,2}Кайсинова А.С., ³Гербекова Д.Ю., ²Гусова Б.А., ⁴Морозова Т.И.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного
медицинского университета Минздрава России; ²Северо-Кавказский Федеральный научно-клинический центр
Федерального медико-биологического агентства, Эссентуки; ³Краевой клинический противотуберкулезный диспансер,
Ставрополь; ⁴Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

Цель исследования - оценка эффективности комплексно-го лечения больных очаговым туберкулезом легких в фазе рассасывания и уплотнения на санаторно-курортном этапе с применением питьевой минеральной воды средней минерализации и сфокусированной импульсной магнитотерапии на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

В исследование включены 120 больных очаговым туберкулезом легких в фазе рассасывания и уплотнения, которые поступили в санаторий «Теберда» на санаторно-курортное лечение. Методом простой рандомизации пациенты распределены в 3 группы: в группе сравнения пациенты получали климато- и противотуберкулезную химиотерапию; в группе 1 больным дополнительно назначена питьевая минеральная вода «Теберда»; в группе 2 в дополнение к питьевой минеральной воде «Теберда» – сфокусированная магнитотерапия.

Анализ непосредственных и отдаленных результатов спустя 12 и 18 месяцев санаторно-курортного лечения больных очаговым туберкулезом легких в фазе рассасывания и уплотнения показал, что комплексное применение климато-, бальнео- и сфокусированной магнитотерапии на фоне противотуберкулезной химиотерапии позволяет существенно восстановить качество жизни: интегральный показатель качества жизни спустя 12 и 18 месяцев после санаторно-курортного лечения улучшился в группе 2, в среднем, на 23,5% ($p<0,05$) у 91,7% пациентов, в группе 1 – на 19,8% ($p<0,05$) у 81,0%, в группе сравнения – на 16,7% у 76,4%.

Включение питьевых минеральных вод и сфокусированной магнитотерапии в комплекс санаторно-курортного лечения больных очаговым туберкулезом легких в фазе рассасывания и уплотнения способствует оптимизации лечебных мероприятий.

რეზიუმე

სანატორიულ-კურორტული მკურნალობის ახალი მეთოდების ეფექტურობის შეფასება ცხოვრების ხარისხის მაჩვენებლების დინამიკის მიხედვით პაციენტებში ფილტვების კეროვანი ტუბერკულოზით

^{1,2}ა.კაისინოვა, ³დ.გერბეკოვა, ²ბ.გუსოვა, ⁴ტ.მოროზოვა

¹პიატიგორსკის სამედიცინო-ფარმაცევტული ინსტიტუტი – ვოლგოგრადის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ფილიალი; ²ფედერალური სამედიცინო-ბიოლოგიური სააგენტოს ჩრდილოკავკასიის ფედერალური სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, ესენტუკი; ³ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო სამხარეო კლინიკური დისპანსერი, სტავროპოლი; ⁴სარატოვის ვ.რ.აზუმოვსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კომპლექსური მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება პაციენტებში ფილტვების კეროვანი ტუბერკულოზით გაწოვისა და გამკვრივების ფაზაში სანატორიულ-კურორტული მკურნალობის ეტაპზე საშუალო მინერალიზაციის მინერალური სასმელი წყლის გამოყენებით და ფოკუსირებული იმპულსური მაგნიტოთერაპიით ანტი-ტუბერკულოზური ქიმიოთერაპიის ფონზე.

გამოკვლევაში ჩართული იყო 120 პაციენტი ფილტვების კეროვანი ტუბერკულოზით გაწოვისა და გამკვრივების ფაზაში, რომელთაც სანატორიულ-კურორტული მკურნალობისათვის მიმართეს სანატორიუმ “ტებერდას”. რანდომიზაციის მეთოდით პაციენტები დაიყო სამ ჯგუფად: შედარების ჯგუფის პაციენტები იღებდნენ კლიმატურ მკურნალობას და ანტიტუბერკულოზურ ქიმიოთერაპიას; I ჯგუფის პაციენტებს დამატებით დანიშნული ჰქონდათ სასმელი მინერალური წყალი “ტებერდა”; II ჯგუფის პაციენტებს, სასმელ მინერალურ წყალთან ერთად, ჩაუტარდათ ფოკუსირებული მაგნიტოთერაპია.

ფილტვების კეროვანი ტუბერკულოზის მქონე პაციენტების გაწოვისა და გამკვრივების ფაზაში სანატორიულ-კურორტული მკურნალობის უშუალო და 12 და 18 თვის შემდეგ გრძელვადიანი შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ კლიმატო-, ბალნეო- და ფოკუსირებული მაგნიტოთერაპიის კომპლექსური გამოყენება ანტიტუბერკულოზური ქიმიოთერაპიის ფონზე იძლევა ცხოვრების ხარისხის მნიშვნელოვნად აღდგენის საშუალებას: ცხოვრების ხარისხის ინტეგრალური მაჩვენებელი სანატორიულ-კურორტული მკურნალობის 12 და 18 თვის შემდეგ II ჯგუფის პაციენტების 91,7%-ში გაუმჯობესდა, საშუალოდ, 23,5%-ით ($p<0,05$), I ჯგუფის პაციენტების 81,0%-ში - 19,8%-ით ($p<0,05$), შედარების ჯგუფის 76,4%-ში კი - 16,7%-ით.

სასმელი მინერალური წყლების და ფოკუსირებული მაგნიტოთერაპიის ჩართვა ფილტვების კეროვანი ტუბერკულოზით პაციენტების სანატორიულ-კურორტული მკურნალობის კომპლექსში გაწოვისა და გამკვრივების ფაზაში ხელს უწყობს სამკურნალო დონისძიებების ოპტიმიზებას.

USE OF 15 MIRU-VNTR GENOTYPING FOR DISCRIMINATING *M. TUBERCULOSIS* CLINICAL ISOLATES FROM KAZAKHSTAN

^{1,2}Akhmetova A., ^{1,2}Akilzhanova A., ³Bismilda V., ³Chingissova L., ¹Kozhamkulov U.

¹Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan; ²Department of General Biology and Genomics, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan; ³National Reference Laboratory, National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

Tuberculosis (TB) still remains one of the important health issues in Kazakhstan. According to World Health Organization (WHO), in 2018 the estimates of TB incidence and TB mortality in Kazakhstan were 68 cases per 100,000 population and 2,6 deaths per 100,000 population, respectively. Kazakhstan is in the list of 30 countries with high multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cases in the World. The rate of MDR-TB associated with resistance to the main two first-line antituberculosis (anti-TB) drugs rifampicin and isoniazid in Kazakhstan was 26 cases per 100,000 population [1]. With widespread of drug-resistant *M. tuberculosis* strains globally, especially MDR-TB and extensively drug-resistant TB (XDR-TB), the more severe form of MDR-TB monitoring and control of the disease distribution is increasingly important [2].

Genotyping methods of *M. tuberculosis* isolates are important tools that can be used to investigate outbreaks in order to find the source of the infection; to control recurrent cases of tuberculosis; to determine laboratory mistakes. Insertion sequence (IS) 6110 restriction fragment length polymorphism (RFLP) method is the first standardized technique for *M. tuberculosis* isolates that was developed by van Embden and his colleagues in 1993 [3]. IS6110-RFLP genotyping is based on determination of the number of IS6110 insertion sequence copies. The number of IS6110 fragments may vary from 0 to 26 copies per isolate. IS6110-RFLP provides the highest discriminatory power for differentiating isolates in comparison to other *M. tuberculosis* genotyping approaches. For this reason today the method is a 'gold standard' of *M. tuberculosis* genotyping. In cases where isolates have less than six IS6110 fragments, a secondary genotyping technique is needed to provide sufficient discrimination [3,4]. Other limitations of IS6110-RFLP method include complexity of the methodology, the need to use a large amount of biomass for the analysis. The method is time-consuming as it can take about 14-21 days from receipt of a sample before IS6110-RFLP results are at hand for comparison. Yet, interlaboratory comparison of IS6110-RFLP patterns can be difficult because of different experimental conditions and data interpretation [5-8]. Spacer oligonucleotide typing (Spoligotyping) is the second widely used method in genotyping of *M. tuberculosis* isolates [9]. This PCR-based technique is based on detection the presence or absence of 43 unique spacers in the direct repeat (DR) locus in the *M. tuberculosis* genome [10]. Small quantities of DNA are sufficient for the analysis, biological samples (sputum, biopsy material) can also be used. Spoligotyping is a quick and convenient genotyping approach that is well suited for the determination of *M. tuberculosis* Beijing family strains [11] the hybridization pattern of which is characterized by the absence of signals between 1 and 34 spacer sequences. Obtained spoligotyping results can be easily analyzed in publicly available databases such as SIT-VIT2 [12] and MIRU-VNTRplus [13]. However, discriminatory power of the technique is low. Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeat (MIRU-VNTR) is another widely used method for genotyping of *M. tuberculosis*. MIRU-VNTR is based on PCR amplification of overlapping

regions of MIRU-VNTR loci scattered throughout the genome and determination of obtained amplicon sizes. As the sizes of repetitive units are known, obtained sizes affect to the number of amplified MIRU-VNTR copies. The method is fast and easy to perform. It takes around 2-3 days from the delivery of a sample to obtain MIRU-VNTR profiles [14]. Digital format of the data enables to compare obtained genotyping data with the derived MIRU-VNTR results in different laboratories of the globe using MIRU-VNTRplus database. The initial scheme of VNTR typing consisted of six exact tandem repeat (ETR) loci in 1998 [15], in 2001 Supply *et.al* [14] suggested to conduct the genotyping by 12 MIRU loci, that is known as classical MIRU set today. In 2006, an extended set of 24 MIRU-VNTR loci that included 15 highly discriminative loci was proposed by Supply *et.al* [16]. Investigations reveal that 12 MIRU typing can be used for large-scale prospective studies, but still needed higher discriminatory power comparable with IS6110 RFLP [14, 17]. However, the use of additional MIRU-VNTR loci in combination with the previously proposed 12 MIRU scheme in both 15 and 24 loci techniques increased discriminatory power of MIRU-VNTR up to that of IS6110 RFLP [16,18,19].

In our previous work (unpublished data), MIRU-VNTR genotyping was carried out for 81 *M. tuberculosis* clinical isolates from Almaty city using 24 loci. Evaluation of different MIRU-VNTR schemes was done for this sample collection. According to the obtained results 15 MIRU-VNTR (12 MIRU+3 ETR) loci were chosen for prescreening of *M. tuberculosis* isolates to reduce labor intensity of the method.

Aim of this study: to conduct genotyping to obtain preliminary information about the genetic diversity and a dominant genotype of *M. tuberculosis* in different regions of Kazakhstan by 15 MIRU-VNTR (12 MIRU+3 ETR) analysis.

Material and methods. *Mycobacterial isolates and clinical data.* A total of 271 *M. tuberculosis* clinical isolates were obtained from newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients from South and North Kazakhstan and Almaty city, the largest city in Kazakhstan from 2016 to 2018. TB patients with a positive result of sputum culture on *M. tuberculosis* were included in the study. Epidemiological and clinical data, including age, gender, ethnicity, susceptibility profiles of mycobacterium samples etc. were collected for each patient. Study protocol, informed consent and all types of recruitment were approved by the Ethics committee of Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University (Protocol №20 from 22.09.2017 and Protocol №05-2020 from 24.09.2020, Nur-Sultan city). Microbiological identification and isolation of pure cultures of *M. tuberculosis* were carried out in National Reference Laboratory of National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan (Almaty city).

Microbiological methods. Solid Lowenstein-Jensen nutrient medium was used for cultivation and isolation of *M. tuberculosis*, all the tubes with cultures were incubated at 36-37°C until colonies grew. Smears were prepared for microscopic examination from all the tubes with grown colonies. These smears were stained according to Ziehl - Neelsen. *In vitro* determination of

susceptibility to anti-tuberculosis drugs was carried out on the Löwenstein–Jensen medium by absolute concentrations method [20, 21] and by using BACTEC-MGIT 960 Mycobacteria Growth Indicator Tube (BD Diagnostic Systems, USA). Drug susceptibility to first line anti-tuberculosis drugs was carried out by absolute concentration method in accordance with WHO recommendations [21]. The results of microbiological investigations were recorded 28 days after sowing the cultures. Isolates were considered resistant when more than 20 colonies had grown on media containing anti-tuberculosis drugs. A loop with the microorganisms was placed in 1 ml of TE buffer (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 7.0) and the bacteria were lysed by boiling at 80°C for 45-60 minutes. Cells were centrifuged at 12,000 rpm for 5 min and then cooled overnight at -20°C. The supernatant containing DNA was used for MIRU-VNTR genotyping of *M. tuberculosis* clinical isolates.

MIRU-VNTR genotyping. All 271 *M. tuberculosis* clinical isolates were genotyped by PCR amplification of 12 MIRU + 3 ETR (ETRA, ETRB, ETRC) in a Thermal cycler (BioRad, USA). Primer sequences for all loci are shown in Table 1. The PCR conditions for all MIRU-VNTR loci were 30 cycles of 30 seconds at 95°C, 1 minute at 63°C, and 1 minute at 72°C. Denaturation and extension steps for all loci were done for 15 minutes. PCR products were visualized on 2% agarose gel stained with ethidium bromide. 50 and 100-bp DNA Ladders (Invitrogen Life Technologies, USA) were used as molecular markers.

Quantity 1 (BioRad) program was used to detect the PCR fragment size and calculate the number of tandem repeats in each MIRU-VNTR locus. 15 MIRU-VNTR (12 MIRU +3ETR) profiles were obtained for all 271 clinical isolates where every number corresponded to the number of tandem repeats in a locus. Reference strain *M. tuberculosis H37Rv* was used as a control. 15-digit allelic profiles of all clinical isolates then were analyzed in MIRU-VNTRplus web resource to identify *M. tuberculosis* lineages. MIRU-VNTR clustering was evaluated using Unweighted pair group method with arithmetic mean (UPGMA) algorithm. Index of allelic polymorphism (h) was used to assess the numerical diversity of MIRU-VNTR loci and was calculated as follows [22]:

$$h=1 - \sum xi^2 [n/(n_i - 1)],$$

where xi is the i allele frequency at the locus, and n is the number of isolates.

Results and discussion. Among 271 patients, 179 (66.1%) were males and 92 (33.9%) were females. The mean age of TB patients was 36.8 years. Two patients were 1 and 2 years old children, the age of the rest patients varied from 18 to 77. Regarding ethnicity 182 (67.2%) TB patients were Kazakhs, 53 (19.6%) - Russians, 12 (4.4%) – Ukrainians, 6 (2.2%) – Uyghurs, 4 (1.5%) – Koreans. Azerbaijanis, Tatars, Germans and Uzbeks were represented by 2 patients (0.7%) in each group. The rest six TB patients (2.2%) belonged to other ethnic groups such as Chechen, Lithuanian, Kyrgyz, Bulgarian, Armenian and Belarusian, respectively.

Table 1. Sequence of primers used in MIRU-VNTR genotyping

Locus	Sequence of primers
MIRU02F MIRU02R	5'-CAGGACACGGGTTCTACTG-3' 5'-GGACTAGGTCGAGGTTGTGTC-3'
MIRU04F MIRU04R	5'-CAGGTCACAACGAGAGGAAGAGC-3' 5'-GCGGATCGGCCAGCGACTCCTC-3'
MIRU10F MIRU10R	5'-GACTTCCAACAGCACCGTCTTATC-3' 5'-TCGCACCGATCACGCTACG-3'
MIRU16F MIRU16R	5'-GTTGGAACGGCGGTTATTGAC-3' 5'-CGGAGTCGTCCAGCAAGACC-3'
MIRU20F MIRU20R	5'-TCGGAGAGATGCCCTTCGAGTTAG -3' 5'-TCACGGTCTCCGACTAACG-3'
MIRU23F MIRU23R	5'-CTCACCAGGATCGCCAAACC-3' 5'-TCTGACTCATGGTGTCCAACC-3'
MIRU24F MIRU24R	5'-GCTTGTGCGGGAAGGCTA-3' 5'-CGATCGCGGATCTTTGCT-3'
MIRU26F MIRU26R	5'-CCAGCAGTTGAGCACAGTTCG-3' 5'-GGATAGGTCGAGTTCGATTTCC-3'
MIRU27F MIRU27R	5'-CGGTGACCAACGTCAGATTC-3' 5'-GCGATGTGAGCGTGCCACTCAA-3'
MIRU31F MIRU31R	5'-CTTCGGCGTCGAAGAGAGCCTC-3' 5'-CGGAACGCTGGTCACCACCTAAG-3'
MIRU39F MIRU39R	5'-CATCGACAACTGGAGCCAAAC-3' 5'-GAAACGTCTACGCCCCACAC-3'
MIRU40F MIRU40R	5'-GCAAGAGCAAGAGCACCAAGC-3' 5'-TGTCTAATCAGGTTCTTCTCTCACGC-3'
ETRAF ETRAR	5'-GATTGAGGGGATCGTGATTGG-3' 5'-AAATCGGTCCCATCACCTTCTTAT-3'
ETRBF ETRBR	5'-GCGAACACCAGGACAGCATCATG-3' 5'-GGCATGCCGGTGATCGAGTGG-3'
ETRCF ETRCR	5'-GTGAGTCGCTGCAGAACCTGCAG-3' 5'-GGCGTCTTGACCTCCACGAGTG-3'

Table 2. *M. tuberculosis* families distributed among clinical isolates in Kazakhstan based on the 15 MIRU-VNTR analysis

<i>M. tuberculosis</i> families	Number of isolates	%
Beijing	177	65.3
LAM	37	13.7
Ural	20	7.4
Cameroon	16	5.9
Haarlem	12	4.4
NEW-1	8	2.9
Delhi/CAS	1	0.4
Total:	271	100

Table 3. Allelic diversity of 15 MIRU-VNTR loci of 271 *M. tuberculosis* clinical isolates from Kazakhstan

MIRU-VNTR loci	Number of repeats											h
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
MIRU 2	-	30	239	2	-	-	-	-	-	-	-	0.21
MIRU 4	2	4	265	-	-	-	-	-	-	-	-	0.04
MIRU 10	-	4	22	182	33	10	6	4	2	4	4	0.52
MIRU 16	-	18	21	230	2	-	-	-	-	-	-	0.27
MIRU 20	-	11	260	-	-	-	-	-	-	-	-	0.07
MIRU 23	-	-	-	4	1	256	10	-	-	-	-	0.1
MIRU 24	-	270	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0
MIRU 26	-	19	-	8	14	207	5	18	-	-	-	0.4
MIRU 27	-	-	3	262	6	-	-	-	-	-	-	0.06
MIRU 31	-	1	49	43	6	166	6	-	-	-	-	0.56
MIRU 39	-	2	99	169	1	-	-	-	-	-	-	0.48
MIRU 40	-	-	18	206	37	8	-	1	1	-	-	0.4
ETR A	-	1	33	54	180	3	-	-	-	-	-	0.51
VNTR 48 (ETR B)	-	9	261	1	-	-	-	-	-	-	-	0.07
VNTR 43 (ETR C)	-	-	40	13	206	12	-	-	-	-	-	0.4

MIRU-VNTR genotyping was performed for 271 *M. tuberculosis* clinical isolates using 15 MIRU-VNTR (12 MIRU + 3 ETR) loci. MIRU-VNTR analysis of 271 *M. tuberculosis* isolates from new cases of tuberculosis identified 97 genotypes, 70 (25.8%) of them were unique and were found only in one isolate among collected *M. tuberculosis* samples. The remaining 201 (74.2%) isolates were grouped into 27 clusters, each containing from 2 to 102 isolates. The biggest cluster consisted of 102 *M. tuberculosis* clinical isolates. Two clusters had 10 and 11 clinical isolates, respectively. One cluster contained 7 isolates, two clusters had 6 isolates and other two clusters 5 isolates each. Three and five clusters consisted of 4 and 3 clinical isolates, respectively. The remaining 11 clusters consisted of 2 *M. tuberculosis* clinical isolates in the cluster.

The results of the 15 MIRU-VNTR genotyping showed that 65.3% of all the isolates belonged to Beijing family strains (Table 2). The second biggest *M. tuberculosis* family that is distributed among new cases of tuberculosis in Kazakhstan is LAM, 13.7% of isolates were identified as strains of this family. In 7.4% cases strains of Ural family were determined. Cameroon and Haarlem families of *M. tuberculosis* were found in 5.9% and 4.4% cases, respectively. Other *M. tuberculosis* families such as NEW-1 and Delhi/CAS were detected in less than 3% cases.

The results of the 15 MIRU-VNTR approach revealed the most polymorphic and informative loci (Table 3). Allelic polymorphism analysis of the 15 MIRU-VNTR loci showed that MIRU 31 locus is the most discriminatory locus (h=0.56). The second polymorphic

locus is MIRU 10 (h=0.52) followed by ETRA locus (h=0.51). Allelic diversity of MIRU 26, MIRU 39, MIRU 40 and ETR C loci varied from 0.4 to 0.48. MIRU 24 locus is less informative. Almost all isolates (n=270) had the same allelic variant, index of allelic polymorphism was equal to 0. MIRU 2, MIRU 4, MIRU 16, MIRU 20, MIRU 23, MIRU 27 and ETR B loci were also poor discriminant. Index of allelic polymorphism of the mentioned loci was between 0.04 and 0.27.

Data on drug resistance of 271 clinical isolates to the first-line anti-TB drugs revealed that 58.3% (158 isolates) of isolates were drug-resistant. Among 158 drug-resistant isolates 86 (54.4%) samples were MDR. 39 out of 158 isolates (24.7%) showed polyresistance, where *M. tuberculosis* samples were at least resistant to two drugs except MDR. And 33 out of 158 isolates (20.9%) were mono-resistant. When analysis of drug resistance across *M. tuberculosis* families was conducted, it was noted that Beijing family isolates were more drug-resistant (121 out of 177 isolates, 68.4%), than susceptible (56 isolates, 31.6%). Among LAM family strains the number of drug-resistant isolates was higher too, more than 50% of isolates (20 isolates, 54.1%) were drug-resistant compared to the susceptible ones (17 isolates, 45.9%). MDR strains prevailed among both drug-resistant Beijing and LAM family strains. Among Ural, Cameroon, Haarlem and NEW-1 families, on the contrary, clinical isolates were more susceptible – 11 out of 20 (55%), 11 out of 16 (68.7%), 10 out of 12 (83.3%), 7 out of 8 (87.5%), respectively. One isolate that belonged to Delhi/CAS family was susceptible (Table 4).

Table 4. Drug resistance of 271 isolates across *M. tuberculosis* families

<i>M. tuberculosis</i> families	Susceptible	Resistant			Number of isolates
		Monoresistant	Polyresistant (resistant at least to two drugs except MDR)	MDR	
Beijing	56	18	32	71	177
LAM	17	7	3	10	37
Ural	11	4	3	2	20
Cameroon	11	4	-	1	16
Haarlem	10	-	1	1	12
NEW-1	7	-	-	1	8
Delhi/CAS	1	-	-	-	1
Total:	113 (41.7%)	33 (12.2%)	39 (14.4%)	86 (31.7%)	271 (100%)
		158 (58.3%)			

Today, more than ten methods of *M. tuberculosis* genotyping tools exist, MIRU-VNTR is one of the widely used method. This approach has proven to be quick and easy to conduct, and allows the comparison of obtained results between laboratories. 12 MIRU loci method has been widely used in many studies, but it is not productive for examination of clustered isolates [23, 24]. The optimized set of 24 MIRU-VNTR loci has slightly high discriminatory power compared to the 15 MIRU-VNTR loci method. However, 15 MIRU-VNTR loci approach is considered as a highly discriminatory technique for first-line *M. tuberculosis* genotyping that can replace 12 MIRU loci methodology [25,26].

Genotyping methods have been used for epidemiological studies of tuberculosis in various countries. In Kazakhstan, several studies were performed on identification of mutations in genes responsible for drug resistance [27, 28], whole genome sequencing of *M. tuberculosis* clinical isolates [29,30] and some studies on molecular genotyping of *M. tuberculosis* [28, 31, 32, 33]. In our work we performed 15 MIRU-VNTR (12 MIRU+3 ETR) analysis to obtain preliminary data about the genetic biodiversity and a prevalent genotype of *M. tuberculosis* in various regions of Kazakhstan.

Genotyping results of 271 *M. tuberculosis* clinical isolates analyzed by the 15 MIRU-VNTR in our study displayed that 7 *M. tuberculosis* families are distributed in studied regions of Kazakhstan. *M. tuberculosis* Beijing family is the largest family identified in our study. 65.3% of all isolates in the study belonged to this family. Beijing family strains were also prevalent genotype in other studies conducted in Kazakhstan. In our previous study Beijing family isolates were found in 78.4% cases among pyrazinamide-susceptible and pyrazinamide-resistant *M. tuberculosis* clinical isolates [28] and in the investigations of Ibrayeva *et.al* [32] 68.3% clinical isolates from the patients in the penitentiary system belonged to Beijing family. The genotyping results were obtained using 12 and 24 MIRU-VNTR loci, respectively in the mentioned studies. In the study of Skiba *et.al* [33] 24 MIRU-VNTR and spoligotyping techniques were used for genotyping, Beijing family strains were identified in 72.2% cases (109/151 isolates). Strains of Beijing family were found in 1990s in Beijing (China) and were responsible for several outbreaks [34, 35]. According to publications, strains of this family affect young individuals [9] and were associated with drug resistance in different countries [36, 37]. Association of Beijing genotype with drug resistance (in general) in Kazakhstan was shown by Kubica *et.al* [31]. Skiba *et.al* revealed association of MDR-TB with *M. tuberculosis* Beijing family isolates in the country [33].

The second largest *M. tuberculosis* family that is determined in Kazakhstan is LAM, the frequency of distribution of LAM family is 13.7%. Strains of LAM family particularly prevalent in South America. Majority of LAM isolates (>90%) distributed in former Soviet Union countries belong to LAM-RUS sublineage and were found in 13.3-41.8% cases [38]. Ural is another *M. tuberculosis* family that is spread in Kazakhstan, strains of this family were detected for the first time in Ural area (Russian Federation) [39]. 7.4% of all isolates were detected as Ural family strains in our study. Strains of LAM and Ural families prevailed among Kazakhstani *M. tuberculosis* isolates after Beijing family strains in investigations of Skiba *et.al* as well [33]. The frequency of these families were 11.3% (17/151 isolates) and 5.3% (8/151 isolates), respectively. The rest four *M. tuberculosis* families (Cameroon, Haarlem, NEW-1 and Delhi/CAS) were identified in less than 6% cases.

When the 15 MIRU-VNTR was introduced to investigate *M. tuberculosis* isolates the most allelic diversity was noted for MIRU 31, MIRU 10 and ETRA loci ($h=0.56, 0.52$ and 0.51). MIRU 24 locus showed the lowest discrimination, index of allelic polymorphism was equal to 0.

In this study, more than 50% (58.3%) of collected 271 clinical isolates were drug-resistant. Among *M. tuberculosis* lineages Beijing and LAM family strains mostly consisted of drug-resistant isolates – 68.4% and 54.1%, respectively with prevalence of multi-drug resistant isolates. Skiba *et.al* [33] showed that 88.9% of MDR isolates belonged to Beijing family ($p<0.0001$) and LAM family strains were more MDR than other non-Beijing genotypes ($p=0.01$). In order to assess whether Beijing and LAM family strains are associated with drug resistance overall and specifically with MDR-TB statistically in our study, we will further conduct DNA sequencing of genes responsible for resistance to first line anti-TB drugs. In spite of some limitations of the study such as samples only from several regions of Kazakhstan, the quantity of samples were higher compared to previous published studies on genotyping of Kazakhstani *M. tuberculosis* strains [28,31,32,33].

Conclusion. The results of 15 MIRU-VNTR (12 MIRU+3 ETR) genotyping showed that Beijing genotype is a dominant genotype of *M. tuberculosis* in the studied regions of Kazakhstan. 65.3% of the clinical isolates were determined as Beijing family strains in our study. Most of Beijing family isolates (68.4% - 121/177) were drug-resistant compared to other *M. tuberculosis* families. MDR-TB prevailed among drug-resistant Beijing (58.7% - 71/121) and LAM family (50% - 10/20) strains. Whether Beijing and LAM family strains have association with

drug resistance in general and especially with MDR-TB statistically will be evaluated further after sequencing of genes responsible for the drug resistance.

Acknowledgements. This study was financed by Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, the grant project AP09259750. The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization. Licence: CCBY-NC-SA3. OIGO. 2019; 58-268.
2. Akkerman O *et al.* Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. // International Journal of Infectious Diseases. 2019. 83: 72-76.
3. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B *et al.* Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. // J Clin Microbiol. 1993; 31:406-9.
4. Molina-Moya B, Lacombe A, García-Sierra N *et al.* PyroTyping, a novel pyrosequencing-based assay for *Mycobacterium tuberculosis* genotyping. // Sci Rep . 2017; 7, 6777. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06760-5>.
5. Jeon S, Lim N, Park S, Park M, Kim S. Comparison of PFGE, IS 6110-RFLP, and 24-Locus MIRU-VNTR for Molecular Epidemiologic Typing of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates with Known Epidemic Connections. // J Microbiol Biotechnol. 2018; 28(2):338-346. doi: 10.4014/jmb.1704.04042.
6. Cláudio José Augusto, Wânia da Silva Carvalho, Isabela Neves de Almeida, Lida Jouca de Assis Figueiredo, Nayanne Gama Teixeira Dantas, Philip Noel Suffys, Silvana Spindola de Miranda. Comparative study of RFLP-IS6110 and MIRU-VNTR from *Mycobacterium tuberculosis* isolated in the state of Minas Gerais, Brazil. // Bacterial, Fungal and Virus Molecular Biology. 2018; 49(3):641-646. DOI: 10.1016/j.bjm.2017.04.015.
7. Jagielski T, Minias A, Ingen JV, Rastogi N, Brzostek A, Żaczek A and Dziadek J. Methodological and Clinical Aspects of the Molecular Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* and Other Mycobacteria. // Clin Microbiol Rev. 2016; 29(2): 239-290.
8. Ei PW, Aung WW, Lee JS, and Chulhun L. Molecular Strain Typing of *Mycobacterium tuberculosis*: a Review of Frequently Used Methods. // J Korean Med Sci. 2016; 31(11):1673-1683.
9. Erie H, Kaboosi H, Javid N, Shirzad-Aski H, Taziki M, Kuchaksaraee MB and Ghaemi EA. The high prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain at an early age and extra-pulmonary tuberculosis cases. // Iran J Microbiol. 2017; 9(6): 312-317.
10. Ramazanzadeh R, Shakib P, Rouhi S, Mohammadi B, Mohajeri P, Borji S. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Iran using spoligotyping. // New Microbes and New Infections. 2020; 38: 100767
11. Mathuria JP, Srivastava GN, Sharma P, Mathuria BL, Ojha S, Katoch VM, Anupurba S. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and its association with drug resistance in North India. // Journal of Infection and Public Health. 2017; 10 (4): 409-41.
12. Couvin D, David A, Zozio T. *et al.* Macro-geographical specificities of the prevailing tuberculosis epidemic as seen through SITVIT2, an updated version of the *Mycobacterium tuberculosis* genotyping database. Infect. Genet. Evol. 2019; 72: 31-43.
13. Thain N, Le C, Crossa A, Ahuja SD, Meissner JS, Mathema B, Kreiswirth B, Kurepina N, Cohen T, Chindelevitch L. Towards better prediction of *Mycobacterium tuberculosis* lineages from MIRU-VNTR data. Infection, // Genetics and Evolution. 2019; 72: 59-66.
14. Shi, J., Zheng, D., Zhu, Y. *et al.* Role of MIRU-VNTR and spoligotyping in assessing the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Henan Province, China. // BMC Infect Dis. 2018; 18: 447.
15. Frothingham, R., and W. A. Meeker-O'Connell. Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats. // Microbiology. 1998; 144:1189-1196.
16. Silva C, Perdigao J, Jordao L, Portugal I. Mycobacterial interspersed repetitive unit typing and mutational profile for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis surveillance in Portugal: a 3-year period overview. // Int J Antimicrob Agents. 2014; 44(6):546-51.
17. Han H, Wang F, Xiao Y, Ren Y, Chao Y, Guo A *et al.* Utility of mycobacterial interspersed repetitive unit typing for differentiating *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Wuhan, China. // J Med Microbiol 2007; 56:1219-23.
18. Weerasekera D, Pathirane H, Madegedara D, Dissanayake N, Thevanesam V & Magana-Arachchi DN. Evaluation of the 15 and 24-loci MIRU-VNTR genotyping tools with spoligotyping in the identification of *Mycobacterium tuberculosis* strains and their genetic diversity in molecular epidemiology studies, Infectious Diseases. 2019; 51 (3): 206-215, DOI: 10.1080/23744235.2018.1551619
19. Sann WWM, Namwat W, Faksri K, Swe TL, Swe KK, Thwin T, Sangka A. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* using 24-locus MIRU-VNTR typing and Spoligotyping in Upper Myanmar. *J Infect Dev Ctries* 2020; 14(11):1296-1305. doi:10.3855/jidc.12998
20. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. WHO. ISBN 978-92-4-151484-2. 2018. P. 13.
21. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Ed. 2nd. Geneva. World Health Organization. 2003. P. 73.
22. Lan Y, Liu M, He R, Li N, Zhang J *et al.* Multiple loci Variable-number Tandem Repeat Typing of Clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Zunyi, Guizhou Province of China. // J Clin Microbiol Biochem Technol. 2015. 1(1):001-006
23. Supply P, Lesjean S, Savine E, Kremer K, van Soolingen D, Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. // J Clin Microbiol. 2001; 39(10):3563-71.
24. Shabbeer A, Cowan LS, Ozcaglar C *et al.* TB-Lineage: an online tool for classification and analysis of strains of *Mycobacterium tuberculosis* complex. // Infect Genet Evol. 2012;12:789-797.
25. Supply P, Allix C, Lesjean S, Cardoso-Oelemann M, Rusch-Gerdes S, Willery E *et al.* Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. // Journal of clinical microbiology. 2006; 44(12):4498-510.
26. Baghbanian M, Zandi H, Zamani S, Javadpour S, Hamzehloo GR, Feizabadi MM. MIRU-VNTR analysis of *Mycobacterium tuberculosis* from Tehran, Sistan-Baluchestan, Kermanshah and Hormozgan during 2014 and 2015. // Cellular and Molecular Biology. 2017; 14-21.
27. Kozhamkulov U., Akhmetova A., Rakhimova S *et al.* Molecular characterization of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Kazakhstan. // Japanese Journal of Infectious Disease. 2011; 64:253-255.
28. Akhmetova A., Kozhamkulov U., Bismilda V *et al.* Mutations in the *pncA* and *rpsA* genes among 77 *Mycobacterium*

tuberculosis isolates in Kazakhstan. // International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. 2015; 19(2):179-184.

29. Kairov U., Kozhamkulov U., Molkenov A., Rakhimova S *et al.* Draft Genome Sequences of Two Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Sputum of Kazakh Patients. // Genome announcements. 2015; 3(3):1-2.

30. Daniyarov A *et al.* Whole genome sequence data of *Mycobacterium tuberculosis* XDR strain, isolated from patient in Kazakhstan. // Data Brief. 2020; 17;33:106416. doi: 10.1016/j.dib.2020.106416.

31. Kubica T., Agzamova R., Wright A., Aziz M.A., Rakishev G., Bismilda V., Richter E., Rüsç-Gerdes S., Niemann S. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan. // Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9(6):646–653.

32. Ibrayeva A., Kozhamkulov U., Raiymbek D *et al.* Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the penitentiary system of Kazakhstan. // International Journal Tuberculosis and Lung Diseases. 2014; 18(3):298-301.

33. Skiba Y., Mokrousov I., Ismagulova G *et al.* Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: A country-wide study. // Tuberculosis. 2015; 95(5): 538-546.

34. Reichman L.B *et al.* The global epidemic of multi-drug-resistant tuberculosis. - New York: McGraw-Hill. 2001; 320.

35. Munsiff SS, Nivin B, Sacajiu G, Mathema B, Bifani P, Kreiswirth BN. Persistence of a highly resistant strain of tuberculosis in New York city during 1990–1999. // The Journal of Infectious Diseases. 2003; 188(3):356–363, <https://doi.org/10.1086/376837>

36. Zhang Z, Lu J, Liu M *et al.* Genotyping and molecular characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China. // J Infect. 2015; 70:335–345.

37. Kozinska M, Augustynowicz-Kopiec E. Drug resistance and population structure of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains isolated in Poland. // Pol J Microbiol. 2015; 64: 399–401.

38. Mokrousov I, Vyazovaya A, Narvskaya O. *Mycobacterium tuberculosis* Latin American-Mediterranean Family and Its Sublineages in the Light of Robust Evolutionary Markers. // J Bacteriol. 2014; 196(10):1833–1841. doi: 10.1128/JB.01485-13

39. Kovalev, S.Y., Kamaev, E.Y., Kravchenko, M.A., Kurepina, N.E., Skorniakov, S.N. Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2005; 9:746– 752.

SUMMARY

USE OF 15 MIRU-VNTR GENOTYPING FOR DISCRIMINATING *M. TUBERCULOSIS* CLINICAL ISOLATES FROM KAZAKHSTAN

^{1,2}Akhmetova A., ^{1,2}Akilzhanova A., ³Bismilda V.,
³Chingissova L., ¹Kozhamkulov U.

¹Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan; ²Department of General Biology and Genomics, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan; ³National Reference Laboratory, National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

Tuberculosis is one of the main problems of medicine in Kazakhstan. Kazakhstan is on the list of 30 countries with high rates of multidrug resistant tuberculosis in the world. Aim of

this study is to conduct genotyping by MIRU-VNTR method to get preliminary data on *M. tuberculosis* genotypes distributed among the clinical isolates in Kazakhstan.

271 *M. tuberculosis* clinical isolates were gathered from new cases of tuberculosis from different regions of Kazakhstan in this study. Genotyping was done using 15 MIRU-VNTR (12 MIRU+3 ETR) loci. Obtained digital profiles of the clinical isolates were analyzed using the database on miru-vntrplus.org. Phylogenetic tree was built by UPGMA method.

97 genotypes were identified, 70 (25.8%) of them were unique and were determined in one isolate in the sample collection. The rest 201 (74.2%) isolates were grouped into 27 clusters, that contained from 2 to 102 isolates. According to genotyping results *M. tuberculosis* Beijing family strains were found in 65.3% cases. 121 out of 177 Beijing isolates (68.4%) were drug-resistant. Prevalence of MDR-TB was detected among drug-resistant Beijing (58.7% - 71/121) and LAM family (50% - 10/20) isolates.

Keywords: tuberculosis, MIRU-VNTR genotyping, Kazakhstan.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ 15 MIRU-VNTR ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ *M. TUBERCULOSIS* КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ В КАЗАХСТАНЕ

^{1,2}Ахметова А.Ж., ^{1,2}Акильжанова А.Р., ³Бисмилда В.Л.,
³Чингисова Л.Т., ¹Кожамкулов У.А.

¹Лаборатория геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев университет, Нур-Султан; ²Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, кафедра общей биологии и геномики, Нур-Султан; ³Национальная референс лаборатория, Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан, Алматы, Казахстан

Туберкулез является одной из основных проблем медицины в Казахстане. Казахстан входит в число 30 стран мира с высокими показателями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Цель исследования - генотипирование методом MIRU-VNTR для получения предварительных данных по генетическому разнообразию клинических изолятов *M. tuberculosis*, распространенных в Казахстане.

В исследовании собран 271 клинический изолят *M. tuberculosis* от впервые выявленных больных туберкулезом из различных регионов Казахстана. Генотипирование проведено с применением 15 MIRU-VNTR (12 MIRU+3 ETR) локусов. Полученные для всех клинических изолятов цифровые профили проанализированы с использованием базы данных miru-vntrplus.org. Филогенетическое древо построено методом UPGMA.

Идентифицировано 97 генотипов, 70 (25,8%) из которых были уникальными и обнаружены только у одного изолята в выборке. Оставшийся 201 (74,2%) изолят образовал 27 кластеров, которые включали в себя от 2 до 102 изолятов. По результатам генотипирования 177 (65,3%) изолятов идентифицированы как штаммы семейства Beijing *M. Tuberculosis*, из них 121 (68,4%) - лекарственно-устойчивый. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, в основном, встречался среди лекарственно-устойчивых изолятов семейства Beijing (58,7% - 71/121) и LAM (50% - 10/20).

რეზიუმე

15 MIRU-VNTR გენოტიპირების გამოყენება *M. TUBERCULOSIS*-ის კლინიკური იზოლატების დახასიათებისათვის ყაზახეთში

¹ა.ახმეტოვა, ^{1,2}ა. აკილქანოვა, ³ვ.ბისმილდა, ³ლ.ჩინგისოვა, ¹უ.კოჟამკულოვი

¹გენომური და პერსონალიზებული მედიცინის ლაბორატორია, სიცოცხლის შემსწავლელ მეციერებათა ცენტრი, *National Laboratory Astana*, ნაზარბაევის უნივერსიტეტი, ნურ-სულტანი; ²ღ.გუმილიოვის სახ. ევრაზიული ეროვნული უნივერსიტეტი, ზოგადი ბიოლოგიის და გენომიკის კათედრა, ნურ-სულტანი; ³ეროვნული რეფერენს-ლაბორატორია, ფთიზიოპულმონოლოგიის ეროვნული სამეცნიერო ცენტრი, ალმატი, ყაზახეთი

ტუბერკულოზი რჩება ერთ-ერთ ძირითად სამედიცინო პრობლემად ყაზახეთში. ყაზახეთი მსოფლიოს 30 ქვეყანას შორისაა მრავლობითი სამკურნალწამლო რეზისტენტობის ტუბერკულოზის მაღალი მაჩვენებლებით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გენოტიპირება 15 MIRU-VNTR-მეთოდით წინასწარი მონაცემების

მიღების მიზნით *M. tuberculosis* ყაზახეთში გავრცელებული კლინიკური იზოლატების გენეტიკური მრავალფეროვნების შესახებ.

კვლევისათვის ყაზახეთის სხვადასხვა რეგიონიდან ტუბერკულოზის პირველად დაავადებულთაგან შეგროვილია *M. tuberculosis* 271 კლინიკური იზოლატი. გენოტიპირება ჩატარდა 15 MIRU-VNTR (12 MIRU+3 ETR) ლოკუსების გამოყენებით. ყველა კლინიკური იზოლატისათვის მიღებული ციფრობრივი პროფილები გაანალიზებულია მონაცემთა ბაზის miru-vntrplus.org გამოყენებით. ფილოგენეზური ხე აგებულია UPGMA მეთოდით.

იდენტიფიცირებულია 97 ფენოტიპი, რომელთაგან 70 (25,8%) უნიკალურია და დაფიქსირდა მხოლოდ ერთ იზოლატში. დანარჩენმა 201 (74,2%) იზოლატმა შექმნა 27 კლასტერი, რომელიც მოიცავდა 2-დან 102-მდე იზოლატს. გენოტიპირების შედეგების მიხედვით, იზოლატების 65,3% იდენტიფიცირდა, როგორც *M. tuberculosis*-ის Beijing ოჯახის შტამები. Beijing-ის 177 იზოლატიდან 121 (68,4%) იყო წამალრეზისტენტული.

ტუბერკულოზი მრავლობითი სამკურნალწამლო რეზისტენტობით, ძირითადად, აღინიშნა Beijing ოჯახის წამალრეზისტენტულ იზოლატებს (58,7% - 71/121) და LAM-ს (50% - 10/20) შორის.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР)

Пивторак Е.В., Яковлева О.А., Пивторак Н.А., Феджага И.В., Дорошкевич И.А.

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

Жировая ткань — это не только энергетическое депо, но и эндо- и паракринный орган, который способен влиять на другие органы и системы. При избыточной массе тела пролиферация и гипертрофия адипоцитов сопровождается инфльтрацией макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, в результате чего изменяется метаболическая активность жировой ткани. Именно поэтому ряд ученых считают патологическое ожирение хроническим системным воспалительным процессом [4,30].

Жировая ткань является физиологическим резервуаром жирных кислот [17]. В случаях, когда способность к накоплению перегружена, эндокринные функции жировой ткани меняются, и дальнейшее накопление эктопического жира приводит к липотоксичности, которая способствует развитию воспаления и инсулинорезистентности (ИР) в печени [11]. В настоящее время липотоксичность рассматривается как движущая сила в механизме, который лежит в основе прогрессирования заболевания от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Стеатоз печени может генерироваться такими механизмами, как: увеличение свободных жирных кислот, увеличение потребления жира; повышенный липогенез de novo; уменьшение свободного окисления жиров; снижение секреции печеночных триглицеридов.

Ожирение считается главной проблемой здравоохранения в двадцать первом веке. Это хроническое провоспалительное заболевание, которое системно влияет на нормальную физиологию и обмен веществ, вызывая множественные связанные заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и некоторые виды рака [30]. Наличие ожирения и, особенно, абдоминальный тип распределения жировой ткани способствуют формированию НАЖБП. Абдоминальное ожирение играет ведущую роль в развитии и прогрессировании ИР. Для диагностики висцерального ожирения используют индекс ОТ/ОБ (окружность талии/окружность бедра), что позволяет оценить приоритетное скопления жира в абдоминальном жировом депо.

По данным литературы [20], индекс массы тела (ИМТ) является независимым предиктором развития жировой инфльтрации печени. Как показали исследования распространенность НАЖБП линейно возрастает с увеличением ИМТ, достигая в 14 раз более высокого риска при ИМТ 37,5–40 кг/м² в сравнении с населением с нормальным весом. Как и ожидалось, абсолютный риск выше у пациентов с диабетом при любом ИМТ. В частности, что касается риска НАЖБП, наличие диабета в популяции с нормальной массой тела эк-

вивалентно увеличению ИМТ на 5–10 кг/м². Фактически, до 70% пациентов с сахарным диабетом имеют жировые заболевания печени [33], у пациентов с НАЖБП и диабетом при биопсии печени наблюдается более выраженная степень воспаления и более быстрая эволюция в направлении гепатоцеллюлярной карциномы. Данные Роттердамского исследования показали, что сосуществование НАЖБП и диабета связано с более высоким риском развития фиброза печени [37], и на этот процесс не влияет возраст. Более того, не только наличие диабета, но нарушение толерантности к углеводам имеют взаимосвязь с повышенным риском развития НАСГ у пациентов с НАЖБП. Наконец, наличие диабета увеличивает смертность у пациентов с НАЖБП. С другой стороны, необходимо помнить, что наличие НАЖБП увеличивает риск гипергликемии и у пациентов, уже страдающих диабетом, усиливает риск метаболической декомпенсации [18]. Таким образом, связь между НАЖБП и ИР является взаимоотношающейся.

НАЖБП чаще встречается у пациентов с избыточным весом и ожирением, по данным ученых частота развития НАЖБП непосредственно коррелирует с ИМТ [15], однако при наличии метаболических факторов, таких как абдоминальное ожирение, может встречаться и у лиц с нормальным весом. Наличие абдоминального ожирения можно заподозрить при увеличении объема талии и ИМТ, но они не являются абсолютно надежными маркерами. Результаты нескольких исследований показали связь между НАЖБП и метаболическими факторами риска, такими как дислипидемия, гипергликемия и висцеральное ожирение [16]. Более того, потребление фруктозы и диета, богатая холестерином, были связаны с развитием НАЖБП без ожирения [25]. Генетические и эпигенетические факторы также играют свою роль [9,16]. Интересно, что гистологические изменения у пациентов при НАЖБП без ожирения, и с ожирением схожи и смертность в обеих группах в равной степени увеличивается в сравнении с общей популяцией [15].

Шведские ученые, проведя исследования на 2664 пациентах с НАЖБП, обнаружили, что пациенты с ИМТ менее 25 кг/м² имеют более низкие стадии фиброза, однако они подвержены более высокому риску тяжелого течения заболевания печени в сравнении с пациентами с НАЖБП и более высоким ИМТ, независимо от имеющихся сопутствующих нарушений [12].

Метаанализ китайских ученых показал, что у пациентов с НАЖБП и ожирением (согласно этнических специфических показателей ИМТ для определения наличия и степени ожирения) предвидится худший долгосрочный прогноз, по их же мнению, ожирение может быть независимым фактором развития НАСГ или фиброза у пациентов с НАЖБП, а НАСГ следует рассматривать как потенциальную мишень для фармакологического лечения независимо от ожирения [8].

Адипонектин – это наиболее распространенный и специфический гормон, который синтезируется в жировой ткани. В печени его действие происходит с помощью рецепторов двух типов - Adipo R1 и Adipo R2 [19]. Оба типа рецептора играют роль в активации 5-аденозинмонофосфатпротеинкиназы (АМПК) и PPAR-γ. Кроме того, Т-кадгерин может взаимодействовать как корецептор сигнального рецептора, через который адипонектин передает метаболические сигналы [36]. Адипонектин связывается с клеточными рецепторами Adipo R1 и Adipo R2. Первый находится преимущественно в поперечнополосатой мускулатуре, действует как высокоаффинный рецептор для трехмерного адипонектина

и как низкоаффинный для высокомолекулярной формы адипонектина. Adipo R2 расположен в печени и эндотелиальных клетках, функционирует как низкоаффинный рецептор для высокомолекулярных изомеров.

Адипонектин с помощью своего связывания с adipoR1 активирует и индуцирует фосфорилирование пути АМПК [5], что приводит к увеличению утилизации глюкозы и окисления жирных кислот в мышцах и печени. Кроме того, это связывание способствует проникновению внеклеточных ионов кальция (Ca²⁺), приводя к активации Ca²⁺ + кальмодулин-зависимой протеинкиназы-киназы-b (CaMKK-b), необходимой для активации АМПК [35]. С другой стороны, адипонектин может связывать и активировать AdipoR2, тем самым усиливая окисление жирных кислот за счет активации PPARα и экспрессии его родственных генов [5]. Впоследствии экспрессия PPARγ увеличивается вместе с увеличением митохондрий в миоцитах [35]. Адипонектин также снижает выработку глюкозы печенью за счет снижения экспрессии мРНК фосфоенолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы - двух важнейших ферментов в глюконеогенезе. Адипонектин может влиять также на сигнальный путь церамида. Индуцирует активацию церамидазы; следовательно, снижает уровень церамида в печени, что приводит к улучшению чувствительности к инсулину. Напротив, падение уровня адипонектина может привести к повышению уровня церамида в печени, что может быть причиной ИР [35].

Ряд исследователей доказали, что некоторые гормоны и цитокины - глюкокортикостероиды (ГКС), интерлейкин-6 (ИЛ-6), пролактин, тестостерон, фактор некроза опухолей-α (ФНО-α) и энергетические субстраты - циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), тормозят экспрессию гена адипонектина. Доказано, что гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1, а также ряд продуктов питания, например, белок сои, линолевая кислота, рыбий жир способствуют секреции адипонектина.

Судя об основном биологическом действии адипонектина, следует отметить его направленность на инициацию систем, обеспечивающих поступление в кровоток энергетических субстратов, таких как жирные кислоты и глюкоза. Физиологическая роль адипонектина полностью не изучена, однако на данный момент известно, что он обладает антиатерогенным эффектом, противовоспалительными свойствами, регулирует метаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами [1].

Существуют доказательства, что адипонектин уменьшает печеночную и системную ИР и ослабляет воспаление и фиброз в печени [23]. По данным метаанализа, адипонектин рассматривается как биомаркер прогрессирования стеатоза в неалкогольный стеатогепатит. Адипонектин коррелирует со степенью стеатоза и тяжестью НАЖБП, однако по сей день остается не установлено является это прямым эффектом или опосредованным ИР. Увеличение уровня лептина и снижение уровня адипонектина коррелирует с выраженностью стеатоза печени. [7].

Адипонектин - гормон, который синтезируется исключительно жировой тканью. При ожирении и абдоминальном распределении жировой ткани плазменный уровень адипонектина и его секреция значительно снижаются. Возникает парадокс: чем больше адипоцитов и более выражено ожирение, тем меньше производимого ими адипонектина, что ученые объясняют наличием ингибиторов экспрессии или секреции адипонектина, продуцируемых жировой тканью.

Такими ингибиторами являются TNF- α ; интерлейкин-6, глюкокортикоиды и катехоламины, активность которых повышается при метаболическом синдроме [7]. Уровень адипонектина в плазме крови обратно пропорционален массе жировой ткани и индексу соотношения окружности талии к окружности бедер.

Недавние исследования показали, что содержание в крови адипонектина понижено у лиц с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и с риском развития инфаркта миокарда (ИМ). Концентрации адипонектина и С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови коррелируют с клинико-ангиографическими показателями у пациентов с ИБС и особенно выразительны при наличии у них острого коронарного синдрома [36]. Итак, гипoadипонектинемия является фактором высокого сердечно-сосудистого риска.

Адипонектин является антиатерогенным и противовоспалительным фактором. Эффекты адипонектина включают ингибирование экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия, угнетение адгезии моноцитов, снижение их фагоцитарной активности, ингибирование макрофаг-индуцированного синтеза цитокинов, уменьшение накопления измененных липопротеинов в стенке сосудов, а также снижение экспрессии СРП в жировой ткани человека. Кроме того, адипонектин стимулирует синтез оксида азота и уменьшает повреждение эндотелия сосудов. Исходя из приведенных данных, очевидно, что гипoadипонектинемия является фактором риска нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что приводит к усилению процессов тромбообразования. Биологический эффект адипонектина проявляется снижением массы тела без уменьшения приема пищи, увеличением окисления жирных кислот в скелетных мышцах и печени, а также снижением их уровня в сыворотке крови. Наблюдается также уменьшение содержания глюкозы в крови без увеличения секреции инсулина и снижения содержания триглицеридов в мышцах и печени, что свидетельствует о повышении чувствительности тканей к инсулину и снижению инсулинорезистентности. Таким образом, гипoadипонектинемия свидетельствует о наличии ИР и сахарного диабета [3]. Содержание адипонектина в сыворотке крови имеет обратную корреляционную связь с триглицеридами, индексом атерогенности, и положительную корреляционную связь с холестерином липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и уровнем ApoA-1 [21].

Исследования *in vitro* показывают, что адипонектин снижает фагоцитарную активность макрофагов, ингибирует их превращение в пенистые клетки и усиливает продукцию монооксида азота (NO) с помощью опосредованного фосфорилирования и активации eNOS. Кроме того, адипонектин снижает выработку TNF- α и его влияние на усиление экспрессии молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекул адгезии эндотелиальных лейкоцитов-1 (E-селектина) и межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), таким образом, снижает адгезию моноцитов к эндотелиальных клеток. Кроме того, адипонектин ослабляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Наряду с этим, исследования *in vivo* у мышей, нокаутированных адипонектином, показывают высокую экспрессию мРНК TNF- α [5].

Эпидемиологические исследования, проведенные на людях, признают, что лица с низким уровнем адипонектина более подвержены сердечным заболеваниям, что позволяет идентифицировать его сердечно-сосудистый защитный эффект. Показано, что адипонектин индуцирует экспрессию

мРНК и, следовательно, синтез белка тканевого ингибитора металлопротеиназы в макрофагах за счет увеличения продукции IL-10. Он также ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток, таким образом, он защищает от разрыва бляшки путем подавления активности матриксной металлопротеиназы. Адипонектин подавляет образование окислительного и нитратного стресса, подавляя индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), что улучшает резистентность к инсулину. Кроме того, адипонектин уменьшает резистентность к инсулину в печени и скелетных мышцах посредством активации аденозинмонофосфат-протеинкиназы (АМФК) и активации рецептора- α (PPAR- α) [22].

Экспериментальные исследования, проведенные на мышиной модели диабета 1 типа, показали, что адипонектин обладает защитным действием на поджелудочную железу, предотвращая апоптоз β -клеток, индуцированного церамидами или воспалением. Адипонектин поддерживает массу β -клеток и гомеостаз глюкозы у мышей. При связывании с рецепторами 1 и 2 типа адипонектин стимулирует превращение церамида в сфингозин, что способствует выживанию функциональной массы β -клеток [32]. Адипонектин улучшает утилизацию глюкозы и окисления жирных кислот (ЖК) в миоцитах. Кроме того, у мышей, которых кормили рационом с высоким содержанием жира и сахарозы, адипонектин показал увеличение затрат энергии за счет увеличения окисления ЖК и увеличения поглощения глюкозы в скелетных мышцах. Адипонектин усиливал транслокацию глюкозного транспортера-4 (GLUT-4) и поглощение глюкозы клетками скелетных мышц крысы. Эти благоприятные эффекты адипонектина на метаболизм глюкозы, в основном, связаны с активацией АМФК в скелетных мышцах. Высказано предположение, что адипонектин снижает резистентность к инсулину, уменьшая содержание жира у мышей с ожирением.

Поскольку адипонектин вызывает окисление жирных кислот, высокие уровни свободных жирных кислот при ожирении могут играть роль через активацию симпатической нервной системы. Более того, если адипонектин играет антиоксидантную и противовоспалительную роль, низкий уровень адипонектина может увеличить риск развития гипертонии, вызывая окислительные и воспалительные повреждения сосудов, вызывая дисфункциональную эндотелий-опосредованную вазореактивность [14]. Дисфункция эндотелиальных клеток может быть инициирована высоким уровнем глюкозы, ангиотензина II и окисленным липопротеидом низкой плотности, а также нарушением активности синтазы окиси азота (eNOS). Документально подтверждено, что адипонектин противодействует влиянию ангиотензина II на эндотелиальные клетки и предотвращает их апоптоз за счет увеличения ассоциации между eNOS и белком теплового шока. Другое исследование показало, что гипoadипонектинемия является независимым фактором риска развития ИБС у мужчин. В совокупности можно сделать вывод, что гипoadипонектинемия вызывает резистентность к инсулину, а также может способствовать развитию гипертонии и атеросклероза. На основании этих наблюдений было сделано предположение, что адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и имеет кардиопротекторный эффект.

Адипонектин может функционировать как негативный регулятор ангиогенеза. Он ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и заметно препятствует росту новых кровеносных сосудов [13,38]. Эффект адипонектина на ангиогенез зависит от стимулированного ним

фосфорилирования как АМФ-киназы, так и протеинкиназы В. Ингибирование АМФ-киназы не блокирует адипонектин-опосредованную супрессию образования свободных радикалов кислорода, индуцированного глюкозой. Последний факт позволяет утверждать, что это действие глобулярного адипонектина происходит в эндотелиальных клетках независимо от АМФ-киназы [13]. Сигнальные пути, включающие протеинкиназу А (РКА, protein kinase A или цАМФ-зависимая протеинкиназа) также связаны с эффектами адипонектина в отношении эндотелия [19].

Глобулярный адипонектин подавляет индуцированное TNF- α фосфорилирование ингибитора карраВ- α и дальнейшую активацию NF- κ B. Этот эффект сопровождается аккумуляцией цАМФ и блокируется ингибиторами аденилатциклазы или протеинкиназы А в эндотелиальных клетках [19]. Угнетение олигомерами рекомбинантного глобулярного и полного цепного адипонектина свободных кислородных радикалов, образование которых вызвано высокими уровнями глюкозы сопровождается увеличением клеточного содержания цАМФ и блокирует ингибирование протеинкиназы А в эндотелиальных клетках.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что путь цАМФ-протеинкиназы А является основной сигнальной системой, которая опосредует действие адипонектина в эндотелиальных клетках, т.е. предупреждает или нивелирует различные клеточные эффекты TNF. Глутатион-S-трансфераза каппа (GSTK, glutathione S-transferase kappa), которая также называется митохондриальной GSTK, - древняя семья белков, которая имеется у бактерий и эукариот. Структура и субклеточная локализация GSTK 1 в митохондриях и пероксисомах отличают фермент от цитозольной формы. У человека GSTK 1 вовлечена в энергетический и липидный метаболизм. Интересно, что GST каппа также является ключевым регулятором биосинтеза и мультимеризации адипонектина. Предполагается, что он может функционировать как белок класса шаперонов, облегчая сборку и укладку белков.

Поскольку экспрессия адипонектина коррелирует с резистентностью к инсулину, ожирением и сахарным диабетом типа 2, уровень экспрессии GSTK 1, который отрицательно коррелирует с ожирением (у мышей и человека), может быть важным фактором в этих метаболических нарушениях.

Более того, полиморфизм промотора hGSTK 1 связан с секрецией инсулина и отложением жира. Адипонектин и IL-10, секретируемые дифференцированными адипоцитами, вовлечены в поддержание энергетического гомеостаза, регуляцию чувствительности к инсулину и противовоспалительный ответ. Содержание обоих белков снижено у пациентов с ожирением, при котором в адипоцитах увеличивается активность NF- κ B и содержание провоспалительных цитокинов. Стимуляция путем обработки липополисахаридом 3T3-L1 адипоцитов повышает уровень IL-6, увеличивает экспрессию белков, вовлеченных в сигнальные пути толл-подобных (toll-like) рецепторов, таких как TLR-4, IL-6R, MYD88 и TRAF6, а также ДНК-связывающую активность NF- κ B (p50 и p65). Адипонектин и IL-10 ингибируют повышение уровня IL-6, а также подавляют липополисахарид-индуцированное связывание NF- κ B (p50 и p65) с ДНК, следовательно, адипонектин и IL-10 играют значимую роль в противовоспалительном ответе адипоцитов и угнетении NF- κ B сигнальных путей, что может быть перспективной стратегией для лечения воспаления у пациентов с ожирением и НАЖБП. На сегодняшний день жировая ткань рассма-

тривается как самостоятельный секреторный орган, обладающий ауто-, пара- и эндокринной функциями, поэтому при поиске высокоэффективных и безопасных средств фармакокоррекции НАСГ следует учитывать влияние на взаимодействие гормона адипонектина, который является связующим звеном между ожирением, ИР и проявлениями эндотелиальной дисфункции [2].

Рандомизированные плацебо контролируемые исследования показали, что гипогликемический препарат метформин из группы бигуанидов не только увеличивает концентрацию плазменного адипонектина, но оказывает благоприятное воздействие на поврежденную печень при сахарном диабете типа 2 и гиперлипидемии. Противодиабетические препараты пиоглитазон и розиглитазон из класса тиазолидиндионов, в механизм действия которых входит селективное стимулирование рецепторов PPAR- γ и PPAR- α [6,7], повышающие чувствительность к инсулину в печени и периферических тканях, увеличивает уровень адипонектина плазмы, проявляя благоприятные эффекты по НАЖБП [6].

Известно, что аторвастатин, рядом с гипохолестеринемическим эффектом, повышает уровень адипонектина в плазме крови. Полиметоксофлавоноиды - нобилетин и тангеретин, которые обладают нейропротекторными, антионкогенными и противовоспалительными свойствами, повышают уровень адипонектина, снижая концентрацию фактора некроза опухолей, который усиливает резистентность к инсулину - MCP-1 в культуре адипоцитов 3T3-L1. Таким образом, медикаменты, направленные на синтез адипонектина, полезны при лечении НАЖБП, ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Лечебные стратегии должны опираться, во-первых, на терапию ассоциированных метаболических нарушений, например диабет и гиперлипидемия; во-вторых, на улучшение чувствительности тканей к инсулину путем потери избыточной массы тела [27].

Кроме фармакотерапии, аэробные упражнения приводят к значительному увеличению уровня адипонектина в плазме крови у людей с абдоминальным ожирением. Активность аэробных упражнений может привести к значительному увеличению уровня адипонектина в плазме крови у тренированных спортсменов. После прекращения упражнений содержание в крови адипонектина остается неизменным или снижается: одна неделя тренировок по аэробике приводит к увеличению уровня адипонектина у лиц с абдоминальным ожирением. Numao S соавт. и соавт. [24] сообщают, что, хотя объемы циркулирующего адипонектина как средней, так и низкомолекулярной массы уменьшились сразу же после активных аэробных упражнений, доля высокомолекулярного адипонектина была значительно повышена. Энергичные упражнения для всего тела приводят к острому повышению уровня адипонектина в плазме крови пациентов.

Лептин является классическим адипокином, обладает противовоспалительным действием, известен как «гормон сытости», регулирует массу тела путем уменьшения чувства голода и различные физиологические клеточные процессы, включая репродуктивную функцию, фертильность, половое созревание, активность, расход энергии, атерогенез, рост плода, аппетит и, соответственно, потребление пищи. Лептин является негликозилированным пептидным гормоном, который синтезируется, в основном, в жировых клетках для регуляции контроля веса посредством его родственного рецептора в гипоталамусе. Лептин, как известный маркер ожирения, усиливает продукцию провоспалительных цитокинов TNF и IL-6 в моноцитах, что усиливает проли-

ферацию клеток, генерацию активных форм кислорода и миграционные реакции моноцитов. В макрофагах лептин способствует выработке хемокиновых лиганд. Существуют две циркулирующие формы лептина: биологически активная свободная форма и неактивная форма, которая связана с белками плазмы крови. Уровни циркулирующего лептина пропорциональны массе жира в организме как у мышей, так и у человека - полные люди имеют более высокие уровни лептина, чем худые. Высокий уровень лептина коррелирует с заболеваниями, связанными с ожирением, такими как инфаркт миокарда и церебральный инсульт [29]. Лептин стимулирует тромбоцитопения-зависимый тромбоз и повышенную регуляцию молекул сосудистой адгезии и факторов протромбоза.

Кроме того, лептин может быть маркером уровней энергетически плотных триацилглицеринов в жировой ткани. Необходимо отметить тот факт, что как дефицит лептина, так и резистентность к лептину приводят к ИР. Введение лептина нормализует гиперинсулинемию и гипергликемию, и улучшает ИР и липодистрофию. Лептин стимулирует окисление жирных кислот, уменьшает накопление жира в организме, активируя АМФ-активируемую протеинкиназу, что повышает чувствительность к инсулину. Вышеприведенные данные демонстрируют способность лептина регулировать метаболизм глюкозы и липидов и его терапевтический потенциал при ожирении и метаболическом синдроме. А связанный с лептином повышенный аппетит и энергетический гомеостаз ассоциированы именно с прогрессированием ИР [34]. Инсулинорезистентность, по-видимому, связана с лептином в сыворотке. Исследования показали, что уровни лептина в сыворотке у инсулинорезистентных пациентов были выше в сравнении с группой контроля с аналогичным ИМТ. Связь сывороточных концентраций лептина с НАЖБП у пациентов с преддиабетом регулируется секреторной дисфункцией инсулина и ИР. Биологические действия лептина в значительной степени опосредуются взаимодействием с его родственными рецептором, экспрессируемым в нескольких периферических тканях, включая клетки печени человека. И хотя метформин не довел свою эффективность при НАЖБП у человека, он способен усиливать экспрессию рецептора лептина у мышей [31].

На сегодняшний день очевидна роль лептина в регуляции воспаления. Лептин вызывает провоспалительное действие в моделях аутовоспалительных или иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. Лептин индуцирует экспрессию воспалительных цитокинов, что, в свою очередь, стимулирует выделение лептина из адипоцитов. Повышенные концентрации лептина в сыворотке крови связаны с тяжестью заболеваний печени, таких как воспаление и фиброз. Повышенные концентрации лептина в сыворотке обнаружены в проспективном исследовании НАЖБП [28]. Недавний метаанализ 33 исследований с участием 2612 индивидов попытался проанализировать современные данные о роли лептина при НАЖБП. Анализ выявил более высокие концентрации лептина в сыворотке крови у пациентов с простым стеатозом в сравнении с контрольной группой и показал корреляцию между более высокими концентрациями лептина и повышенным весом при НАЖБП. Концентрация лептина в сыворотке крови у больных НАЖБП с избыточной массой тела и ожирением была статистически значимо выше в сравнении с показателями практически здоровых лиц [26].

Соотношение адипонектина и лептина является биомаркером дисфункции жировой ткани и коррелирует с ИР эф-

фективнее, чем адипонектин или лептин. В клиническом исследовании с выборкой данных 140 субъектов соотношение адипонектина к лептину было резко снижено при метаболическом синдроме, одновременно обнаруживалось увеличение маркеров воспаления и окислительного стресса [10]. Исследователи пришли к выводу, что дисфункция жировой ткани, обусловленная низким уровнем адипонектина, способствует развитию окислительного стресса и воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петренко ЮВ, Герасимова КС, Новикова ВП. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатрия. 2019; 10(2): 83-87. <https://doi.org/10.17816/PED10283-87>.
2. Федів ОІ, Цинтар ТП, Ушаков ВІ. Цитокиновий профіль і вміст адипокінів у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Буковинський медичний вісник. 2017; 21(3): 108-113. doi: 10.24061/2413-0737. XXI.3.83.2017.103.
3. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J of Mol Sci*. 2017 Jun 21; 18(6): pii: E1321. doi: 10.3390/ijms18061321.
4. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019 May; 15(5): 261-73. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z.
5. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014; 220(2): T47-59. <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-13-0339>.
6. de Mendonça M, Dos Santos BAC, de Sousa É, Rodrigues AC. Adiponectin is required for pioglitazone-induced improvements in hepatic steatosis in mice fed a high-fat diet. *Mol Cell Endocrinol*. 2019 Aug 1; 493: 110480. doi: 10.1016/j.mce.2019.110480.
7. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function Comprehensive. *Physiology*. 2018 Jun 18; 8(3): 1031-1063. DOI: 10.1002/cphy.c170046.
8. Feng-Bin Lu, En-De Hu, Lan-Man Xu, Lu Chen, Jin-Lu Wu, Hui Li, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Apr 02; 12(5): 491-502. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1460202>.
9. Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, Pisano G, Russello M, Consonni D, et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients with Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2017 Oct; 15(10): 1604-1611.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.045.
10. Fruhbeck G, Catalan V, Rodriguez A, Ramirez B, Becerril S, Salvador J, et al. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *Sci Rep*. 2017 Jul 26; 7(1): 6619. doi: 10.1038/s41598-017-06997-0.
11. Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jan; 13(1): 36-49. doi: 10.1038/nrendo.2016.135.
12. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Risk for Development of Severe Liver Disease in Lean Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Long-Term Follow-Up Study. *Hepatology communications*. 2018 Nov 30; 2(1). <https://doi.org/10.1002/hep4.1124>.
13. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1; 98(4): 1911-1941. doi: 10.1152/physrev.00034.2017.

14. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014 Apr 11; 15(4): 6184-6223. doi: 10.3390/ijms15046184.
15. Kim D, Kim WR. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Apr; 15(4): 474-485. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.028.
16. Kumar R, Mohan S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Lean Subjects: Characteristics and Implications. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017 Sep 28; 5(3): 216-223. doi: 10.14218/JCTH.2016.00068.
17. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK., Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig. Liver Dis.* 2015 Dec; 47(12): 997-1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004.
18. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? *Journal of hepatology.* 2018 Feb; 68(2): 335-352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.021>.
19. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti G, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci.* 2019 May 13; 20(9): 2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
20. Loomis KA, Kabadi S, Preiss D, Hyde C, Bonato V, St Louis M, et al. Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar; 101(3): 945-952.
21. Marsche G, Zelzer S, Meinitze A, Kern S, Meissl S, Pregartne G, et al. Adiponectin Predicts High-Density Lipoprotein Cholesterol Efflux Capacity in Adults Irrespective of Body Mass Index and Fat Distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1; 102(11): 4117-23. doi: 10.1210/jc.2017-00933.
22. Matsuda M, Shimomura I. Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014 Aug; 19(2): 75-88. doi: 10.1515/hmbci-2014-0001.
23. Meera S, Arul Senghor KA, Vinodhini VM, Samal S. Role of Adiponectin and Insulin resistance in Android and Gynoid obese infertile women. *Obesity Medicine.* 2019 Aug 01. DOI:10.1016/j.obmed.2019.100130.
24. Numao S, Katayama Y, Hayashi Y, Matsuo T, Tanaka K. Influence of acute aerobic exercise on adiponectin oligomer concentrations in middle-aged abdominally obese men. *Metabolism.* 2011 Feb; 60(2): 186-94. doi: 10.1016/j.metabol.2009.12.011.
25. Perdomo CM, Frühbeck G, Escalada J. Impact of nutritional changes on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2019 Mar 21; 11(3): pii: E677. doi: 10.3390/nu11030677.
26. Pivtorak KV, Shevchuk NA, Pivtorak NA, Fedzhaga IV. Correction of adipocyte secretion disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease with overweight and obesity. *Wiad. Lek.* 2019; 72(8): 1477-1480. Available from: http://wl.medlist.org/2019_08_11/.
27. Pivtorak, K. V. Features of nonalcoholic fatty liver disease pharmacotherapy in patients with overweight and obesity. *Zaporozhye Medical Journal.* 2017;19(4), 520-524. DOI: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2017.4.105301>.
28. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016 Jan;59(1):30-43. doi: 10.1007/s00125-015-3769-3. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26407715.
29. Saber H, Himali JJ, Shoamanesh A, Beiser A, Pikula A, Harris TB, et al. Serum Leptin Levels and the Risk of Stroke: The Framingham Study. *Stroke.* 2015 Sep 3; 46(10): 2881-2885. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009463.
30. Sbraccia P, Finan N, editors. Obesity. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Springer; 2019. Part of the Endocrinology book series (ENDOCR), Cordero P, Li J, Oben JA. Obesity and NAFLD; p. 179-194. Available from: <https://link.springer.com/referencework/10.1007%2F978-3-319-47685-8>.
31. Tang X, Li J, Xiang W, Cui Y, Xie B, Wang X, et al. Metformin increases hepatic leptin receptor and decreases steatosis in mice. *J Endocrinol.* 2016 Aug; 230(2): 227-37. doi: 10.1530/JOE-16-0142.
32. Tao C, Sifuentes A, Holland WL. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: Effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014 Jan; 28(1): 43-58. doi: 10.1016/j.beem.2013.11.003.
33. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan; 14(1): 32-42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147.
34. van der Wijden CL, Delemarre-van DWH, van Mechelen W, van Poppel MN. The relationship between moderate-to-vigorous intensity physical activity and insulin resistance, insulin-like growth factor (IGF-1)-system 1, leptin and weight change in healthy women during pregnancy and after delivery. *Clin Endocrinol.* 2015; 82(1): 68-75. <https://doi.org/10.1111/cen.12593>.
35. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014 Jan; 28(1): 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.09.003>.
36. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar; 20(5): 1190. doi: 10.3390/ijms20051190.
37. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul; 64: 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
38. Zhu Qi, Glazier BJ, Hinkel BC, Cao J, Liu L, Liang C, et al. Neuroendocrine Regulation of Energy Metabolism Involving Different Types of Adipose Tissues. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun; 20(11): 2707. doi: 10.3390/ijms20112707.

SUMMARY

METABOLIC FEATURES OF ADIPOSE TISSUE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF ADIPOKINS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (REVIEW)

Pivtorak K., Yakovleva O., Pivtorak N., Fedzhaga I., Doroshkevich I.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The article discusses modern views on the metabolic characteristics of adipose tissue in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). An association has been shown between NAFLD and metabolic risk factors such as dyslipidemia, hyper-

glycemia, and visceral obesity. The analysis of modern literature on adipose tissue as an endocrine organ is carried out. The recently revealed physiological and pathophysiological properties of adipokines are discussed. It has been documented that adiponectin counteracts the effect of angiotensin II on endothelial cells and prevents their apoptosis by increasing the association between eNOS and heat shock protein. Adiponectin can function as a negative regulator of angiogenesis. It inhibits the proliferation and migration of endothelial cells and markedly inhibits the growth of new blood vessels. The ratio of adiponectin to leptin is a biomarker of adipose tissue dysfunction and correlates better and more accurately with insulin resistance than adiponectin or leptin. The researchers concluded that fatty tissue dysfunction caused by low adiponectin levels may contribute to oxidative stress and inflammation. Medications aimed at synthesizing adiponectin will be useful in the treatment of NAFLD, obesity, diabetes, and cardiovascular disease.

Keywords: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, adipokines, insulin resistance.

РЕЗЮМЕ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР)

Пивторак Е.В., Яковлева О.А., Пивторак Н.А., Феджага И.В., Дорошкевич И.А.

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

В статье рассмотрены современные данные о метаболических особенностях жировой ткани у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Показана связь между НАЖБП и метаболическими факторами риска, такими как дислипидемия, гипергликемия и висцеральное ожирение. Проведен анализ современной литературы о жировой ткани как эндокринном органе. Обсуждены недавно выявленные физиологические и патологические свойства адипокинов. Документально подтверждено, что адипонектин противодействует влиянию ангиотензина II на эндотелиальные клетки и предотвращает их апоптоз за счет увеличения ассоциации между eNOS и белком теплового шока. Адипонектин может функционировать как негативный регулятор ангиогенеза. Он ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и заметно препятствует росту новых кровеносных сосудов. Соотношение адипонектина и лептина является биомаркером дисфункции жировой ткани и коррелирует с инсулинорезистентностью лучше и точнее,

чем адипонектин или лептин. Исследователи пришли к выводу, что дисфункция жировой ткани, обусловленная низким уровнем адипонектина, может способствовать окислительному стрессу и воспалению. Лекарственные средства, направленные на синтез адипонектина, полезны при лечении НАЖБП, ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

რეზიუმე

ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლური თავისებურებები და ადიპოკინების კლინიკური მნიშვნელობა პაციენტებში ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით (მიმოხილვა)

ე. პივტორაკი, ო. იაკოვლევა, ნ. პივტორაკი, ი. ფედჯაგა, ი. დოროშკევიჩი

ვინიცას ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია თანამედროვე შეხედულებები ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლური თავისებურებების შესახებ პაციენტებში ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით (დაცდ). ნაჩვენებია კავშირი დაცდ-ს და მეტაბოლური რისკის ფაქტორებს შორის, როგორცაა დისლიპიდემია, ჰიპერგლიკემია და ვისცერული სიმსუქნე. გაანალიზებულია თანამედროვე ლიტერატურა ცხიმოვანი ქსოვილის, როგორც ენდოკრინული ორგანოს შესახებ. განხილულია ადიპოკინების ახლახანს გამოვლენილი ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური თვისებები. დოკუმენტურად დადასტურებულია, რომ ადიპონექტინი ეწინააღმდეგება ანგიოტენზინ II-ის გავლენას ენდოთელურ უჯრედებზე და გამორიცხავს მათ აპოპტოზს ასოციაციის გაზრდის ხარჯზე eNOS-ს და სითბური შოკის ცილას შორის.

ადიპონექტინი შესაძლოა ფუნქციონირებდეს, როგორც ანგიოგენეზის უარყოფითი რეგულატორი. იგი აინჰიბირებს ენდოთელურ უჯრედების პროლიფერაციას და მიგრაციას, საგრძნობლად უშლის ხელს ახალი სისხლძარღვების ზრდას. ადიპონექტინის და ლეპტინის თანაფარდობა წარმოადგენს ცხიმოვანი ქსოვილის დისფუნქციის ბიომარკერს, უკეთ და უფრო ზუსტად კორელირებს ინსულინრეზისტენტობასთან, ვიდრე ადიპონექტინი ან ლეპტინი. მკვლევარები დაასკვნან, რომ ცხიმოვანი ქსოვილის დისფუნქცია, გამოწვეული ადიპონექტინის დაბალი დონით, შესაძლოა ხელს უწყობს ქანგვით სტრესს და ანთეზას. ადიპონექტინის სინთეზზე მიმართული სამკურნალო-წამლო საშუალებები სასარგებლოა დაცდ-ის, სიმსუქნის, დიაბეტის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მკურნალობისათვის.

АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА (ОБЗОР)

Милославский Д.К., Мысниченко О.В., Пенькова М.Ю., Щенявская Е.Н., Коваль С.Н.

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Абдоминальное ожирение (АО) является одним из наиболее распространенных заболеваний населения и главным приоритетом здравоохранения большинства развитых стран, возникает в результате дисбаланса между поступлением энергии и ее тратами. АО связано с дисфункцией жировой ткани (ЖТ), активацией гастроинтестинальных гормонов, хроническим малоинтенсивным воспалением. Для современного «портрета» АО характерна значительная инициальная роль гиперактивности симпатической нервной (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), формирование на фоне существующей артериальной гипертензии (АГ) и инсулинорезистентности (ИР), наличие ранних нарушений липидного и углеводного обмена, высокого риска сердечно-сосудистых (СС) и почечных осложнений [3, 24].

В последние годы активно изучается роль кишечной микробиоты (КМ) в возникновении АО [1,4,20,22]. На современном этапе АО рассматривается как метаболическое заболевание, которое напрямую связано с изменениями в составе КМ [5]. Нормальная микрофлора (микробиота) является маркером общего здоровья человека, выполняет гомеостатические, защитные и иммуногенные функции, а ее дисбиоз приводит к аномальному пристеночному пищеварению, нарушениям всасывания микроэлементов, витаминов, полинутриентной недостаточности, дисбалансу в обмене веществ [6,9]. КМ, представляющая собой совокупность видов различных микроорганизмов, таких как грамположительные Firmicutes и грамотрицательные Bacteroidetes, в меньшей степени Actinobacteria, Proteobacteria, обладает значительным метаболическим потенциалом и способна «руководить» множеством биохимических процессов. Определенную роль в реализации превентивных эффектов КМ и ее компонентов играет соотношение ведущих микробных таксонов (Bacteroides/Firmicutes), однако существуют противоречия относительно преобладания того или иного компонента этого соотношения в условиях АО [2].

По современным представлениям в основе патогенеза АО и ассоциированных с ним нарушениях липидного и углеводного обмена лежат структурно-функциональные дефекты КМ [7]. Zhang и соавт. показали, что количество бактерий семейства Prevotellaceae, относящегося к филуму Bacteroidetes, значительно снижается при ожирении [44], при этом соотношение представителей филумов Firmicutes и Bacteroidetes в составе КМ динамически отражает характеристику веса человека – при увеличении количества Bacteroidetes человек с ожирением худеет. В своем исследовании авторы доказали [44], что правильный образ жизни нормализует МК и способствует поддержанию нормального веса. Тем не менее, следует отметить, что вышеупомянутые изменения микрофлоры кишечника человека при ожирении обнаружены не всеми исследователями. Ряд исследований не подтвердил наличие таких ассоциаций и, наоборот, выявил противоположные [38] или вовсе не обнаружил связь между МК и массой тела [19]. Однако выявлено диетозависимое снижение бутират-продуцирующих бактерий филума Firmicutes при уменьшении содержания углеводов в пище [15]. В исследовании Jumpertz et al. показано, что даже

трехдневное увеличение потребляемых калорий в пределах от 2400 до 3400 ккал/сут приводит к изменениям МК: наблюдается 20% увеличение количества Firmicutes и соответствующее уменьшение Bacteroidetes [19]. Достоверно известно, что диета влияет на здоровье человека. При анализе МК взрослых, у которых в рационе доминируют продукты, богатые растительной клетчаткой - больше фруктов, овощей и меньше мяса, выявлено большое разнообразие состава; у них доминируют представители рода Prevotella по отношению к роду Bacteroides [18].

Высокое потребление соли, насыщенных жиров и простых углеводов является также факторами риска (ФР) развития АО (гипотеза «ожирения, вызванного солью»). Такой неблагоприятный рацион питания, который присущ так называемой Western diet, может привести к возникновению «дырявого» кишечника, повреждать кишечный барьер, вызывать системное воспаление, ИР, повышение массы тела (МТ), активацию цитокинов и других иммунологических факторов [13]. Соленость фекалий напрямую связана с АО независимо от географического происхождения, пола и возраста пациентов, при этом галофильная КМ не росла при солёности среды менее 1,5%. Согласно полученным исследователям данным, богатство галофильной КМ положительно коррелировало с солёностью фекалий ($r=+0,58$, $p<0,0001$), что метагеномно связано с уменьшением разнообразия КМ ($p<0,035$) и истощением потенциала Akkermansia muciniphila и Bifidobacterium, прежде всего B. longum и B. Adolescentis, в борьбе с проявлениями АО [39].

В настоящее время накапливаются данные, связывающие гастроинтестинальные пептиды (ГИП) и КМ с регуляцией МТ [29]. Стало известно, что ГИП могут влиять на деятельность желудочно-кишечной микробиоты и ее взаимодействие с осью «кишечник-мозг». Существует даже такое научное направление, как «микробная эндокринология», которая связывает КМ и эндокринную систему [34]. С ГИП связаны глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), холецистокинин (ССК), нейропептид Y (NPY), пептид тирозин-тирозин (РYY (3-36), полипептид РР, глюкозо-зависимый инсулинотропный полипептид, амилин, которые при определенных условиях обладают как орексигенными, так и анорексигенными свойствами, разносторонними эффектами на метаболические показатели и КМ [42]. С патогенетическими звеньями АО тесно ассоциирован кишечный гормон оксинтомодулин (ОХМ) [33], который состоит из глюкагона и С-концевого гексапептида, разделенных двумя остатками аргинина. Осуществлен ферментативный синтез и клонирование в культуре Escherichia coli искусственного гена, кодирующего ОХМ. Исследования [8] показывают, что инъекции ОХМ здоровым добровольцам с избыточной МТ положительно влияли на прием пищи и КМ. Агонисты ГПП-1 и Y2 рецепторов могут также действовать против АО [29]. Так, агонисты рецептора Y2 (пептид тирозин-тирозин, РYY 3-36) и рецептора ГПП-1 - ОХМ имеют совместный эффект на характер питания при АО и избыточной МТ. Потребление энергии при назначении комбинации РYY3-36 и ОХМ снижалось на 43%, что было достоверно выше, чем 8% с одним РYY3-36 и 15% с одним ОХМ в сравне-

нии с плацебо. Авторы считают, что такие агенты «могут особенно подходить для совместного назначения в лечении ожирения» [29].

В определенной степени приведенные факты подтверждает и публикация [29] в которой показано отношение взаимодействия между КМ и ГИП в регуляции МТ и глюкозы. Авторы констатируют, что ГИП влияет на регуляцию роста, аппетита, расход энергии, малоинтенсивного воспаления. Нарушения в синтезе/секреции ГПП-1, ОХМ, пептида YY ассоциируются с развитием АО. В настоящее время получены данные о том, что на полезные метаболические результаты, связанные с нормализацией КМ в условиях АО, влияет увеличение секреции ГПП-1 и пептида YY и снижение продукции грелина. Эффекты этих ГИП связаны со снижением МТ в сочетании с нормализацией процессов метаболизма. Исследователи акцентируют внимание на путях, которыми КМ и желудочно-кишечные пептиды (ЖКП) могут модулировать кишечную проницаемость, всасывание питательных веществ, продукцию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), а также влиять на метаболическую эндотоксемию (МетЭ) и окислительный стресс [29]. Модуляция высвобождения эндогенных запасов ГИП и других гормонов кишечника является перспективной стратегией «имитации» бариатрической хирургии с благоприятным влиянием на потребление пищи, МТ и уровень глюкозы в крови. С позиций воздействия на ГИП ведущее место в лечении АО и коррекции состояния КМ стал занимать аналог человеческого ГПП-1 - лираглутид [41].

Еще один фактор - олеилэтаноламин (ОЭА) образуется в кишечнике и отвечает за чувство сытости после еды. Липидный сенсор ОЭА является эндогенным агонистом рецептора пролифератора пероксисом (PPAR), который регулирует «темп» питания и МТ. ОЭА - высокоафинный агонист PPAR- α , выделяемый в проксимальном кишечнике, который наделен несколькими отличными гомеостатическими свойствами, такими как контроль аппетита, противовоспалительная активность, стимуляция липолиза и окисление жирных кислот. При экзогенном введении ОЭА отмечается благоприятный эффект на КМ; его можно считать гормоном оси «кишечник-мозг». Исследование впервые показывает, что введение ОЭА мышам, которые питаются стандартной «chow pellet diet», меняет профиль КМ в фекалиях, смещая соотношение Firmicutes / Bacteroidetes, снижая экспрессию кишечных цитокинов иммунными клетками, выделенными из пейеровых бляшек [12]. Лечение при помощи ОЭА модулирует состав КМ в направлении «худого фенотипа», имитируя эффект диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием полисахаридов. Также получены данные относительно благоприятного воздействия ОЭА на численность *Akkermansia muciniphila* у больных АО [32].

Дисфункция жировой ткани (ЖТ), дисбаланс ее гормонов адипокинов, таких как адипонектин (Адип) и лептин, а также активация РААС способствуют прогрессированию АО [11]. Высвобождение Адип, которое индуцировано диетой с высоким содержанием соли, может снизить экспрессию котранспортера натрия / глюкозы 2 типа (SGLT 2) в почках, что приводит к снижению МТ. Вероятным способом увеличения затрат энергии при АО является усиление термогенных путей в белой (БЖТ) и коричневой ЖТ (КЖТ). По данным некоторых авторов [30], КМ модулирует как потемнение БЖТ, так и активность КЖТ. Авторы рассмотрели влияние ряда факторов, таких как религиозный пост, ограничение калорий, холодовой стресс и МетЭ, как на измене-

ния цвета ЖТ, так и на состав КМ. Показано, что МетЭ запускает каскад патологических реакций, которые, кроме роста МТ, провоцируют нарушение работы эндоканнабиноидной системы, клеток печени, что ведет к повышению уровня глюкозы и холестерина в крови [16]. КМ может прямо или косвенно влиять на секрецию орексигенного гормона и адипокина, грелина, подобно модуляции насыщения, которые вызывают ГИП [26].

Множество публикаций посвящено КЦЖК как ведущему компоненту, влияющему на КМ при АО [17,21,36]. КЦЖК, образующиеся КМ из неперевариваемой клетчатки, непосредственно влияют на функцию высвобождающих РYУ энтероэндокринных клеток, в то время как РYУ может контролировать влияние КМ на воспалительные процессы, работу мозга и пищевое поведение. КЦЖК (ацетат, бутират, пропионат) играют значимую роль в метаболизме липидов и глюкозы. Так, ацетат служит субстратом для липогенеза *de novo* в печени, пропионат может использоваться для глюконеогенеза. Компоненты КМ, такие как КЦЖК, гидролаза желчных кислот (BSH) и eCB- система играют важную роль в регуляции инициации и прогрессирования АО за счет нормализации адипогенеза и регуляции секреции инсулина, накопления жира, энергетического гомеостаза и уровня холестерина в плазме [17]. Эти процессы играют значительную роль в возникновении дисбиоза КМ при АО. Показано, что метаболиты КМ, прежде всего КЦЖК, улучшают состояние пациентов, а не перевариваемые липополисахариды (ЛПС) отрицательно влияют на организм хозяина [17,21].

Существующие исследования противоречивы в отношении того, являются ли КЦЖК полезными или вредными для кардиометаболического здоровья. Преобразование пищевой клетчатки, которая ферментируется КЦЖК, обеспечивает дополнительную энергию для хозяина и может способствовать АО. Так, при исследовании 441 взрослых лиц изучали ассоциации фекальных КЦЖК, разнообразие и состав КМ, проницаемость кишечника с кардиометаболическими факторами риска (ФР), прежде всего АО [21]. Концентрации фекальных КЦЖК находились в обратной взаимосвязи с разнообразием КМ, а 70 уникальных микробных таксонов - во взаимосвязи, по крайней мере, с одной из КЦЖК (ацетат, бутират или пропионат). Авторы считают, что более высокая экскреция КЦЖК с калом является признаком дисбактериоза КМ, измененной кишечной проницаемостью, ассоциируясь с наличием избыточной МТ, ожирения и кардиометаболических ФР.

Kim K.N. и соавт. [21] установил, что содержание КЦЖК и фекальной КМ может ассоциироваться с АО. Авторами проведены исследования относительно уровней КЦЖК и/или численности фекальной КМ у лиц с АО и без него, с последующим мета-анализом. Конечные продукты микробной ферментации, прежде всего КЦЖК, также участвуют в эпигенетической регуляции воспалительных реакций опосредованно через рецепторы свободных жирных кислот (FFAR) [36]. Активация FFAR приводит к повышенной экспрессии и секреции вышеупомянутых ГИП, таких как ГПП-1 или пептид YY.

Remely M. и соавт. [36] оценивали влияние бактерий, продуцирующих КЦЖК, на эпигенетическую регуляцию FFAR3 при наличии АО и нарушениях углеводного обмена (НУО). Исследование включало назначение агониста ГПП-1 при НУО и консультирование по вопросам питания для обеих групп вмешательства. Разнообразие КМ, а также количество *Faecalibacterium prausnitzii* были значительно ниже у

пациентов с НУО или АО в сравнении с лицами с нормальной МТ. Эти результаты выявили достоверную корреляцию между более высоким индексом МТ и более низким метилированием FFAR3 (маркер глобального метилирования long interspersed nuclear element (LINE-1)).

При рассмотрении проблемы ожирения и КМ целесообразно коснуться вопроса метаболизма желчных кислот (ЖелК). ЖелК способствуют лучшему усвоению жиров из кишечника, выполняют гормоноподобные функции благодаря активации ядерных и мембранно-связанных рецепторов, модулируют глюкозный, липидный и энергетический обмен, целостность кишечника и иммунитет [28]. По данным Yao L. и соавт. [43] селективная кишечная бактериальная гидролаза ЖелК меняет метаболизм КМ хозяина. Авторы идентифицировали штаммы кишечных бактерий типа Bacteroidetes, которые проявляют селективную активность в отношении гидролазы ЖелК. Используя изогенные штаммы Bacteroides thetaiotaomicron дикого типа и ЖелК-делеционного, селективно модулировали уровни ЖелК у гнотобиотических мышей. У мышей B. thetaiotaomicron, колонизированных мутантными ЖелК, выявлены изменения в метаболизме, в том числе снижение прироста МТ. Результаты показывают, что метаболиты ЖелК, генерируемые одним микробным геном, могут глубоко изменять метаболизм хозяина и экспрессию генов. Регулируя МТ, а также липидный обмен хозяина, ЖелК благоприятно влияют на КМ.

Значимую роль в обеспечении взаимосвязи между «хозяином» и КМ играют фарнезоидные X-рецепторы (FXR) через регуляцию печеночной циркуляции ЖелК [31]. Так, показано, что антиоксидант темпол (Т) тормозит ожирение у мышей [27]. Т (4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид), как гетероциклическое соединение, изменяет КМ, преимущественно уменьшая активность рода Lactobacillus и активность гидролазы ЖелК, приводит к накоплению антагониста ядерного FXR, который участвует в регуляции метаболизма липидов и глюкозы. Мыши FXR-, в условиях диеты с высоким содержанием жиров, демонстрируют снижение МТ при АО, которое вызвано диетой, подобно мышам дикого типа. Лечение при помощи Т не уменьшает прирост МТ у мышей FXR+ и это позволяет предположить, что кишечный FXR опосредует эффекты Т против ожирения. Еще один мощный кишечный антагонист FXR, глицин-β-МСА (Gly-МСА), устойчивый к ЖелК, при введении мышам, «имитирует» влияние КМ на метаболические расстройства, вызванные высокожировой диетой. Gly-МСА оказывал подобное влияние и на мышей, которые генетически страдают от дефицита лептина. У мышей, у которых отсутствует FXR в кишечнике, также был более низкий уровень церамидов, липидного компонента клеточных мембран, которые продуцируются в подвздошной кишке под контролем FXR и влияют на метаболический профиль животных с АО в эксперименте. Приведенные данные указывают на то, что торможение FXR в кишечнике может быть перспективной целью для разработки препаратов против ожирения [27,31]. Активация FXR также уменьшает секрецию L-клеточного GLP-1 в ответ на производные инсулина SCFA, уменьшая экспрессию и передачу сигналов FFAR2 [14].

Определенное место в реализации разносторонних эффектов КМ при наличии АО отводится микробным энтеротипам, мутациям генов Toll-подобных рецепторов, производным метиламинов, таким как проатерогенный и орексигенный оксид триметиламина (ТМАО) [4,10].

Перспективными звеньями в лечении и профилактике

АО с позиций улучшения функции КМ, наряду с персонализированной диетой с добавлением отдельных КЛЖК в зависимости от стиля питания [40], является назначение пробиотиков (Bifidobacterium и Lactobacillus) [37] и пребиотиков (пектин, клетчатка, фруктаны) [35]. В сложных случаях используются подходы бариатрической хирургии (БХ) [23] или метод фекальной трансплантации микробиоты от здорового донора [25]. При этом, стало известно, что методы БХ, такие как шунтирование желудка (Roux-en-Y gastric bypass), хотя и улучшают контроль МТ и гликемии именно за счет снижения активности SGLT1, ухудшают состав и функциональную активность КМ.

Таким образом, в настоящее время показано, что КМ отводится значимая патогенетическая роль в возникновении и прогрессировании ожирения. Однако различные изменения в составе и функциях КМ как способствуют, так и тормозят развитие АО. Считается, что спешечные микробные ассоциации регулируют МТ, влияя на метаболические и иммунные функции «хозяина». Наиболее значимую роль в патогенезе АО играют такие компоненты КМ, как короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, фарнезоидные X рецепторы, липополисахариды. Дисбиоз и метаболическая эндотоксемия могут рассматриваться как провоспалительные факторы, отвечающие за развитие инсулинорезистентности, метаболических сдвигов и увеличение массы тела. Диета с высоким содержанием соли, жиров и углеводов приводит к структурной нестабильности микробиоты, усиливает проявления ожирения. Значимое место в лечении и профилактике АО, наряду с диетой, должны занимать пробиотики, пребиотики и синбиотики, которые через коррекцию дисбиоза и целый ряд описанных выше механизмов будут способствовать снижению МТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в применении к клинической практике. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2017; 27(6):4-13.
2. Коваль С.М., Снігурська І.О., Юшко К.О. Філотипи мікробіоти кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням. Патологія. 2020. № 3. DOI:https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221771
3. Коваль С.М., Юшко К.О., Снігурська І.О. Кишкова мікробіота і артеріальна гіпертензія. Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4 (121): 561-567 DOI: https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208409
4. Ткач С. М., Тимошенко О. С., Дорофєєва А. А. Роль кишкової мікробіоти у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016. №. 1: 7-16. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kee_201613
5. Колеснікова О.В. Взаємозв'язок функціональної активності кишковника з його мікрофлорою в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями. Практикуючий лікар.2019.№ 1:41-49. http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik2019818
6. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. Br J Nutr. 2020 May 28;123(10):1127-1137. DOI: 10.1017/S0007114520000380
7. Aron-Wisniewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Me-

- tabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology*. 2021 Jan; 160(2):573-599. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.057
8. Behary P, Tharakan G, Alexiadou K, Johnson N, Bloom SR, Tan TM. Combined GLP-1, Oxyntomodulin, and Peptide YY Improves Body Weight and Glycemia in Obesity and Prediabetes/Type 2 Diabetes: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care*. 2019 Aug; 42(8):1446-1453. DOI: 10.2337/dc19-0449
9. Bliss E.S., Whiteside E. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. P.900. DOI: 10.3389/fphys.2018.00900
10. Dehghan P, Farhangi MA, Nikniaz L, Nikniaz Z, Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2020 Feb 3. DOI: 10.1111/obr.12993
11. Dhawan D, Sharma S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Oct; 203:105737. Review. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105737
12. Di Paola M, Bonechi E., Provensi G., Costa A. et al. Oleoylethanolamide treatment affects gut microbiota composition and the expression of intestinal cytokines in Peyer's patches of mice. *Sci.Rep*. 2018 Oct 5;8(1):14881. DOI:10.1038/s41598-018-32925-x
13. Do MH, Lee HB, Oh MJ, Jhun H, Ha SK, Park HY. Consumption of salt leads to ameliorate symptoms of metabolic disorder and change of gut microbiota. *Eur J Nutr*. 2020 Dec; 59(8):3779-3790. DOI: 10.1007/s00394-020-02209-0
14. Ducastel S, Touche V, Trabelsi MS, Boulinguez A, et al. The nuclear receptor FXR inhibits Glucagon-Like Peptide-1 secretion in response to microbiota-derived Short-Chain Fatty Acids. *Sci Rep*. 2020 Jan 13; 10(1):174. DOI: 10.1038/s41598-019-56743-x
15. Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*. 2008;32(11):1720-4. doi: 10.1038/ijo.2008.155.
16. Grunewald ZI, Lee S, Kirkland R, Ross M, de La Serre CB. Cannabinoid receptor type-1 partially mediates metabolic endotoxemia-induced inflammation and insulin resistance. *Physiol Behav*. 2019 Feb 1; 199:282-291. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.11.035
17. Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*. 2019 Aug 18;11(8):1943. Review DOI: 10.3390/nu11081943
18. Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*. 2013. 17;5(1):234-52
19. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(1):58-65. DOI: 10.3945/ajcn.110.010132.
20. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes*.2016;2016:7353642. Review DOI: 10.1155/2016/7353642
21. Kim KN, Yao Y, Ju SY. Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Oct 18;11(10). pii: E2512. DOI:10.3390/nu11102512 Free PMC Article
22. Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J*. 2016 Apr 23;15:43. DOI: 10.1186/s12937-016-0166-9
23. Koulas SG, Stefanou CK, Stefanou SK, Tepelenis K et al. Gut Microbiota in Patients with Morbid Obesity Before and After Bariatric Surgery: a Ten-Year Review Study (2009-2019). *Obes Surg*. 2021 Jan;31(1):317-326. DOI: 10.1007/s11695-020-05074-2
24. Koval SM, Snihurska IO, Vysotska O, Strashnenko HM et al. Prognosis of essential hypertension progression in patients with abdominal obesity. In book: *Information Technology in Medical Diagnostics II*, Wójcik, Pavlov& Kalimoldayev (Eds), 2019 Taylor&Francis Group, London, pp.275-288. <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780429057618-32/>
25. Lee P, Yacyshyn BR, Yacyshyn MB. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar; 21(3):479-490: Review. DOI: 10.1111/dom.13561
26. Leeuwendaal NK, Cryan JF, Schellekens H. Gut peptides and the microbiome: focus on ghrelin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021 Apr 1;28(2):243-252. DOI: 10.1097/MED.0000000000000616
27. Li C, Yang J, Wang Y, Qi Y, Yang W, Li Y. Farnesoid X Receptor Agonists as Therapeutic Target for Cardiometabolic Diseases. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 26;11:1247. DOI: 10.3389/fphar.2020.01247 Review.
28. Li R, Andreu-Sánchez S, Kuipers F, Fu J. Gut microbiome and bile acids in obesity-related diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Feb 10:101493. Review. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101493
29. Lupien-Meilleur J, Andrich DE, Quinn S, Micaelli-Baret C et al. Interplay Between Gut Microbiota and Gastrointestinal Peptides: Potential Outcomes on the Regulation of Glucose Control. *Can J Diabetes*. 2019 Nov 2. pii: S1499-2671(19)30681-1. DOI: 10.1016/j.jcjd.2019.10.006
30. Moreno-Navarrete JM, Fernandez-Real JM. The gut microbiota modulates both browning of white adipose tissue and the activity of brown adipose tissue. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Dec;20(4):387-397. DOI:10.1007/s11154-019-09523-x
31. Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology*. 2018 Oct;68(4):1574-1588. DOI: 10.1002/hep.29857
32. Payahoo L, Khajebishak Y, Alivand MR, Soleimanzade H. et al. Investigation the effect of oleoylethanolamide supplementation on the abundance of *Akkermansia muciniphila* bacterium and the dietary intakes in people with obesity: A randomized clinical trial. *Appetite*. 2019 Oct 1;141:104301. *Clinical Trial*. DOI: 10.1016/j.appet.2019.05.032
33. Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. Fasting oxyntomodulin, glicentin, and gastric inhibitory polypeptide levels are associated with activation of reward- and attention-related brain centres in response to visual food cues in adults with obesity: A cross-sectional functional MRI study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jan 8. DOI: 10.1111/dom.14315
34. Pucci A, Batterham RL, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. *Endocrinology of the Gut and the Regulation of Body Weight and Metabolism*. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020 Apr 25. Free Books & Documents. Review. Bookshelf ID: NBK556470
35. Reimer RA, Willis HJ, Tunnicliffe JM, Park H, et al. Inulin-

type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Nov;61(11). DOI:10.1002/mnfr.201700484

36. Remely M, Aumueller E1, Merold C1, Dworzak S1, et al. Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity. *Gene*. 2014 Mar 1;537(1):85-92. DOI: 10.1016/j.gene.2013.11.081

37. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019 Oct 7;11(10). pii: E2393. DOI:10.3390/nu11102393

38. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity*. 2010;18(1):190-5. doi: 10.1038/oby.2009.167.

39. Seck EH, Senghor B, Merhej V, Bachar D, et al. Salt in stools is associated with obesity, gut halophilic microbiota and Akkermansia muciniphila depletion in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2019 Apr;43(4):862-871. DOI:10.1038/s41366-018-0201-3

40. Segnifredo FB, Blume CA, Moehlecke M, Giongo A. et al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. *Obes Rev*. 2017 Aug;18(8):832-851. DOI:10.1111/obr.12541

41. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016 Sep 16;6:33251. DOI: 10.1038/srep33251

42. Wu Y, He H, Cheng Z, Bai Y, Ma X. The Role of Neuropeptide Y and Peptide YY in the Development of Obesity via Gut-brain Axis. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(7):750-758. Review. DOI: 10.2174/1389203720666190125105401

43. Yao L, Seaton SC, Ndousse-Fetter S, Adhikari AA, et al. A selective gut bacterial bile salt hydrolase alters host metabolism. *Elife*. 2018 Jul 17;7. pii: e37182. DOI:10.7554/eLife.37182

44. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(7):2365-70. doi: 10.1073/pnas.0812600106.

SUMMARY

ABDOMINAL OBESITY AND GUT MICROBIOTA (REVIEW)

Miloslavsky D., Mysnychenko O., Penkova M., Schenyavska E., Koval S.

GI “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

In review provides data on pathophysiological relationships of intestinal microbiota with body weight regulation in patients with abdominal obesity. In manuscript discusses the leading mechanisms by which the gut microbiota can contribute to obesity and metabolic diseases, analyzes its components, including gastrointestinal peptides, short-chain fatty acids, bile acids, farnesoid receptors, etc. Western diet high in salt, dysbiosis and endotoxemia can be powerful pro-inflammatory factors responsible for the development of insulin resistance and weight gain. It is promising to prescribe agonists of gastrointestinal peptides, probiotics and prebiotics, which in abdominal obesity are able to inhibit dysbiosis, regulate immune functions, and protect the organism from low-intensity chronic inflammation.

Keywords: abdominal obesity, gut microbiota, gastrointestinal peptides, fatty acids, dysbiosis.

РЕЗЮМЕ

АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА (ОБЗОР)

Милославский Д.К., Мысниченко О.В., Пенькова М.Ю., Щенявская Е.Н., Коваль С.Н.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

В представленном обзоре приведены данные по патофизиологической взаимосвязи кишечной микробиоты с регуляцией массы тела у пациентов с абдоминальным ожирением. Рассмотрены ведущие механизмы, которыми кишечная микробиота может способствовать ожирению и метаболическим заболеваниям, анализируются ее компоненты, такие как гастроинтестинальные пептиды, короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, фанезоидные X-рецепторы. Западная диета с высоким содержанием соли, дисбиоз и эндотоксемия могут быть мощными провоспалительными факторами, ответственными за развитие инсулинорезистентности и увеличение массы тела. Перспективным является назначение агонистов гастроинтестинальных пептидов, пробиотиков и пребиотиков, которые способны тормозить дисбиоз, регулировать иммунные функции, защищать организм от малоинтенсивного хронического воспаления.

რეზიუმე

აბდომინური სიმსუქნე და ნაწლავის მიკრობიოტა (მიმოხილვა)

დ.მილოსლავსკი,ო.მისნიჩენკო,მ.პენკოვა,ე.შენიავსკაია,ს.კოვალი

თერაპიის ლ. მალაის სახ. ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

მიმოხილვაში წარმოდგენილია მონაცემები პათოფიზიოლოგიური ურთიერთდამოკიდებულების შესახებ ნაწლავის მიკრობიოტას და სხაეულის მასის რეგულაციის შორის პაციენტებში აბდომინური სიმსუქნით. განხილულია წამყვანი მექანიზმები, რითაც ნაწლავის მიკრობიოტა შესაძლოა ხელს უწყობს სიმსუქნეს და მეტაბოლურ დაავადებებს, გაანალიზებულია მისი კომპონენტები: გასტროინტესტინური პეპტიდები, მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები, ნაღვლის მჟავები, ფარნეზოიდური X-რეცეპტორები. დასაფუძვლად დიეტა მარილის მაღალი შემცველობით, დისბიოზი და ენდოტოქსემია შესაძლოა წარმოადგენდეს მძლავრ პროანთებით ფაქტორს, პასუხისმგებელს ინსულინრეზისტენტობის განვითარებასა და სხეულის მასის მატებაზე. პერსპექტიულად უნდა ჩაითვალოს გასტროინტესტინური პეპტიდების აგონისტების, პრო-და პრეპროტიკების დანიშვნა, რომელთაც აქვთ დისბიოზის შეკავების, იმუნური ფუნქციების რეგულაციის, დაბალინტენსიური ქრონიკული ანთებისაგან ორგანიზმის დაცვის უნარი.

ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ КАК МЕТОД ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НА ПРИМЕРЕ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Сергеева Л.Н., Бачурин Г.В., Строгонова Т.В., Коломоец Ю.С.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Задача поиска точных предикторов развития и течения болезней остается значимым рубежом в эпоху нанотехнологий и перехода к персонализированной медицине. Особенно важной эта задача становится при выборе тактики лечения острых и неотложных состояний, когда речь идет о риске ненужного оперативного вмешательства, связанных с ним осложнениях и возможной ятрогении.

Мочекаменная болезнь (МКБ) является грозным заболеванием, занимающим в Украине второе место среди всех урологических патологий, необратимые осложнения которой могут привести к инвалидности и даже смерти пациента [1,2]. Одним из значимых факторов снижения частоты осложнений со стороны почек играет ранняя диагностика [3,4].

В современной медицине ранняя диагностика больных с острым повреждением почек предполагает, наряду с классическими анализами, определение при помощи иммуноферментного анализа в моче биомаркеров, которые продуцируются клетками почек в ответ на различные повреждающие воздействия. К биомаркерам раннего повреждения почек можно отнести IL-1 β , моноцитарный хемотоксичный фактор (MCP-1), β 2-микроглобулин и человеческий липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL). Механизмы ранней диагностики различных патологий по сей день мало изучены и требуют доказательств диагностической ценности маркеров.

Использование практикующими врачами принципов доказательной медицины, в которой клиническая полезность диагностики и лечения описывается с помощью статистических методов, позволит клиницистам обогатить свой опыт научными подходами для принятия более обоснованных решений о клиническом ведении пациента. Надежность результатов и быстрота проведения статистического анализа напрямую связаны с выбором подходящих методов анализа, умением наглядно представить имеющиеся данные, правильно интерпретировать результаты. Именно с помощью статистических методов можно значимо доказать эффективность диагностики и выбранной тактики лечения.

Анализ литературы показал, что для оценки эффективно-

сти использования биомаркеров острых неотложных состояний почки, в основном используются парные тесты сравнения средних [5,6], а также ROC-анализ и статистика полезности -чувствительность метода (Se), специфичность (Sp), отношение шансов (OR) и относительный риск (RR) [7-11].

Для выявления связей между информативными признаками, характеризующими диагностический процесс на основе законов распределения и значений вероятностей присутствия, полезным представляется использование методов многомерного статистического анализа. К ним можно отнести различные виды дисперсионного анализа, кластерный, факторный, дискриминантный анализы. Особенностью этих методов является возможность изучения различия между двумя и более группами объектов по нескольким переменным одновременно.

Использование дискриминантного анализа (ДА) имеет ряд преимуществ, например, позволяет учитывать вариативность изучаемых параметров, рассматривать совокупность различных клинико-лабораторных показателей, взятых со своими весовыми коэффициентами, отражающими удельный вес влияния каждого показателя на итоговое решение о принадлежности пациента к одной из групп.

Целью данной статьи является исследование возможности использования дискриминантного анализа как инструмента поддержки принятия решения в медицинских исследованиях на примере выбора тактики лечения больных мочекаменной болезнью по результатам иммуноферментного анализа.

Материал и методы. Дискриминантный анализ проводился на массиве клинико-лабораторных данных 70 пациентов с МКБ, находившихся на стационарном лечении на базе урологического отделения КУ «Больница экстренной и скорой медицинской помощи» Запорожского городского совета, которая является клинической базой кафедры урологии Запорожского государственного медицинского университета. В дискриминантную модель отобраны 11 показателей (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика показателей построения дискриминантной модели

Тип клинико-лабораторных исследований	Показатели	Тип данных
Анамнез	Возраст Пол	Количественные бинарные
Общеклинические исследования крови и мочи	Лейкоциты Палочкоядерные СОЭ	Количественные Количественные Количественные
Биохимические методы исследования крови	Креатинин	Количественные
Имуноферментный анализ	IL-1 β (интерлейкин) β 2 микроглобулин моноцитарный хемотоксичный фактор (MCP-1) NGAL - липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой	Количественные Количественные Количественные Количественные

Для определения эффективности использования предикторов воспаления у больных МКБ, с целью выявления ранних признаков инфекционно-воспалительных осложнений и развития почечной недостаточности, сформировано две группы: I группа включала 36 пациентов, которым проведена консервативная терапия; II группу сформировали 34 больных, которым выполнено оперативное вмешательство.

Статистический анализ выполнялся в лицензионной программе Statistica 13 (JPZ8041382130ARCN10-J). Уровень значимости - $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Несмотря на то, что согласно литературным данным, общий анализ крови на ранних стадиях болезни не всегда отображает тяжесть поражения почки [11], значимой исследовательской задачей является определение характера изменений основных показателей инфекционно-воспалительных процессов развития МКБ и их связи с показателями предикторов раннего повреждения почек. При помощи ROC анализа определены пороговые значения 3 биомаркеров: $\beta 2$ -микроглобулина, IL-1 β и NGAL. Применение критериев сравнения средних позволило сравнить попарно показатели общего, биохимического и иммуноферментного анализа пациентов между 3 группами и найти статистически достоверные отличия для некоторых из них. В то же время, рассматривая организм как единое целое, как систему, можно предположить, что существуют устойчивые паттерны, комбинации параметров общего, биохимического анализа крови и показателей иммуноферментного анализа мочи, которые характеризуют работу защитных подсистем организма при остром состоянии МКБ.

С математической точки зрения можно рассматривать эти комбинации как вектора матрицы, которые различаются достоверно в зависимости от статуса конкретного пациента. В этом аспекте, основная задача статистического анализа состоит в нахождении способа, позволяющего на основании этих характеристик определить группу, к которой относится каждый из объектов в имеющейся совокупности. С медицинской точки зрения, целью анализа является выявление совокупности признаков, на основании значений которых с минимальной вероятностью ошибки возможно определить необходимость оперативного вмешательства, имея данные клинико-лабораторного обследования.

Таким образом, статистический метод должен помочь врачу ответить на следующие вопросы, объединив в единую картину показатели разной природы и размерности:

1. Возможно ли, используя определенные комбинации предикторов воспаления и показателей общего анализа, отличить группу пациентов, требующих оперативного вмешательства, от группы консервативного лечения.
2. Достоверно ли эти показатели позволяют провести дискриминацию.
3. Какие из показателей наиболее информативны и какие могут быть удалены из пространства признаков в связи с избытком.

Для ответа на эти вопросы предлагается использовать следующую последовательность различных процедур DA в программном приложении Statistica 13. Преимуществом использования готовых процедур является высокая вычислительная мощность, простота и скорость построения дискриминантных моделей, удобные средства визуализации, облегчающие клиницисту интерпретацию сложных математических выводов.

Исходя из факта, что количество переменных влияет на качество модели и набор статистически значимых предикторов не всегда является оптимальным, нами предложен следующий план исследования:

1. Определение значимости исходной модели.
2. Отбор значимых признаков методом Пошагового анализа с исключением.
3. Проверка эффективности классификации на имеющихся значениях.
4. Перебор таких комбинаций признаков, дополняющих обязательный статистически значимый признак так, чтобы в функции дискриминации присутствовали как биомаркеры, так и показатели общего анализа.
5. Анализ полученной модели и сравнение ее с предшествующей.
6. Выбор оптимальной модели и ее визуализация средствами программного обеспечения.

Результаты анализа приведены ниже. На первом этапе группирующей переменной присвоены значения, соответствующие проведенному лечению. Вычислив общие дисперсии и ковариации, а также матрицы внутригрупповых дисперсий и ковариаций, эти две матрицы сравнивались с помощью многомерного F-критерия с целью определения, имеются ли значимые различия между группами (с точки зрения всех переменных). При включении в дискриминантную модель всех переменных получена модель с общей статистикой лямбда Уилкса=0,78; F=10,59; $p < 0,12$ (таблица 2).

Таблица 2. Исходная дискриминантная модель с $F_{кр-искл} = 1,59$

N=70	Итоги анализа дискриминантн. функций (Таблица.sta)					
	Переменных в модели: 10; Группир.: группа (2 гр.) Лямбда Уилкса: ,78418 пригл. F (10,59)=1,6238 p< ,1221					
	Уилкса Лямбда	Частная Лямбда	F-исключ (1,59)	p-уров.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
Возраст	0,785085	0,998848	0,068048	0,795109	0,712816	0,287184
Пол	0,786463	0,997098	0,171691	0,680116	0,737162	0,262838
Лейкоциты	0,787715	0,995513	0,265910	0,608016	0,806090	0,193910
палочкоядерные	0,784431	0,999681	0,018842	0,891287	0,864692	0,135308
СОЭ	0,785337	0,998527	0,087017	0,769040	0,540020	0,459980
Креатинин	0,787718	0,995509	0,266142	0,607860	0,820930	0,179070
бета 2-микроглобулин	0,873577	0,897666	6,725998	0,011964	0,890978	0,109022
Интерлейкин	0,793587	0,988147	0,707696	0,403607	0,055327	0,944673
Липокалин (NGAL)	0,811072	0,966844	2,023276	0,160170	0,061600	0,938400
Моноцитарный хематоксический фактор (MCP-1)	0,803219	0,976297	1,432426	0,236156	0,815469	0,184531

Таблица 3. Результат оптимизации исходной модели

Итоги анализа дискриминантн. функций (Таблица. sta)						
Переменных в модели: 2; Группир.: группа (2 гр.)						
Лямбда Уилкса: ,83226 прилб. F (2,67)=6,7516 p< ,0021						
N=70	Уилкса	Частная	F-исключ	p-уров.	Толер.	1-толер.
	Лямбда	Лямбда	(1,67)			(R-кв.)
бета 2 микроглобулин	0,928681	0,896179	7,761836	0,006934	0,996113	0,003887
Липокалин (NGAL)	0,898975	0,925793	5,370378	0,023545	0,996113	0,003887

Таблица 4. Стандартизированные коэффициенты для канонических корней

Переменная	Стандартиз. коэффициенты (Таблица. sta) для канонич. переменных	
	Кор. 1	
Липокалин (NGAL)	-0,666432	
бета 2 микроглобулин	-0,788271	
Соб. зн.	0,201541	
Кум. доля	1,000000	

Как следует из таблицы 2, не все признаки вносят одинаковый вклад в разделение пациентов на группы. Одним из способов исключения малозначимых переменных и снижения размерности исходного пространства признаков является алгоритм пошагового дискриминантного анализа, основанный на идее поэтапного исключения наиболее неинформативных переменных из модели. Общий принцип отбора состоит в следующем: на каждом шаге с помощью какого-либо статистического критерия выбирается переменная, которая вносит наименьший вклад в различие между совокупностями в сочетании с отобранными ранее переменными. Процесс продолжается до тех пор, пока оставшиеся переменные не перестанут улучшать дискриминацию.

Результатом выполнения пошагового анализа с исключением стала модель, которая в отличие от предыдущей является статистически значимой (Лямбда Уилкса: 0,8322647 прилб. F (2,67)=6,751616 p < 0,0021).

В результате процедуры обратного отбора наиболее информативных признаков при критическом значении статистики $F_{кр}$ -исключения=1,67 и критическом значении толерантности T=0,003, в оптимальное множество включены 2 дискриминирующие переменных (таблица 3). Хотя модель статистически значима и обе переменных статистически значимы (p<0,05), дискриминация между группами невысокая (общая статистика лямбда Уилкса=0,8). F критерий позволяет проранжировать вошедшие в модель переменные по доле их вклада в различение классов. На этой стадии исследования следует заключить, что показатели $\beta 2$ микроглобулина и липокалина являются главными переменными, которые позволяют различать группы пациентов, требующих оперативного или консервативного лечения, что подтверждает сделанные клинические выводы.

Таблица 6. Функции классификации

Переменная	Функции классификации; группировка: группа (Таблица. sta)	
	к p=,51429	о p=,48571
бета 2 микроглобулин	2,163464	4,43821
Липокалин (NGAL)	0,006665	0,02623
Конст-та	-0,897115	-1,89475

Таблица 5. Критерий χ^2 с последовательно исключенными корнями

Корни исключенные	Критерий хи-квадрат с послед. исключ. корнями (Таблица. sta)					
	Собств. знач.	Канонич. R	Уилкса Лямбда	Хи-квад.	ст. св.	p-уров.
0	0,201541	0,409555	0,832265	12,30151	2	0,002132

Проанализируем независимые вклады каждой переменной модели в предсказание. Из двух маркеров больший вклад в общую дискриминацию вносит $\beta 2$ микроглобулин, что явствует и из статистики Лямбда Уилкса и результатов проведенного канонического анализа. Для оценки относительного вклада каждой переменной в различение групп (в значение дискриминантной функции) вычислены стандартизированные дискриминантные коэффициенты (таблица 4).

Данные таблицы 5 указывают на удовлетворительную дискриминацию групп, однако следет отметить, что ее коэффициента канонической корреляции R не соответствует высокому показателю связи между этой функцией и делением на группы; статистика χ^2 значима с уровнем p<0,002.

ДА позволил найти функции классификации (таблица 5), позволяющие различать пациентов по виду тактики лечения, показателям $\beta 2$ -микроглобулина и липокалина. ДА дает возможность обнаружить неявные зависимости, которые могут быть определены при анализе корреляций переменных и функций дискриминации.

На основании представленных данных может быть построена результирующая матрица классификации (таблица 8), которая содержит информацию о количестве и проценте корректно классифицированных наблюдений в каждой группе.

По результатам расчетов, общая точность предсказаний, оцененная с помощью апостериорных вероятностей, составила 62,86%. Оказалось, что процент правильно предсказанных моделью пациентов с консервативным типом лечения составил 80,5%, а с оперативным - 44,1%. Таким образом, классификационные функции наилучшим образом определяют пациентов, которым показано консервативное лечение.

Таблица 7. Классификация пациентов по принадлежности к группам согласно дискриминантной модели

Наблюдение	Классификация наблюдений (Таблица.sta) Неправильные классификации отмечены *		
	Наблюд. Класс.	1 p=,51429	2 p=,48571
1	к	к	о
2	к	к	о
3	к	к	о
* 4	к	о	к
5	к	к	о
* 6	к	о	к
7	к	к	о
8	к	к	о
9	к	к	о
10	к	к	о
11	к	к	о
12	к	к	о
13	к	к	о
* 14	к	о	к
* 15	к	о	к
16	к	к	о

Таблица 8. Матрица классификации

Группа	Матрица классификации (Таблица.sta) Строки: наблюдаемые классы Столбцы: предсказанные классы		
	Процент правиль.	к p=,51429	о p=,48571
к	80,55556	29	7
о	44,11765	19	15
Всего	62,85714	48	22

Таблица 9. Дискриминантная модель, построенная на основе алгоритма выбора тактики лечения по значению β2-микрoglobулина

N=70	Итоги анализа дискриминантн. функций (Таблица.sta) Переменных в модели: 4; Группир.: бета (2 гр.) Лямбда Уилкса: ,51224 прилб. F (4,65)=15,473 p< ,0000					
	Уилкса Лямбда	Частная Лямбда	F-исключ (1,65)	p-уров.	Топер.	1-топер. (R-кв.)
Пол	0,566765	0,903794	6,91904	0,010637	0,820138	0,179862
СОЭ	0,583318	0,878146	9,01958	0,003789	0,830083	0,169917
Монокитарный хематоксический фактор (МСР-1)	0,538569	0,951110	3,34117	0,072157	0,885998	0,114002
бета-2 микрoglobулин	0,818936	0,625493	38,91798	0,000000	0,924102	0,075898

Таким образом, обнаруженное оптимальное множество показателей, состоящее из 2 дискриминантных переменных, возможно, не является максимальной (наилучшей) комбинацией. Для получения лучшего решения требуется проверить всевозможные сочетания переменных (пар, троек). Так как на практике такая проверка может занимать много времени, автоматизация вычислений делает этот этап исследования более простым. Использование статистических компьютерных программ облегчает расчеты и позволяет быстро проверить матрицу классификации для различных комбинаций переменных вручную.

Перебором удалось найти более эффективную комбинацию переменных, которая включала не только значения биомаркеров, но и показатели общего анализа крови и биохимии. Приняв пороговое значение микрoglobулина равным 0,11 ед., мы трансформировали исходный массив данных и получили модель (Лямбда Уилкса: 0,5122389, прилб. F (4,65)=15,47348, p<0,0000), таблица 9.

Как видно из таблицы 9, в этой модели появились 2 значимых предиктора, отсутствующих в исходной модели, изменение которых связано с изменением уровня β2-микрoglobулина (показатели СОЭ и пол).

Таблица 10. Матрица классификации дискриминантной модели, построенной на основе алгоритма выбора тактики лечения по значению $\beta 2$ -микроглобулина

Матрица классификации (Таблица.sta)			
Строки: наблюдаемые классы			
Столбцы: предсказанные классы			
Группа	Процент правиль.	к p=,44286	о p=,55714
к	93,54839	29	2
о	74,35897	10	29
Всего	82,85714	39	31

Таблица 11. Матрица классификации дискриминантной модели построенной на основе алгоритма выбора тактики лечения по значению липокалина

Итоги анализа дискриминантн. функций (Таблица.sta)						
Переменных в модели: 4; Группир.: липокал (2 гр.)						
Лямбда Уилкса: ,50596 при бл. F (4,65)=15,867 p<,0000						
N=70	Уилкса Лямбда	Частная Лямбда	F-исключ (1,65)	p-уров.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
Возраст	0,554451	0,912551	6,22892	0,015115	0,829029	0,170971
СОЭ	0,609793	0,829732	13,33852	0,000520	0,656397	0,343603
Липокалин (NGAL)	0,648351	0,780387	18,29197	0,000063	0,079631	0,920369
Интерлейкин 1 бета	0,582494	0,868618	9,83154	0,002576	0,072627	0,927373

В этой модели присутствует связь между уровнем липокалина относительно порогового значения и показателями интерлейкина (IL-1 β), СОЭ и возраста пациентов. Можно предположить, что при выборе тактики лечения вместе с значениями липокалина следует обращать внимание на показатели СОЭ, интерлейкина и возраст пациента.

Таблица 12. Матрица классификации дискриминантной модели, построенной на основе алгоритма выбора тактики лечения по значению липокалина

Матрица классификации (Таблица.sta)			
Строки: наблюдаемые классы			
Столбцы: предсказанные классы			
Группа	Процент правиль.	к p=,77143	о p=,22857
к	98,14815	53	1
о	50,00000	8	8
Всего	87,14286	61	9

Согласно матрицы из классификации следует, что процент правильных классификаций увеличился, а правильно классифицированных пациентов, отнесенных к группе оперативного лечения – уменьшился, из чего следует сделать вывод, что при формировании паттерна комбинации показателей пациента, лучшая статистическая мощь характерна для $\beta 2$ -микроглобулина в сравнении с липокалином (таблица 12).

Для визуализации проведенного анализа построены диаграммы рассеяния на которых видно, что группировка пациентов по уровню бета микроглобулина дает более устойчивый паттерн разделения пациентов на группы по типам лечебной тактики (рис. 1).

В новой дискриминантной модели процент правильно определенных случаев увеличился для группы оперативного вмешательства почти в 2 раза (76,9%).

На следующем этапе исследования исходный массив данных был преобразован так, что группирующей переменной стал, фактически, уровень липокалина (выше порогового значения 11 и ниже него). При группировке данных относительно значений порогового уровня липокалина (NGAL), полученная модель имела гораздо более высокую точность в сравнении с предыдущей моделью (Лямбда Уилкса: 0,5; F (4,65)=15,87; p < ,0000) и в нее вошло еще 3 значимых переменных (таблица 11).

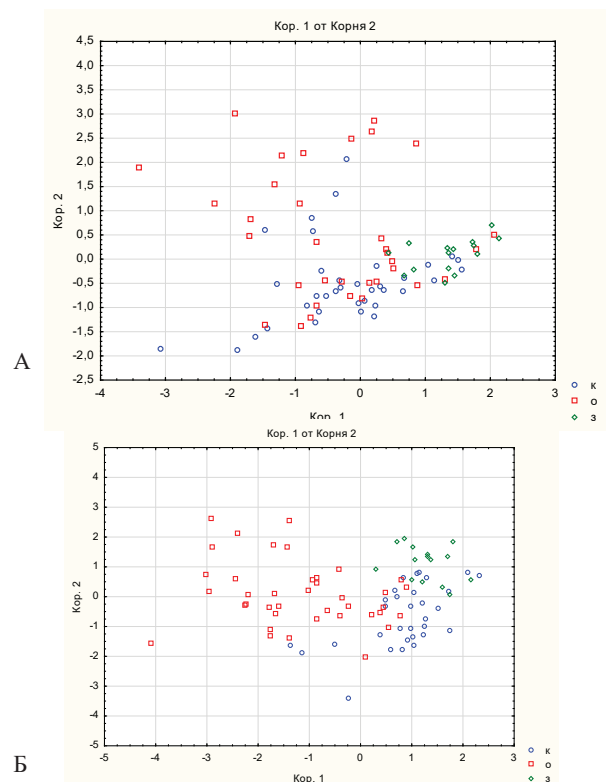


Рис. 1. Визуализация результатов ДА
А - распределение пациентов по группам в наблюдаемом классе; Б - распределение пациентов по группам в модели, разделенной по уровню $\beta 2$ -микроглобулина

Выводы. ДА использовался для определения характера изменений основных показателей инфекционно-воспалительных процессов развития МКБ и их связи с показателями предикторов повреждения почек, а также доказательств диагностической эффективности биомаркеров при выборе тактики лечения пациентов с МКБ по результатам иммуноферментного анализа.

Пользуясь результатами ДА, исследователь может сделать следующие выводы, имеющие клиническое значение: доказана достоверность связи уровня определенных иммунных показателей с изменениями некоторых общеклинических показателей; подтверждена эффективность использования пороговых значений биомаркеров $\beta 2$ -микроглобулина и липокалина в решении о выборе тактики лечения МКБ.

Таким образом, дискриминантный анализ может являться дополнительным методом принятия диагностических решений в практике врача уролога, работающего с иммунологическими показаниями. Кроме задач дискриминации и классификации, применение указанного многомерного метода может быть полезным в анализе новых диагностических алгоритмов при проверке точности предложенных решающих правил диагностики и тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коломоец Ю.С. Прогностическое значение маркеров раннего повреждения почек в диагностике и лечении инфекционно-воспалительных осложнений у больных мочекаменной болезнью. *Georgian Medical News*. 2019; 12 (297); С. 51-56.
2. Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2014–2015 роки: відомче видання / ДУ «Інститут урології НАМН України», Центр мед. стат. – К.: Поліум, 2016. – 205 с.
3. Возіанов С.О., Бойко А.І., Спиридоненко В.В., Мороз О.Л., Гур-

женко А.Ю., Купрін Д.І., Шматюк Т.І., та ін. Оптимізація зменшення рецидивів пієлонефриту в осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. *Урологія*. 2015;19(2):30-9

4. *Урологія : нац. підруч. для студ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / С. П. Пасечніков [та ін.] ; за ред. С. П. Пасечнікова. - 2-ге вид., випр. і допов. - Вінниця : Нова книга, 2015. - 432 с.*

5. Taşdemir, M., Fuçucuoğlu, D., Küçük, S.H. et al. Urinary biomarkers in the early detection and follow-up of tubular injury in childhood urolithiasis. *Clin Exp Nephrol* 22, 133–141 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1436-3>

6. Schmid, M., Dalela, D., Tahbaz, R., Langetepe, J., Randazzo, M., Dahlem, R., Fisch, M., Trinh, Q. D., & Chun, F. K. (2015). Novel biomarkers of acute kidney injury: Evaluation and evidence in urologic surgery. *World journal of nephrology*, 4(2), 160–168. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i2.160>

7. Квасневский А. Я. Роль липокаинол в диагностике острого повреждения почек у больных с мочекаменной болезнью / А. Я. Квасневский, А. А. Нетребко, О. П. Никитенко, А. И. Гоженко // *Вісник морської медицини*. - 2016. - № 2. - С. 100-104.

8. Hoste, E.A.J., Bagshaw, S.M., Bellomo, R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41, 1411–1423 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>

9. Libório AB, Leite TT, Neves FM, et al. AKI complications in critically ill patients: association with mortality rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:21

10. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, et al. The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:281

11. Куцик Д. Предиктори ураження нирок у хворих із метаболічним синдромом / Д. Куцик, С. Складаров // *Галицький лікарський вісник*. - 2017. - Т. 24, число 2. - С. 24-26. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2017_24_2_9.

SUMMARY

DISCRIMINANT ANALYSIS AS A SUPPORTING METHOD OF DECISION-MAKING IN MEDICAL INVESTIGATIONS ON THE EXAMPLE OF THE ENZYME IMMUNOASSAY IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

Sergeeva L., Strogonova T., Kolomoets Yu., Bachurin G.

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

The purpose of this article is to study the possibilities of discriminant analysis as a statistical decision support tool in medical research, using the example of the problem of choosing a tactics for treating patients with urolithiasis. based on the results of enzyme-linked immunosorbent assay.

Discriminant analysis was carried out on an array of clinical and laboratory data of 70 patients with urolithiasis, of which two groups were formed: Group I included 36 patients who underwent conservative therapy; Group II consisted of 34 patients who underwent surgery. In the discriminant model, 11 indicators of general clinical examination of blood and urine, biochemical methods of blood testing and indicators of enzyme immunoassay were selected.

The analysis of the constructed discriminant model made it possible to combine indicators of different nature into a single picture and solve the following tasks: find a combination of inflammation predictors and general analysis indicators in order to distinguish a group of patients requiring surgery from a group of conservative treatment; select the most informative indicators.

Discriminant analysis showed the statistical significance of using the threshold values for the level of $\beta 2$ -microglobulin and NGAL-lipocalin. According to the discriminant model, a change in the level of $\beta 2$ -microglobulin is associated with changes in ESR parameters and the gender of patients (Wilks' Lambda: 0.51, approx. F (4.65)=15.47, p <0.01), and lipocalin values - with indicators of ESR, interleukin and the patient's age (Wilks' Lambda: 0.5; F (4.65)=15.87; p <0.01).

Also, according to the used model, in the early diagnosis of Urolithiasis, the level of $\beta 2$ -microglobulin is a more informative sign than the level of lipocalin.

Thus, the combinations of parameters of general, biochemical blood analysis and indicators of enzyme-linked immunosorbent assay of urine, found using discriminant analysis, which characterize the work of the body's defense subsystems in an acute state of the urolithiasis, may be useful in making a doctor's decision on the choice of treatment tactics.

Keywords: discriminant analysis, urolithiasis, $\beta 2$ -microglobulin, lipocalin, biomarkers.

РЕЗЮМЕ

ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ КАК МЕТОД ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НА ПРИМЕРЕ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Сергеева Л.Н., Бачурин Г.В., Строгонова Т.В., Коломеец Ю.С.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось определение возможностей дискриминантного анализа как статистического инструмента поддержки принятия решения в медицинских исследованиях на примере выбора тактики лечения больных мочекаменной болезнью по результатам иммуноферментного анализа.

Дискриминантный анализ проводился на массиве клинико-лабораторных данных 70 пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ), из которых сформировано две группы: I группа включала 36 пациентов, которым проведена консервативная терапия; II группу составили 34 больных, которым выполнено оперативное вмешательство. В дискриминантную модель отобраны 11 показателей общеклинического исследования крови и мочи, биохимических методов исследования крови и показателей иммуноферментного анализа.

Анализ построенной дискриминантной модели позволил объединить в единую картину показатели разной природы и решить следующие задачи: выявить комбинацию предикторов воспаления и показателей общего анализа для дифференциации группы пациентов, требующих оперативного вмешательства, от группы консервативного лечения; определить наиболее информативные показатели.

Дискриминантный анализ показал статистическую значимость использования пороговых значений уровня $\beta 2$ -микроглобулина и NGAL-липокалина. Согласно дискриминантной модели, изменение уровня $\beta 2$ -микроглобулина связано с изменениями показателей СОЭ и полом пациентов (Лямбда Уилкса: 0,51, прил. F (4,65)=15,47, $p<0,01$), а значения липокалина - с показателями СОЭ, интерлейкина и возраста пациентов (Лямбда Уилкса: 0,5; F (4,65)=15,87; $p<0,01$).

Согласно использованной модели, при ранней диагностике МКБ, уровень $\beta 2$ -микроглобулина является более информативным признаком, чем уровень липокалина.

Таким образом, выявленные с помощью дискриминантного анализа комбинации параметров общего, биохимического анализа крови и показателей иммуноферментного анализа мочи, которые характеризуют работу защитных подсистем организма в остром состоянии МКБ, могут оказаться полезными при принятии врачом решения о выборе тактики лечения.

რეზიუმე

დისკრიმინანტული ანალიზი, როგორც სამედიცინო კვლევებში გადაწყვეტილების მიღების ხელშეწყობი მეთოდი, იმუნო-ფერმენტული ანალიზის მაგალითზე, პაციენტებში შარდკენჭოვანი დაავადებით

ლ. სერგეევა, გ. ბაჩურიანი, ტ. სტროგონოვა, ი. უ. კოლომეცო

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დისკრიმინანტული ანალიზის შესაძლებლობების განსაზღვრა, როგორც სამედიცინო კვლევებში გადაწყვეტილების მიღების ხელშეწყობი ინსტრუმენტის, შარდკენჭოვანი დაავადებით პაციენტების მკურნალობის ტაქტიკის არჩევის მაგალითზე იმუნო-ფერმენტული ანალიზის შედეგებზე დაყრდნობით.

დისკრიმინანტული ანალიზი ჩატარდა შარდკენჭოვანი დაავადებით 70 პაციენტის კლინიკო-ლაბორატორიული მონაცემების მასივზე. ჩამოყალიბებული იყო ორი ჯგუფი: I ჯგუფი შეადგინა 36 პაციენტმა, რომლებსაც ჩატარდა კონსერვატიული თერაპია; II ჯგუფი - 34 პაციენტმა, რომელთაც ჩატარდა ქირურგიული ჩარევა. დისკრიმინანტულ მოდელში შერჩეული იყო სისხლისა და შარდის ზოგადი კლინიკური გამოკვლევების II მაჩვენებელი, სისხლის ბიოქიმიური კვლევის და იმუნო-ფერმენტული ანალიზის მაჩვენებლები.

დისკრიმინანტული მოდელის ანალიზი საშუალებას იძლევა სხვადასხვა მაჩვენებლების გაერთიანების და შემდეგი ამოცანების გადაწყვეტის უფლებას: ანთების პრედიქტორების გამოვლენა და იმ მაჩვენებლების საერთო ანალიზი, რათა გამოიყოს პაციენტთა ჯგუფი, რომელიც საჭიროებს ქირურგიულ ჩარევას, კონსერვატიული მკურნალობის ჯგუფისგან. დისკრიმინანტულმა ანალიზმა გამოავლინა $\beta 2$ -მიკროგლობულინისა და NGAL-ლიპოკალინის დონეების ზღვრული სიდიდეების გამოყენების სტატისტიკური მნიშვნელობა. აღნიშნული მოდელის თანახმად, $\beta 2$ -მიკროგლობულინის დონის ცვლილება დაკავშირებულია ედს-ის მაჩვენებლების ცვლილებებთან და პაციენტების სქესთან (უილკის ლამბდა: 0,51, დაახლ. F (4,65)=15,47, $p<0,01$), ხოლო ლიპოკალინის მნიშვნელობა დამოკიდებულია ედს-ის, ინტერლეიკინის მაჩვენებლებზე და პაციენტების ასაკზე (უილკის ლამბდა: 0,5; F (4,65)=15,87; $p<0,01$).

გამოყენებული მოდელის მიხედვით, შარდკენჭოვანი დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკისათვის $\beta 2$ -მიკროგლობულინის დონე წარმოადგენს უფრო მატად ინფორმატიულ მაჩვენებელს, ვიდრე ლიპოკალინის დონე. ამგვარად, დისკრიმინანტული ანალიზის საშუალებით აღმოჩენილი ზოგადი, ბიოქიმიური სისხლის ანალიზის პარამეტრების კომბინაცია და შარდის იმუნო-ფერმენტული ანალიზის მაჩვენებლები, რომლებიც ახასიათებენ ორგანიზმის დამცავი ქვესისტემების მუშაობას შარდკენჭოვანი დაავადების მწვავე მდგომარეობისას, შეიძლება დაეხმაროს ექიმს მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევაში.

БАЙЕСОВСКИЙ АНАЛИЗ СМЕСЕЙ ВЕРОЯТНОСТНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ УРОВНЕЙ МИКРОЯДЕР В КЛЕТКАХ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕЛ САЧХЕРСКОГО РАЙОНА ГРУЗИИ

¹Тикарадзе Э.Т., ¹Бакрадзе Л.Ш., ¹Цимакурдидзе М.П., ²Зедгендидзе А.Г.,
^{1,2}Саникидзе Т.В., ^{1,2}Ломадзе Э.Д., ²Ормоцадзе Г.Л.

¹Тбилисский государственный медицинский университет;
²Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Грузия

Главными причинами смертности и инвалидности в развитых странах являются неинфекционные заболевания (63%), что наносит большой социально-экономического ущерб стране [14]. Среди неинфекционных заболеваний злокачественные новообразования занимают одно из лидирующих мест по смертности - в 2020 году было зарегистрировано 11 миллионов новых случаев и 10 миллионов смертей; около 19% злокачественных опухолей связаны с факторами риска окружающей среды [3,4]. Согласно данным ВОЗ, почти треть случаев онкологических заболеваний можно предотвратить. Поэтому одной из ключевых стратегий здравоохранения является профилактика рака [16]. Масштабность проблемы требует качественно новых подходов к разработке оценки экологических опасностей и управления ими. В ведущих странах мира при оценке и контроле рисков окружающей среды и здоровья постепенно переходят на принцип управления рисками, вместо распространённого раньше принципа контроля существующих норм [5,6].

С этой целью в настоящее время интенсивно разрабатывается методология оценки рисков здоровью в так называемых малых географических районах, основанная на комплексном пространственно-временном анализе данных медицинской статистики, показателей распространения предикторов риска заболеваний в исследуемой популяции и экологической ситуации в географических зонах расселения населения [7,9]. В наших предыдущих исследованиях был проведен комплексный пространственно-временной анализ причинно-следственных связей между заболеваемостью населения и гигиено-экологическими параметрами конкретного региона, биомаркерами эффекта, типом и интенсивностью воздействия потенциальных источников экологического риска [8,10-13]. В методологии наших исследований важное место занимает отработка и валидация Байесовского метода анализа смесей вероятностных распределений различного рода биомаркеров риска здоровью [1], позволяющего учитывать гетерогенность субпопуляций относительно внешнего неблагоприятного воздействия.

Цель исследования - установление спектра распределений уровней микроядер (УМЯ) в клетках буккального эпителия, как информативного биомаркера неблагоприятного (генотоксического) воздействия внешней среды на организм, в популяциях сел Сачхерского района.

Материал и методы. В соответствии с поставленной целью обследованы жители Сачхерского района (обоих полов, возрастом 50-65 лет), проживающие в селах Сареки, Саирхе и Чорвила. Всего обследовано 100 лиц (I группа – Сареки, 34 человек, II группа – Саирхе (33 человек), III группа – Чорвила (33 человек). УМЯ в клетках буккального эпителия (количество микроядер на 1000 клеток буккального эпителия) определялась методом, разработанным Н.Ф. Stich [14].

Статистическую значимость различия УМЯ между населением сел оценивали методом дисперсионного анализа

(ANOVA). Для идентификации аномальных УМЯ применяли Dixon's Q test. Критерий χ^2 использовался для оценки нормальности распределений УМЯ у жителей отдельных сел.

Распределение населения по УМЯ в каждом отдельном селе описывалось как распределение двухкомпонентной смеси:

$$Y = P_1 Y_1 + P_2 Y_2$$

$$Y_i(X|\lambda_i, \sigma_i) = \frac{1}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{x-\lambda_i}{\sigma_i} \right)^2}; \quad i = 1, 2$$

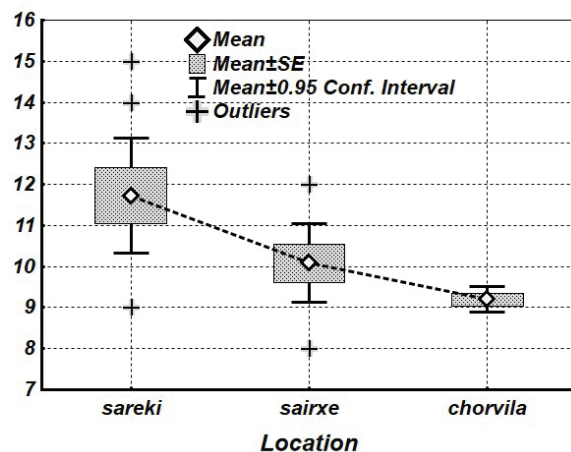
где Y_i – нормальное (Гауссовское) распределение, P_i – удельный вклад нормального (Гауссовского) распределения в общее интегральное распределение; λ_1 и λ_2 ($\lambda_2 = \lambda_1 + \theta$) – средние значения, σ_i – стандартные отклонения; X – случайная величина – набор значений УМЯ.

В расчетах применяли допущение, что $\sigma_1 = \sigma_2$.

Статистическую значимость различия между Гауссовскими средними компонентом смеси оценивали с помощью Z-теста.

С целью анализа данных и визуализации результатов использовали пакеты программного обеспечения SPSS и Open BUGS.

Результаты и их обсуждение. На фигуре 1 представлены значения средних показателей УМЯ обследованного населения сел Сареки, Саирхе и Чорвила. Как следует из данных на фигуре 1 и таблицы 1, среднее значение УМЯ в селе Сареки статистически значимо отличается от средних значений УМЯ, а селах Чорвила и Саирхе; статистически значимое отличие показателей УМЯ у населения сел Чорвила и Саирхе не было зафиксировано.



Фигура 1. Средние значения, стандартная ошибка, 95% доверительный интервал и аномальные значения УМЯ обследованного населения сел Сареки, Саирхе и Чорвила

Таблица 1. Статистическая значимость различий (F-критерий) средних значений УМЯ населения сел Сареки/Саирхе, Сареки/Чорвила и Саирхе/Чорвила

	F	P
Сареки/Саирхе	4.1	0.054
Сареки/Чорвила	13.09	>0,001
Саирхе/Чорвила	3.50	0.067

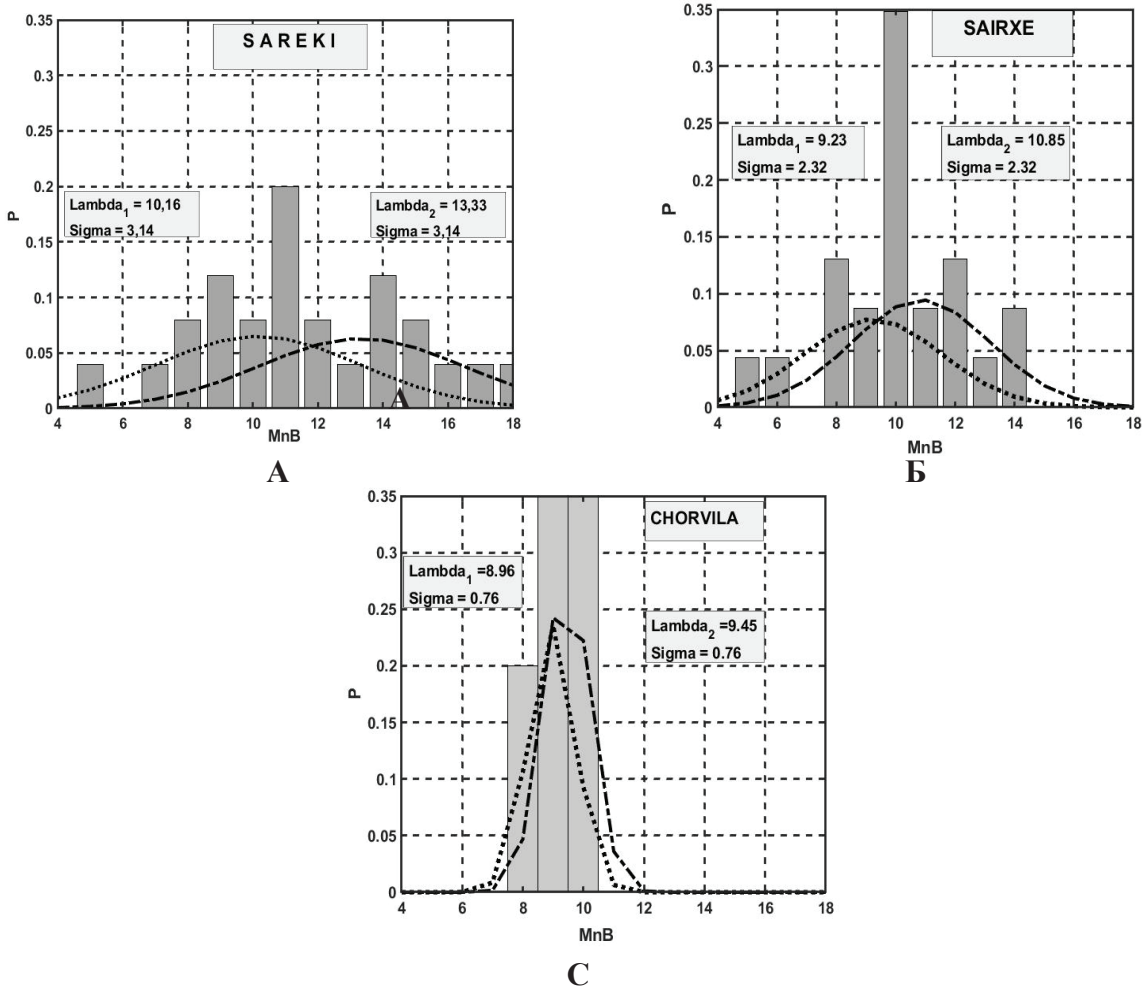
Как в Сареки, так и в Саирхе выявлено значительное количество аномальных значений УМЯ буккального эпителия, что вызывает сомнения в возможности описания набора значений УМЯ в этих селах с помощью Гауссовского распределения. Поэтому для установления характера распределения UML в отдельных деревнях использовались гистограммы и оценивалось их соответствие Гауссовскому распределению. Установлено, что требованию нормальности по критерию χ^2 удовлетворяли только УМЯ буккального эпителия жителей села Чорвила ($\chi^2 = 35$, $p < 0,001$).

На фигуре 2 представлены гистограммы описывающие характер распределений УМЯ буккального эпителия жите-

лей сел. Как следует из фигуры 2, в селе Сареки (группа А) (в отличие от сел Саирхе (группа Б) и Чорвила (группа С)) четко выявляется бимодальный тип распределения, что свидетельствует о наличии как минимум двух различных субпопуляций в населении этого села.

На основании вышеприведенных результатов, мы сочли целесообразным использовать Байесовский подход анализа смесей вероятностных распределений УМЯ буккального эпителия.

В таблице 2 представлены результаты Байесовского анализа смесей вероятностных распределений УМЯ в селах Сареки, Саирхе и Чорвила.



Фигура 2. Гистограммы распределений вероятностей УМЯ буккального эпителия в популяциях сел (Сареки (А), Саирхе (Б), Чорвила (С)) и кривые распределения компонентов интегрального распределения, их средние значения (Lambda) и стандартные отклонения (Sigma)

Таблица 2. Результаты Байесовского анализа вероятностных моделей смеси распределений УМЯ в селах Сареки, Саирхе и Чорвила

	λ_1	λ_2	Sigma	P	$P(\lambda_1)=P_1$	$P(\lambda_2)=P_2$
Сареки	10.16	13.33	3.14	=0.02	0.505	0.495
Саирхе	9.23	10.85	2.32	=0.10	0.457	0.542
Чорвила	8.96	9.45	0.76	=0.14	0.512	0.487

Из результатов исследования следует, что распределение показателей УМЯ буккального эпителия в селе Сареки описывается двухкомпонентной смесью Гауссовских распределений с характеристиками $\lambda_1=10.16$, $\lambda_2=13.33$; $\sigma=3.14$; статистическая значимость различия между средними достоверна ($p=0.02$). Значения $P_1=0.505$ и $P_2=0.495$ отражают удельный вклад отдельных компонентов в результирующее распределение.

Иная картина наблюдается в селах Саирхе и Чорвила. Распределения УМЯ в селах Чорвила и Саирхе корректно описываются распределением Гаусса, что подтверждается результатам Байесовского анализа - средние значения (λ_1 , λ_2) практически совпадают, статистическая значимость различия между средними не достоверна ($p=0.10$; $p=0.14$, соответственно) (таблица 2).

Таким образом, нами была выявлены различия в распределениях УМЯ буккального эпителия в исследуемых популяциях, что может быть связано с влиянием внешних факторов окружающей среды. Ранее нами была выявлена общая закономерность зависимости распределений УМЯ от типа и интенсивности воздействия факторов внешней среды - в зонах с относительно высокой степенью экологического напряжения наблюдалось увеличение УМЯ [11], что можно объяснить возможным генотоксическим или провоспалительным действием внешних факторов.

Необходимо отметить, что показатели онкозаболеваемости на территории Сачхерского района, несмотря на этно-гомогенность населения характеризуются высокой пространственной неоднородностью по данным пространственно-временного анализа стандартизованных коэффициентов заболеваемости и онкологической базы данных Сачхерской районной больницы (2011-2015 гг.); в некоторых зонах значение стандартизованного коэффициента заболеваемости довольно высокий [12].

В контексте вышеизложенного, возможна следующая интерпретация представленных нами результатов: в Сареки выявляется эффект воздействия определенного (не идентифицированного) четко выраженного генотоксического фактора (как с точки зрения интенсивности, так и масштаба воздействия), что сопровождается резким увеличением УМЯ буккального эпителия населения, тогда как в Чорвиле и Саирхе наличие индуцирующего фактора не фиксируется и УМЯ остается практически в пределах нормы.

Выявление причинно-следственных отношении между характером распределений применяемых нами биомаркеров и спецификой заболеваемости населения в селах Сачхерского района, а также выявление возможного воздействия неблагоприятных факторов внешней среды на здоровье населения, являются предметом дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boulieri, James E. Bennett, Marta Blangiardo, A Bayesian mixture modeling approach for public health surveillance, *Bio-statistics* (2020) 21, 3, pp. 369–383.

2. Cadonna A. Bayesian mixture models for spectral density estimation, University Of California Santa Cruz, 2017.

3. Cancer, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

4. Cancer-Causing Substances in the Environment, 2018 <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances>.

5. Clean Air Act.US EPA, <http://www.epa.gov/lawsregs/laws/caa.html>.

6. Commission of the European Communities. 1993. Council Regulation 793/93/EEC of 23 March 1993 on the evaluation and control of the risks of existing substances. *Off J Eur Communities*, L84/1.

7. Flórez K. C., A. Corberán-Vallet, A. Iftimi, J. D. Bermúdez, A Bayesian unified framework for risk estimation and cluster identification in small area health data analysis, *PLOS ONE* 15(5), May 7, 2020, p.23-33.

8. Gvilava I, I Chkhikvishvili, T Sanikidze, George Ormotsadze, Study of total antioxidant status of the organism as a possible biomarker of dose and effect of radiation exposure. *Georgian Med News*. 2018 May;(278):177-183.

9. Hossain Md. Monir and Andrew B. Lawson, Space-time Bayesian small area disease risk models: development and evaluation with a focus on cluster detection, *Environ Ecol Stat*. 2010 Mar 1; 17(1): 73–95.

10. Kvarackhelia G, R Kverenchkhiladze, M Buleishvili, G Sharashenidze, T Sanikidze, G Ormotsadze. Screening level environmental health risk assessment by health data in some small areas of upper imereti (chiatura district). *Georgian medical news*, 2017, 270, 145-152.

11. Kvaratskhelia G, E Tikaradze, M Buleishvili, G Sharashenidze, G Ormotsadze, T Sanikidze. The structure and risk of chronic morbidity in some villages of the upper imereti region of west georgia and their molecular and cytogenetic markers. *Georgian medical news*. 283, 2018.

12. Sanikidze T., G. Ormotsadze, D. Nadareishvili, E. Tikaradze. Specificity of spatial variability of onco-morbidity in Sackhere region of Georgia. *DHU 2020 Autumn School, Abstract Book "New determinants for chronic diseases"* 2017. Nantes, France, p. 40.

13. Sharashenidze G., M. Tsimakuridze, I. Chkhikvishvili, T. Gabunia, N. Gogia, G. Ormotsadze. Bayesian Modelling and Inference of Mixtures of Distributions of blood total antioxidant activity (TAA). *Georgian medical news*. 2021, 5.

14. Stich HF, Parida BB, Brunnemann KD. Localized formation of micronuclei in the oral mucosa and tobacco-specific nitrosamines in the saliva of "reverse" smokers, Khaini-tobacco chewers and gudakhu users. *Int J Cancer*. 1992 Jan 21;50(2):172-6.

15. WHO Global Strategy on Health, Environment and Climate Change The transformation needed to improve lives and wellbeing sustainably through healthy environments. 2016.

16. World Cancer Report 2014, http://www.who.int/cancer/publications/WRC_2014/en/.

SUMMARY

**BAYESIAN MODELLING AND INFERENCE OF MIXTURES OF DISTRIBUTIONS OF MICRONUCLEAR
BUCCAL CELLS IN THE POPULATION OF SACHKHERE DISTRICT'S VILLAGES**

¹Tikaradze E., ¹Bakradze L., ¹Tsimakuridze M., ²Zedgenidze A.,
^{1,2}Sanikidze T., ^{1,2}Lomadze E., ²Ormotsadze G.

¹Tbilisi State Medical University; ²I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Malignant tumors are one of the leading courses of mortality in the world, and it is believed that 19% of malignant tumors are associated with environmental risk factors.

The aim of the study was to establish the spectrum of distributions of an informative biomarker of the unfavorable (genotoxic) effect of the external environment on the body by determining the level of micronuclei (LMN) in buccal epithelium cells in populations of villages of the Sachkhere region (Georgia).

In the inhabitants of the Sachkhere district (both sexes, 50-65 years old) living in the villages of Sareki, Sairkhe, and Chorvila, LMN was determined in the cells of the buccal epithelium.

The statistical significance of the difference in LML between the village population was assessed using the analysis of variance (ANOVA). Dixon's Q test was used to identify abnormal micronuclei. The χ^2 criterion was used to assess the normality of LMN distributions among residents of the villages. The distribution of the population by LMN indicators in each individual village was described as the distribution of a two-component mixture. The statistical significance of the

difference between the Gaussian means of the mixture components was assessed using the Z-test. To analyze the data and visualize the results, the SPSS and Open BUGS software packages were used.

Differences in the LMN of the buccal epithelium in the studied populations were revealed, which may be due to the influence of external environmental factors: in Sareki, the effect of a certain (unidentified) clearly expressed genotoxic factor (both in terms of intensity and scale of exposure) was revealed, which is accompanied by a sharp increase in LMN, while in Chorvila and Sairkhe the presence of an inducing factor is not recorded and LMN remained practically within the norms.

The identification of the causal relationship between the nature of the distributions of the used biomarkers and the specificity of the incidence of the population in the villages, as well as the possible contribution of unfavorable environmental factors, is the subject of further research.

Keywords: level of micronuclei, buccal epithelium, environmental factors, biomarker.

РЕЗЮМЕ

**БАЙЕСОВСКИЙ АНАЛИЗ СМЕСЕЙ ВЕРОЯТНОСТНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ УРОВНЕЙ МИКРОЯДЕР
В КЛЕТКАХ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕЛ САЧХЕРСКОГО РАЙОНА ГРУЗИИ**

¹Тикарадзе Э.Т., ¹Бакрадзе Л.Ш., ¹Цимакуридзе М.П., ²Зедгенидзе А.Г.,
^{1,2}Саникидзе Т.В., ^{1,2}Ломадзе Э.Д., ²Ормоцадзе Г.Л.

¹Тбилисский государственный медицинский университет;
²Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Грузия

Злокачественные опухоли являются одним из ведущих заболеваний по смертности во всем мире, кроме того, считается, что развитие 19% злокачественных опухолей связано с факторами риска окружающей среды.

Целью исследования явилось установление спектра распределений уровней микроядер в клетках буккального эпителия как информативного биомаркера неблагоприятного (генотоксического) воздействия внешней среды на организм в популяциях сел Сачхерского района.

У жителей Сачхерского района обоего пола, в возрасте 50-65 лет, проживающих в селах Сареки, Саирхе и Чорвила, определены уровни микроядер (УМЯ) в клетках буккального эпителия.

Статистическую значимость различия УМЯ между населением сел оценивали методом дисперсионного анализа (ANOVA). Для идентификации аномальных УМЯ применяли Dixon's Q test. Критерий χ^2 использовался для оценки нормальности распределений УМЯ у жителей отдельных сел. Распределение населения по УМЯ в каждом отдельном

селе описывалось как распределение двухкомпонентной смеси. Статистическую значимость различия между Гауссовскими средними компонентами смеси оценивали с помощью Z-теста. С целью анализа данных и визуализации результатов использовали пакеты программного обеспечения SPSS и Open BUGS.

Выявлены различия в УМЯ буккального эпителия в исследуемых популяциях, что, по всей вероятности, вызвано воздействием факторов внешней среды: в Сареки влияние факторов внешней среды: четко выраженного генотоксического фактора как по интенсивности, так и по масштабам воздействия, сопровождается резким увеличением УМЯ, в то время как в Чорвила и Саирхе наличие индуцирующего фактора не фиксируется и УМЯ остается практически в пределах нормы.

Выявление причинно-следственной связи между характером распределения используемых биомаркеров и спецификой заболеваемости населения в селах, а также возможного вклада неблагоприятных факторов окружающей среды является предметом дальнейших исследований.

რეზიუმე

საჩხერის რაიონის სოფლების მოსახლეობაში მიკრობირთვიანი ბუკალური უჯრედების დონეთა ნარეგების ალბათური განაწილების ბაიესური ანალიზი

¹ე. ტიკარაძე, ¹ლ. ბაქრაძე, ¹მ. ციმაკურიძე, ²ა. ზედგინიძე,

^{1,2}თ. სანიკიძე, ^{1,2}ე. ლომაძე, ²გ. ორმოცაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანი წარმოადგენდა ორგანიზმზე გარემოს მანეჟ (გენოტოქსიური) ფაქტორების ზემოქმედების ბიომარკერის, ბუკალურ ეპითელიუმის უჯრედში

დეში მიკრო ბირთვების დონის (მბდ), განაწილებების სპექტრის დადგენა და ანალიზი საჩხერის რაიონის (საქართველო) სოფლების პოპულაციებში.

საჩხერის რაიონის (სოფლები სარეკი, საირხე და ჭორვილა) მკვიდრებში (ორივე სქესი, 50-65 წ.), განისაზღვრა ბუკალური ეპითელიუმის უჯრედებში მიკრობირთვების დონე. გამოვლენილ იყო ბუკალური ეპითელიუმის მბდ-ის სხვაობა შესწავლილ პოპულაციებში, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს გარემოს ფაქტორების ზემოქმედებით: სარეკში გარკვეული (დაუდგენელი) გენოტოქსიკური ფაქტორის მოქმედება (როგორც ინტენსივობის, ასევე მასშტაბის მიხედვით) აისახება მბდ-ის ზრდაში, ხოლო ჭორვილასა და საირხეში მაინდუცირებული ფაქტორის არსებობა არ დაფიქსირდა და მბდ- პრაქტიკულად ნორმების ფარგლებში რჩება.

APPROACHES TO PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL STRESS IN ATHLETES

¹Gunina L., ²Vysochina N., ³Danylchenko S., ⁴Mikhalyuk E., ⁵Voitenko V.

¹Olympic Institute of the National Ukraine University of Physical Education and Sports, Kyiv;

²Educational and Scientific Institute of Physical Culture and Sports and Health Technologies of the Ivan Chernyakhovsky National University of Defense of Ukraine, Kyiv; ³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv; ⁴Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya; ⁵Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine

The pharmacology of sports medicine (or sports pharmacology) is a relatively new, but very actively progressing in recent years, direction of clinical and experimental pharmacology [20,29]. In connection with the improvement and tightening of the doping control system, it is extremely important that medications and special food supplements widely used in sports do not contain substances belonging to the Prohibited List of the World Anti-Doping Agency (WADA), while at the same time not only providing pronounced ergogenic effect, but also without negatively affecting the health of athletes [13].

At present, the system of training in sports of high achievement is characterized by exceptionally high training and competitive loads, which are accompanied by high-level emotional stress with the formation of pre-start excitement and pre-start fever [2,21]. Already only these factors can have a significant negative impact on the competitive result of an athlete and become the basis for long-term dysfunctional changes in the body and the development of various pathological conditions on the part of the cardiovascular, respiratory, immune and digestive systems [15,21].

In the practice of sports pharmacology, the use of monoterpenes obtained from various medicinal plants such as sage (*Salvia officinalis*) and peppermint (*Mentha piperita*), diterpene-rich extracts of ginkgo biloba (*Ginkgo biloba*) and triterpene-containing extracts of plants such as ginseng (*Panax ginseng*) and globulous eucalyptus (*Eucalyptus globules Labill.*), and it has been shown that they improve relevant aspects of cogni-

tive function and attention [26]. It is not surprising, therefore, that among pharmacological drugs for stimulating both physical and mental working capacity of athletes not only known plant substances occupy a special place (first of all, alkaloids, polyphenols, triterpenoids) [31]. However, herbal substances for maintaining the functional state of the central nervous system, although they are often quite effective, can have a cumulative and toxic effect [11], and also belong to substances prohibited in sports [24].

Therefore, the consolidated position of sports pharmacologists is the use of metabolitotropic drugs, which are not on the WADA Prohibited List, which have a minimum number of side effects and can provide adequate conditions for intensive physical loads for the functioning of the basic, limiting the physical and mental working capacity of organism systems [19].

Such preparations include, for example, eneryon, which by structure is a sulbutiamine (derivative of thiamine) but which has an open thiazole cycle, an additional disulfide bond and a lipophilic ester [1]. The drug regulates metabolic processes in the CNS, accumulates, according to immunofluorescence histological studies, in cells of reticular formation, hippocampus and serrated gyrus, in Purkinje cells and in the glomeruli of the granular layer of the cerebellar cortex. Placebo-controlled clinical trials using psychometric tests and evaluation scales show that the drug is highly effective in symptomatic therapy of functional asthenic conditions [10]. Sulbutiamine intensively reduces the severity of the state of functional asthenia, and in almost half

of the cases, it completely removes from it [3]. The drug has a positive influence on the subjective feeling associated with intellectual and mental activity, the feeling of vital tone, the comfort of exercising arbitrary intellectual activity and motor skills; improves vegetative visceral regulation and reduces meteosenitivity [22], however, it has a wide range of side effects, primarily from the gastrointestinal tract, which limits its use in sports.

In recent years, the attention of sports pharmacologists has been actively drawn to the use of the substance L-arginine (in the form of salts and compositions with other amino acids) [12]. It is known that L-arginine has multifaceted physiological effects on the body under conditions of intense muscle activity [16]. Arginine is indispensable for protein synthesis in the muscles by amino acid; a precursor of creatine, which potentially implies the presence of anabolic properties in muscle tissue; serves as a modulator for the formation of an endogenous growth hormone followed by indirect stimulation of anabolic processes; has an indirect stimulating effect on the synthesis of one of the most important natural nitrogen oxide endothelioprotectors – nitric oxide (NO), plays a significant role in the exchange of adenylyl nucleotides, which is accompanied by the expansion of blood vessels, including skeletal muscle and myocardial vessels, with a decrease in tissue oxygen demand, reduced fatigue and accelerated recovery; is a powerful cardioprotective agent [27, 32]. All of the above metabolic properties of L-arginine positively influence different aspects of physical efficiency and endurance of athletes.

The representative of such substances is the drug of tivortin®aspartate, one of the important functions of which, as shown earlier, is to maintain vascular tone, as well as membrane stabilizing, detoxifying, antihypoxant and antioxidant effects inherent in this substance when used in clinics [7] and in sports [4]. With regard to the influence of this substance on the psychophysiological condition of athletes, for example, a double-blind placebo-controlled study shows that the use of L-arginine-based food additives positively affects cognitive functions, critical to successful long-term work in cyber sport [35]. The study found that the level of self-esteem significantly increased in athletes, the manifestations of aggressiveness (unsportsmanlike) decreased, and the number of errors during the exercise TMT-B (Trail Making Test-B) decreased in the main group after taking a dietary supplement with L-arginine compared with the results in the placebo control group (in all cases, $p < 0.05$). Also when used supplement reduced players fatigue, TMT-B performance time and TMT B-A score from baseline ($p < 0.05$). The number of side effects was minimal and did not differ between the two groups. It should be noted, however, that, in general, studies on the use of L-arginine-based substances in practice in training athletes to correct their psychophysiological status are, unfortunately, very rare [8].

The above-mentioned has determined the relevance of the topic of work and the choice of the drug to conduct a study of its influence on the change of psychophysiological status of qualified representatives of different sports at the stage of preparation for competitions.

The aim of this study was to assess the effectiveness of the influence of the drug tivortin®aspartate on the psychophysiological characteristics of qualified athletes at the stage of pre-competition training.

Material and methods. Studies of the safety and efficacy of using the drug tivortin®aspartate carried out among 83 athletes specializing in athletics and weightlifting (all men aged 18 to 26 years; average age – 21.8 ± 4.6 years) and who are at the pre-

competitive stage of training. At the time of the study, the athletes did not exhibit any manifestations of acute respiratory viral infections and in the history of cardiorespiratory, endocrine, digestive, excretory systems with clinical manifestations, except for functional shifts, related to professional activity. All participants of the study were qualified (first-rate and candidates for the master of sports of Ukraine). The study was conducted taking into account bioethical principles, for which participants signed «Informed consent», in which athletes confirmed their voluntary consent to participate in the study after being acquainted with all its features that could influence their free decision. «Informed consent» provided a guarantee that the given pharmacological drug was not included in the list of substances prohibited by WADA, as well as the athlete's obligations to regularly take the drug in the prescribed dosage during the entire period of observation and adherence to the sports regimen.

The design study was randomized blind placebo-controlled. Randomization of athletes within samples (strata) was carried out before signing «Informed consent». By simple randomization method, out of a total of 83 participants, 4 subgroups of athletes were formed (2 main and 2 control) which did not have statistically significant differences in initial clinical-anamnestic, anthropometric, pedagogic (performance indicators) qualifications. The main subgroup of athletes 1A included 20, in the control 1K there were 16 athletes; respectively in the group of weightlifters the ratio of participants in the main (2A) and control (2K) subgroups was 24:23.

The athletes of the main subgroups used tivortin®aspartate in the form of a 20% solution for oral application at a daily dose of 40 ml, divided into two intakes of 20 ml, immediately after meals for 14 days of the study [11]. The athletes in the control subgroups received placebo (3% glucose solution) in identical dosage, multiplicity and duration of usage. In the course of the study, its participants did not use other neurometabolic, nootropic, adaptogenic drugs.

Since psychophysiological stress is one of the essential factors in reducing the effectiveness of competitive activity, changes of severity under the influence of tivortin®aspartate on the basis of a modified by us [5] test by V.A. Ivanchenko [6] were assessed in the athletes. For this purpose, from standard questionnaire by V.A. Ivanchenko, 10 questions were selected to determine the psychological component of stress and 10 – to determine the physiological component of stress in an athlete. During the test, the following indicators were determined: the sum of the points of the severity of psychological stress, the sum of the points of the severity of physiological stress, the total amount of points (the severity of psychophysiological stress). If the total amount is 30 points and less, this indicates an insufficient level of nervous system arousal, with the predominance of both psychological and physiological components of stress, resulting in pre-start apathy, reducing explosive forces and negatively affecting the results of competitive activity. The norm (the optimal level of severity of psychophysiological stress), according to our data [5], is the number of points from 31 to 45. The presence of significant total indicators of the severity of stress (from 46 to 60 points) characterizes a high level of stress (chronic stress), and more than 60 points – an overestimated level of stress, which indicates its deep psychosomatic negative character. For the calculation of psychological and physiological stress level, the assessment is made, respectively: 15 points and less – low stress level; 16 to 22 points – average stress level; 23 points and higher – high stress level (chronic stress). With the predominance of the physiological component of stress, a state of starting fever is

observed, which is of compulsive nature (unproductive hyperactivity, deterioration of pulmonary ventilation), which is a factor in the deterioration of the competitive result. With the predominance of the psychological component of stress, the athlete's reactions have an obsessive character (the predominance of the intensity of mental actions over motor activity), which is accompanied by a decrease in mental performance and also leads to a deterioration in the results of competitive activity.

The received data were processed with the help of «Statistica 8.0» software package and «GraphPadInStat» licensed computer program (USA). The difference between the dynamic data of the cores and control subgroups was considered statistically reliable at $p \leq 0.05$; a two-way critical area was used to evaluate the results. Compliance with the normal distribution was checked using the Shapiro-Wilk test. Comparison of sample values was carried out using nonparametric Wilcoxon and Mann-Whitney tests.

Results and discussion. The primary reasons for the formation of psychophysiological stress in athletes are quite diverse and are associated with the peculiarities of the training process built by different coaches, with the predominant type of athletes' temperament (melancholic and choleric people have higher manifestations of stress than sanguine and phlegmatic people do, which could not be taken into account during randomization and was not included in the tasks of the study at this stage), as well as with the power of the own antioxidant system of various athletes, which plays an important role in the formation of further psychophysiological restructuring under the stressful influence of the training process itself, especially at the stage of direct preparation for the competition. Therefore, at the first stage of the study as for the assessment of the effectiveness of the influence of the drug tivortin®aspartate on the severity of psychophysiological stress and its individual components, only the resulting

values of the indicators of this state were taken, to a greater or lesser extent present in all athletes and due to the specifics of professional activity [15].

During the course of usage of tivortin®aspartate, there was a decrease in the severity of psychophysiological stress, as well as separately - its components, as one of the important factors that determine the effectiveness of training and competitive activity of athletes (table 1).

As can be seen from table 1, track and field athletes in major group 1A show significant changes in the severity of psychophysiological stress and its constituents in the direction of decreasing. The control group 1K, who did not have any pharmacological support in the dynamics of the training process (placebo control), shows an increase in psychophysiological stress and its components, which is understandable from the point of view of increasing psychological tension by the end of the studied pre-competitive training mesocycle [2].

Weightlifters in the main subgroup as a whole show a significant decrease in the severity of psychophysiological stress and both of its constituents in the course of tivortin®aspartate application. In the control group of placebo-receiving weightlifters, no significant positive change has been recorded, on the contrary, the severity of psychophysiological stress and its components, although not very significantly, increased (table 2).

It can be assumed that in the athletes of subgroup 2K who did not receive pharmacological support, an increase in the intensity of psychophysiological stress in the dynamics of the period of preparation under investigation, over a period of 14 days, may in the future be a factor in the decrease not only of physical efficiency, but also of the competitive result.

Important both for athletes and weightlifters is not only the absolute reduction of the manifestations of psychophysiological stress, but also the transition from the stress stage «high» to the stage «medium», which increases the level of psychological

Table 1. Changes in the severity of psychophysiological stress and its components under the influence of tivortin®aspartate in athletes

Parameter	Research term	M±m	Mediane	Min.	Max.	p
Main subgroup 1A (n=20)						
Psychological stress, points	start	25.00±0.46	31	22	28	p<0.001
	ending	20.05±0.56#	22	16	23*	
Physiological stress, points	start	23.67±0.47	23.5	21	26	p<0.001
	ending	19.08±0.23#	19.0	16	23*	
Psychophysiological stress, points	start	48.67±0.70	49.0	45	52	p<0.001
	ending	39.17±1.06#	40.5	33	44*	
Control subgroup 1K (n=16)						
Psychological stress, points	start	19.33±0.86	19.0	15	26	p>0.009
	ending	21.00±0.94	20.5	17	28	
Physiological stress, points	start	18.75±0.73	19.0	14	23	p>0.017
	ending	20.67±0.37	20.5	16	25	
Psychophysiological stress, points	start	38.08±1.38	39.0	37	44	p>0.113
	ending	41.67±1.71	42.5	36	48*	

Notes. 1. * – changes are significant between data of subgroups before and after the study;

2. # – changes are reliable between the data before and at the end of the study; 3. nonparametric tests are used.

Table 2. Changes in the severity of psychophysiological stress and its components under the influence of tivortin®aspartate in weightlifters

Parameter	Research term	M±m	Mediane	Min.	Max.	p
Main subgroup 2A (n=24)						
Psychological stress, points	start	21.27±0.78	22.3	17	25	p<0.001
	ending	19.55±0.75	20.4	16	23	
Physiological stress, points	start	21.36±0.92	21.0	16	26	p=0.002
	ending	20.09±0.96	19.3	15	25	
Psychophysiological stress, points	start	42.64±1.62	42.0	34	51	p<0.001
	ending	39.64±1.68	40.4	31	48	
Control subgroup 2K (n=23)						
Psychological stress, points	start	19.55±0.45	18.6	18	23	p=0.056
	ending	21.00±0.72	21.0	18	25	
Physiological stress, points	start	20.18±0.46	19.8	18	24	p<0.161
	ending	21.91±0.88	22.0	17	28	
Psychophysiological stress, points	start	39.73±2.86	38.4	37	44	p=0.140
	ending	42.91±3.11	44.1	36	48	

notes: 1. * – changes are significant between data subgroups before and after the study;

2. # – changes are reliable between the data before and at the end of the study; 3. nonparametric tests are used

Thus, the observed decrease in the severity of psychophysiological stress under the influence of the drug tivortin®aspartate indicates its pronounced neuroprotective effect in qualified athletes under conditions of a real training process, which has its experimental confirmation when using food supplements based on L-arginine [30]. The data obtained on the reduction of psychophysiological stress create prerequisites for the justified usage of tivortin®aspartate in athletes as an authorized mean of stimulating mental efficiency, especially in the phase of direct preparation for competitions, when psychophysical disorders of athletes are maximally expressed.

From our point of view, the explanation for the ambiguous manifestation of the effect of the studied drug based on L-arginine in comparison with the control lies in the plane of the mechanisms of energy supply of the contractile ability of skeletal muscles in representatives of different sports – cyclic and power [32], which include runners and weightlifters respectively. In the first case, the mechanism of energy supply is predominantly aerobic, which requires an increase in the oxygen transport function of the blood under conditions of intensive contractile work of skeletal muscles [18].

The effect of tivortin®aspartate, the structural basis of which is L-arginine, has the ability not only to increase the donation of nitric oxide, but also to accelerate the processes of physiological angiogenesis in skeletal muscles, myocardium, and the brain [23, 36], which is why it is manifested in runners, firstly, in a significant improvement of aerobic endurance and, secondly, in optimizing the blood supply to the brain, which is reflected in the improvement of psychophysiological characteristics [28].

In weightlifters, the increase of special mental (and physical) working capacity mainly lies not in the plane of improving the anaerobic mechanism of energy supply. Intermuscular and neuromuscular interactions [25] are of primary importance for the representatives of this sport. In this case, the provision of reduced psychophysiological stress is largely related to the directed influence of L-arginine, and therefore to the drug based on it, to tivortin®aspartate on metabolic processes in the central and autonomous nervous system [17]. Improving the psychophysiological characteristics of athletes in the course of this drug administration is one of the indirect mechanisms for improving the competitive results of weightlifting representatives [34], which determines that it is advisable to use the drug tivortin®aspartate in the practice of training athletes.

Conclusion. Thus, the course of usage of the metabolitotropic drug tivortin®aspartate is justified to be included in the pharmacological support schemes of athletes in order to increase psychological stability on the eve of competitions and improve psychophysiological characteristics of athletes, specializing in sports with different energy supply mechanisms.

REFERENCES

- Бурчинский СГ. Энерион – новый подход к лечению астении. // Аптека. 2005;10(481). Электронный ресурс. [Код доступа: <https://www.apteka.ua/article/1408>].
- Высочина НЛ. Психологическое обеспечение подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Москва, Спорт, 2021. 304 с.

3. Грицай НН, Кобзистая НА, Силенко ГЯ, Мартыненко АН. Влияние ноотропного препарата Энтроп на когнитивные функции мозга пациентов, перенесших нейроинфекцию или черепно-мозговую травму. // Украинский вісник психоневрології. 2008;16(вып. 2(55)): 10–12.
4. Гунина ЛМ, Винничук ЮД, Дмитриев АВ, Высочина НЛ, Безуглая ВВ, Носач ЕВ. Тивортин Аспаргат: новый безопасный и эффективный фармакологический препарат для стимуляции работоспособности спортсменов. // Украинский журнал медицины, біології та спорту. 2017;3(5): 229–244. doi: 10.26693/jmbs02.03.229.
5. Гунина ЛМ, Высочина НЛ. Методология коррекції рівня стрессу у спортсменів. Материали VIII Международной научно-практической конференции «Достижения высшей школы – 2013». Болгария, София, 2013; с. 61-3.
6. Иванченко ВА, Иванченко АМ., Иванченко ТП. Сверхздоровье и успех в бизнесе для каждого. СПб., Комплект; 1994. 262 с.
7. Лутай ЮА, Крючкова ОН, Ицкова ЕА, Лебедь ЕИ. Эффективность препарата тивортин в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения. // Крымский терапевтический журнал. 2013;(1): 65–70.
8. Макарова ГА. Фармакологическое обеспечение занятий спортом: реальная эффективность и спорные вопросы. Москва, Советский спорт, 2013. 231 с.
9. Мутаева ИШ, Кузнецов АС, Коновалов ИЕ, Халиков ГЗ. Оценка функциональной подготовленности легкоатлетов, тренирующихся на выносливость. // Fundamental Researches. 2013;6(2): 440–444.
10. Сергиенко АВ, Симонян ВА, Евтушенко СК. Астенический синдром у больных с последствиями различной неврологической патологии и возможности его коррекции. // Международный неврологический журнал. 2010;4(34): 56–63.
11. Alkam T, Nabeshima T. Molecular mechanisms for nicotine intoxication. // Neurochem Int. 2019;125:117–126. doi: 10.1016/j.neuint.2019.02.006.
12. Alvares TS, Conte-Junior CA, Silva JT, Paschoalin VM. L-arginine does not improve biochemical and hormonal response in trained runners after 4 weeks of supplementation. // Nutr Res. 2014;34(1): 31–39. doi: 10.1016/j.nutres.2013.10.006.
13. Arazi H, Eghbali E. Possible Effects of Beetroot Supplementation on Physical Performance Through Metabolic, Neuroendocrine, and Antioxidant Mechanisms: A Narrative Review of the Literature. // Front Nutr. 2021;8: 660150. doi: 10.3389/fnut.201.660150.
14. Chen IF, Wu HJ, Chen CY, Chou KM, Chang CK. Branched-chain amino acids, arginine, citrulline alleviate central fatigue after 3 simulated matches in taekwondo athletes: a randomized controlled trial. // J Int Soc Sports Nutr. 2016;13: 28. doi: 10.1186/s12970-016-0140-0.
15. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. // J Int Soc Sports Nutr. 2016;13: 43. doi: 10.1186/s12970-016-0155-6.
16. Esposito S, Deventer K, Geldof L, Van Eenoo P. In vitro models for metabolic studies of small peptide hormones in sport drug testing. // J Pept Sci. 2015;21(1): 1–9. doi: 10.1002/psc.2710.
17. Galdino GS, Xavier CH, Almeida R, Silva G, Fontes MA, Menezes G, Duarte ID, Perez AC. The Nitric oxide/CGMP/KATP pathway mediates systemic and central antinociception induced by resistance exercise in rats. // Int J Neurosci. 2015;125(10): 765–773. doi: 10.3109/00207454.2014.970256.
18. Goto C, Nishioka K, Umemura T, Jitsuiki D, Sakaguchi A, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. // Am. J. Hypertens. 2007;20(8): 825–830. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.02.014.
19. Gunina Larisa. Metabolic cardioprotectors in sport: the focus on last changes in the WADA prohibited list (review). // Sporto Mokslas (Sport Science). 2016;4(86): 50–56. doi: http://dx.doi.org/10.15823/sm.2016.42.
20. Gunina LM, Voitenko VL. The Effect of Succinic Acid on Changes in the Mitochondrial Apparatus of Skeletal Muscle Cells in the Simulation of Physical Loads in the Experiment. // JMBS. 2021;6(1): 293–302. doi: 10.26693/jmbs06.01.293.
21. Gustafsson H, Sagar SS, Stenling A. Fear of failure, psychological stress, and burnout among adolescent athletes competing in high level sport. // Scand J Med Sci Sports. 2017;27(12): 2091–2102. doi: 10.1111/sms.12797.
22. Harmon KG, Drezner JA, Gammons M, Guskiewicz KM, Halstead M, Herring SA, Kutcher JS, Pana A, Putukian M, Roberts WO. American Medical Society for Sports Medicine position statement: concussion in sport. // Br J Sports Med. 2013;47(1): 15–26. doi: 10.1136/bjsports-2012-091941.
23. Hashimoto M, Fukamizu A, Nakagawa T, Kizuka Y. Roles of protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) in brain development and disease. // Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2021;1865(1): 129776. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129776.
24. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. // Curr Neuropharmacol. 2019;17(10): 974–989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901.
25. Johnsen E, van den Tillaar R. Effects of training frequency on muscular strength for trained men under volume matched conditions. // Peer J. 2021;9: e10781. doi: 10.7717/peerj.10781.
26. Kennedy DO. Phytochemicals for Improving Aspects of Cognitive Function and Psychological State Potentially Relevant to Sports Performance. // Sports Med. 2019;49(Suppl 1): 39–58. doi: 10.1007/s40279-018-1007-0.
27. Lorin J, Zeller M, Guillaud JC, Cottin Y, Vergely C, Rochette L. Arginine and nitric oxide synthase: regulatory mechanisms and cardiovascular aspects. // Mol Nutr Food Res. 2014;58(1): 10–16. doi: 10.1002/mnfr.201300033.
28. Malisoux Laurent, Francaux Marc, Nielens Henri, Theisen Daniel. Stretch-shortening cycle exercises: an effective training paradigm to enhance power output of human single muscle fibers. // J Appl Physiol (1985). 2006;100(3): 771–779. doi: 10.1152/jappphysiol.01027.2005.
29. Mamrack Mark D.. Exercise and Sport Pharmacology; 2nd Edition. Routledge, 2020. 456 p.
30. Ostadhadi S, Khan MI, Norouzi-Javidan A, Chamanara M, Jazaeri F, Zolfaghari S, Dehpour AR. Involvement of NMDA receptors and L-arginine/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effects of topiramate in mice forced swimming test. // Brain Res Bull. 2016;122: 62–70. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.004.
31. Sellami M, Slimeni O, Pokrywka A, Kuvačić G, D Hayes L, Milic M, Padulo J. Herbal medicine for sports: a review. // J Int Soc Sports Nutr. 2018;15: 14. doi: 10.1186/s12970-018-0218-y.
32. Silva E PJr, Borges LS, Mendes-da-Silva C, Hirabara SM, Lambertucci RH. L-arginine supplementation improves rats' antioxidant system and exercise performance. // Free Radic Res. 2017;51(3): 281–293. doi: 10.1080/10715762.2017.1301664.
33. Storey A, Smith HK. Unique aspects of competitive weightlifting: performance, training and physiology. // Sports Med. 2012a;42(9): 769–790. doi: 10.1007/BF03262294.

34. Storey A, Wong S, Smith HK, Marshall P. Divergent muscle functional and architectural responses to two successive high intensity resistance exercise sessions in competitive weightlifters and resistance trained adults. // *Eur J Appl Physiol.* 2012b;112(10): 3629–3239. doi: 10.1007/s00421-012-2346-4.
35. Tartar JL, Kalman D, Hewlings S. A Prospective Study Evaluating the Effects of a Nutritional Supplement Intervention on Cognition, Mood States, and Mental Performance in Video Gamers.// *Nutrients.* 2019;11(10): 2326. doi: 10.3390/nu1102326.
36. Wang S, Qi Y, Yu L, Zhang L, Chao F, Huang W, Huang R, Li H, Luo Y, Xiu Y, Tang Y. Endogenous nitric oxide regulates blood vessel growth factors, capillaries in the cortex, and memory retention in Sprague-Dawley rats. // *Am J Transl Res.* 2016;8(12): 5271–5285.

SUMMARY

APPROACHES TO PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL STRESS IN ATHLETES

¹Gunina L., ²Vysochina N., ³Danylchenko S., ⁴Mikhalyuk E., ⁵Voitenko V.

¹Olympic Institute of the National Ukraine University of Physical Education and Sports, Kyiv; ²Educational and Scientific Institute of Physical Culture and Sports and Health Technologies of the Ivan Chernyakhovsky National University of Defense of Ukraine, Kyiv; ³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv; ⁴Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya; ⁵Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine

The aim of the study was to assess the effectiveness of the influence of the medical drug tivotin®aspartate (drinking solution of L-arginine aspartate) on the psychophysiological characteristics and the severity of psychophysiological stress in qualified athletes at the stage of direct preparation for the competition.

Methodologically, the studies, which are randomized, blind, placebo-controlled, during the course (14 days) of drug usage in a daily dose of 40 ml were carried out in compliance with bioethical principles. The athletes in the control subgroups received placebo (3% glucose solution) in identical dosage, multiplicity and duration of usage. The assessment of the severity of psychophysiological stress and its individual components was carried out in a technology modified by us according to the standard questionnaire of V.A. Ivanchenko.

The results obtained showed that in both control subgroups by the end of the observation period, although not too significant, but nevertheless, a significant increase in the value of the magnitude of psychophysiological stress was observed (from 38.08±1.38 to 41.67±1.71 points and from 37.52±1.24 to 39.94±0.99 points for athletes and weightlifters, respectively; in both cases changes are valid, $p < 0.05$) and its individual components. On the contrary, in the athletes who used tivotin®aspartate in the dynamics of the study, the indicators of the severity of psychophysiological stress very significantly and reliably (from 48.67±0.69 to 39.17±1.07 in athletes and from 41.14±0.46 to 39.97±0.79 in weightlifters; in both cases changes are valid, $p < 0.05$) decreased, which indicated an improvement in psychological stability and a corresponding increase in mental stability to the forthcoming impact of competitive loads.

In this way, the data obtained indicate an improvement in the mental readiness of athletes for the upcoming competitions and substantiate

the advisability of using pharmacological substances based on L-arginine to improve psychophysiological characteristics during physical exertion with a different mechanism of energy supply.

Keywords: elite sport, psychophysiological stress, competitive result, L-arginine, pharmacological correction.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА У СПОРТСМЕНОВ

¹Гунина Л.М., ²Высочина Н.Л., ³Данильченко С.И., ⁴Михалюк Е.Л., ⁵Войтенко В.Л.

¹Олимпийский институт Национального университета физического воспитания и спорта Украины, Киев; ²Учебно-научный институт физической культуры и спортивно-оздоровительных технологий Национального университета обороны Украины им. Ивана Черняховского, Киев; ³Черноморский национальный университет имени Петра Могилы, Николаев; ⁴Запорожский государственный медицинский университет; ⁵Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина

Целью исследования явилась оценка эффективности влияния препарата тивортин®аспартат (питьевой раствор L-аргинина аспартата) на психофизиологические характеристики и выраженность психофизиологического стресса у квалифицированных спортсменов на этапе непосредственной подготовки к соревнованиям.

Методологические исследования, по дизайну представляющие собой рандомизированные слепые плацебо-контролируемые, в динамике курсового (14 дней) применения препарата в суточной дозе 40 мл проводили с соблюдением биоэтических принципов. Плацебо (3% раствор глюкозы) спортсмены в контрольных подгруппах получали в идентичной дозировке, кратности и длительности применения. Оценку выраженности психофизиологического стресса и его отдельных компонентов проводили по модифицированной авторами технологии по стандартному вопроснику В.А. Иванченко.

Полученные результаты показали, что в обеих контрольных подгруппах к концу периода наблюдения выявлено хотя и не слишком значительное, однако достоверное увеличение значения величины психофизиологического стресса (с 38,08±1,38 до 41,67±1,71 баллов и с 37,52±1,24 до 39,94±0,99 балла у легкоатлетов и тяжелоатлетов, соответственно) и его отдельных компонентов, а у спортсменов, применявших в динамике исследования тивортин®аспартат, показатели выраженности психофизиологического стресса весьма значительно и достоверно снижались с 48,67±0,69 до 39,17±1,07 у представителей легкой атлетики и с 41,14±0,46 до 39,97±0,79 – у тяжелоатлетов, что указывает на улучшение психологической стабильности и соответствующее повышение психической устойчивости к предстоящему воздействию соревновательных нагрузок.

Таким образом, полученные данные указывают на улучшение психологической готовности спортсменов к предстоящим соревнованиям и обосновывают целесообразность применения фармакологических субстанций на основе L-аргинина для улучшения психофизиологических характеристик при физических нагрузках с разным механизмом энергообеспечения.

რეზიუმე

ფსიქოფიზიოლოგიური სტრესის ფარმაკოლოგიური კორექცია სპორტსმენებში

¹ლ.გუნიანა, ²ნ.ვისოჩინა, ³ს.დანილჩენკო, ⁴ე.მიხალიუკი, ⁵ვ.ვოიტენკო

¹უკრაინის ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის ეროვნული უნივერსიტეტის ოლიმპიური ინსტიტუტი, კიევი; ²უკრაინის ივანე ჩერნიახოვსკის სახ. თავდაცვის ეროვნული უნივერსიტეტის ფიზიკური კულტურისა და სპორტულ-გამაჯანსაღებელი ტექნოლოგიების სასწავლო-სამეცნიერო ინსტიტუტი, კიევი; ³შავი ზღვის პეტრე მოჰილას სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი; ⁴საპოროუიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ⁵სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეპარატ ტივორტინთან სპარტატის (L-არგინინის ასპარტატის დასაღვეი ხსნარი) მოქმედების ეფექტურობის შეფასება ფსიქოფიზიოლოგიურ მახასიათებლებზე და ფსიქოფიზიოლოგიური სტრესის გამოხატულებაზე კვალიფიციურ სპორტსმენებში შეჯიბრებისათვის უშუალო მზადების ეტაპზე.

ბიოეთიკური პრინციპების დაცვით ჩატარებულია რანდომიზებული ბრმა პლაცებო-კონტროლირებადი დიზაინის კვლევა პრეპარატის კურსის (14 დღე) გამოყენების დინამიკაში, დღელაშური დოზით 40 მლ. საკონტროლო ქვეჯგუფების სპორტსმენები პლაცებოს

(გლუკოზის 3%-იანი ხსნარი) იღებდნენ იგივე დოზირებით, ჯერადობით და ხანგრძლივობით.

ფსიქოფიზიოლოგიური სტრესის და მისი ცალკეული კომპონენტების გამოხატულების შეფასება ხორციელდებოდა ავტორების მიერ მოდიფიცირებული ტექნოლოგიით ვივანჩენკოს სტანდარტული კითხვარის მიხედვით.

მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ ორივე საკონტროლო ქვეჯგუფში დაკვირვების პერიოდის ბოლოს გამოვლინდა ფსიქოფიზიოლოგიური სტრესის ცალკეული კომპონენტებისა და ფსიქოფიზიოლოგიური სტრესის მაჩვენებლის არც თუ მნიშვნელოვანი, მაგრამ სარწმუნო ზრდა ($38,08 \pm 1,38$ -დან $41,67 \pm 1,71$ ქულამდე და $37,52 \pm 1,24$ -დან $39,94 \pm 0,99$ ქულამდე მძლეოსნებსა და ძალოსნებში, შესაბამისად); ხოლო სპორტსმენებში, რომლებიც დინამიკაში იღებდნენ პრეპარატს ტივორტინთან სპარტატი ფსიქოფიზიოლოგიური სტრესის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად და სარწმუნოდ შემცირდა - $48,67 \pm 0,69$ -დან $39,17 \pm 1,07$ ქულამდე და $41,14 \pm 0,46$ -დან $39,97 \pm 0,79$ ქულამდე მძლეოსნებსა და ძალოსნებში, შესაბამისად, რაც მიუთითებს მომავალი შეჯიბრებითი დატვირთვის მიმართ ფსიქოლოგიური სტაბილურობის და ფსიქიკური გამძლეობის მატებაზე.

ამრიგად, მიღებული შედეგები მიუთითებს ფსიქოლოგიური მზაობის გაუმჯობესებაზე მომავალი შეჯიბრების მიმართ და ასაბუთებს L-არგინინის საფუძველზე დამზადებული სუბსტანციების გამოყენების მიზანშეწონილებას ფსიქოფიზიოლოგიური მახასიათებლების გაუმჯობესებისათვის ენერგეტიკული უზრუნველყოფის სხვადასხვა მექანიზმის მქონე ფიზიკური დატვირთვის დროს.

PHYSICAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN MIDDLE AND LONG DISTANCE RUNNERS UNDER VARIOUS CONDITIONS

¹Gobirakhashvili A., ²Gobirakhashvili M., ³Chitashvili D., ¹Korinteli E., ¹Egoyan A.

¹Georgian State University of Physical Training and Sport; ²Tbilisi State Medical University; ³Ilia State University, Tbilisi, Georgia

Before every competition, the sportsmen engaged in all types of sports examine their own physical and functional data and considering them, they plan tactic action for achieving high sport results.

As is known, among many types of athletics, middle and long distance running induces many problems for the organism, such are: requirement for oxygen and its acceptance, which are directly related to lung vital capacity, respiration and heart rate, systolic and minute levels, a timely delivery of oxygen, and corresponding connection between muscular activity and functional shifts [6].

The fulfilling all above-said requirements at a high level appears to be the guarantee for achieving the targeted sport results.

The regulations accepted in these two types of sport, the methods of training, functional capabilities, and physical norms in the training process are in close interconnection. For example, the 800 and 1500 meters run is included in the middle distance

running, the physical and functional indices of which obtained during the 800 m running are close to the functional indices of the sportsmen, obtained during 400 m running. However, the loading is twice as much. The explanation of this phenomenon is the following: it is a maximum level of heart rate obtained in 20 seconds after the starting 400 m exercise and lasts during the period of further physical activity [2].

The training of middle and long distance runners requires the providing of appropriate conditions, particularly, based on specific sports type, it is necessary to elaborate many complex skills, to develop of their optimal capabilities in one complex and their realization in the conditions of planned competition. For this it was necessary to clarify: 1) how a sportsman was preparing in the pre-start period; whether the sportsman was aware of the action strategy and tactics of his/her opponent. Based on this, what were the possibilities of the sportsman for the realization of sports training and successful solution of this issue.

The analyzing data obtained during middle and long distance running requires making right conclusions on many issues. Half a century ago there existed many special researches, opinions and reasons on the processes taking place in the organism of middle and long distance runners for the improvement of high sport results in these types of sport. For a positive solution of this issue, the joint observation of the specialist engaged in sport and medical specialist on the interconnection of physical features and relevant functional data was necessary.

It is known that the impact of middle and long distance running on the organism is drastically different from short distance running. During middle and long distance running, the longer is the distance, the greater is overall demand for oxygen. On the contrary, oxygen debt along with the increase of distance reduces and makes up 66-35% [2].

The absolute rate of oxygen debt is much in case of middle distance running, as compared with short distance running. In the first case, it reaches 16-18 liters, while in the second case it makes up 7 liters.

Regularly and properly conducted training process in all sport types provides a high sport result. The achievements depend on the level of development of sportsman's physical features. In athletics during long distance running, a high level of endurance appears to be a good condition. A great-speed runner has more advantages during speeding-up in running and finishing. But not only the speed gives the success. Long pace, "light" running require the strength of leg muscles and mobility in the joints, as during the running the movement with a large amplitude takes place. For this reason, the runner should perform various exercises to increase the strength of leg muscles and flexibility. The perfection and rising sports level depend on the mastering of rational technique. Free running leads to lower energy expenditure [1,7,14].

For the increasing the speed and endurance many different methods are used in the training process. Among them more distributed are equivalent, substitute and repetitive methods and their combinations. Control and competitive methods also have a great importance.

The training processes are conducted at the stadium, in the open air, in the different relief and different atmospheric conditions, which are directly related to the oxygen insufficiency. These diverse exercises allow the sportsmen to easily develop speed, endurance and strength.

During middle and long distance running, the moderate walking is better. In the preparatory period along with the running with the tempo and in segments, a prolonged cross running should be included, while for the perfection of tactic mastering the following are recommended:

1. Participation in the competition by a coach or his/her own choice, to solve the task taking into account the existing situation.
2. Training with an experienced runner.
3. Fast running from the start for place selection and establishment of optimal tempo.
4. Leadership
5. Outrunning the opponent in different conditions.

In the preparatory period, the high volume physical exercises should be conducted at relatively low and average intensities (power). The volume of physical loading gradually increases. At this stage a great attention is paid to the development of general endurance, when the cross race with lasting running, and sport games (basketball, volleyball, tennis, etc.) are used, which promote the development of physical features.

A prior knowledge of competition place, its natural conditions (sea level, air humidity, atmospheric pressure, etc.) appear to be necessary for the conduction of expected competition [8].

The aim of the study was to establish the characteristics of physical and functional shifts in athletes depending on various types of sports employment, training periods, rest and climatic conditions.

Material and methods. Based on the peculiarities of Georgia relief, at sea level in different conditions (Tbilisi – 550 m, Bakuriani – 1750 m), we have studied how the training at different heights impacts on the heart rate and respiration rate of highly qualified sportsmen (including 32 athletes, and 40 judokas), as well as on lung vital capacity in the state of rest, the strength of hand and lumbar muscles, general and special endurance. These indices were recorded according to the training periods (preparatory, basic, transitional) in the state of rest during physical exercise (warming-up, control and official competitions) in the intervals between physical loadings and in the first minutes of recovery period after the completion of physical training. Also the duration of adaptation period has been established in the state of rest and during physical training of sportsmen. On the above-said, there were almost no evidences in the literature until the Mexico Olympic Games (1968) [9-12].

The observations were conducted on athletes and judokas in Tbilisi (from sea level – 550 m) and Bakuriani (1750 m). The training sessions lasted 20-22 days.

While our observations the following methods have been used: a constant heart-rate monitoring, measurement of hand and lower back strength, measurement of maximum and minimum pressure in Tbilisi and Bakuriani conditions before and after physical training during various periods of the rest state.

The SPSS program, version 28 was used for data statistical analysis. P value for a two tailed paired T-test was calculated. The analysis showed that the differences in the heart rate were statistically significant ($p < 0.01$) in Tbilisi and Bakuriani conditions.

The data obtained in Tbilisi were considered to be as the background index of cardio-respiratory system. The control observations on the sportsmen of the both types of sport were conducted during 2 minutes training on veloergometer with standard loading (with 5 kg resistance).

Results and discussion. Based on the analysis of conducted researches, it has been revealed that heart rate and respiratory rate, arterial blood pressure, pneumotachometric data, hand and lumbar muscles strength, speed, endurance, and total work capacity undergo definite changes in Bakuriani, as compared to Tbilisi.

According to our data, during the first 4-8 days after arriving in Bakuriani, the sportsmen's heart rate in the state of rest increases by 6-10 pulse beats on average, as compared to the background data, at the same time, respiration rate increases, as well as arterial blood pressure rises by 5-10 mm Hg. The lung vital capacity improves, a maximum speed of inhalation and exhalation somewhat reduces. The recovery period is prolonged. A "negative phase" of respiration rate and heart rate is often observed among the sportsmen.

It should be noted that in Bakuriani conditions a latent period of simple motor reaction improves, as well as maximum strength increases. As to work capacity and static endurance, they worsen, as compared to the background data (Tbilisi).

We got interested in the duration of adaptation process during the process of physical training and the peculiarities characteristic of this process. There are less or none sources in the available

In 35% of sportsmen heart “continuous tone” has been observed in Bakuriani conditions, as compared with Tbilisi conditions. Regarding this, there are various opinions among the scientists. For example, one group of these authors considers that occurring of “continuous tone” is a good indicator for the mobilization of cardiovascular system after various physical trainings. Based on the opinions of other researchers, after physical training the “continuous tone” is observed as a result of worsening cardiovascular function. At the same time, some authors indicate that the occurring of “continuous tone” may be considered as a negative index of training in case if it is developed as a result of a small physical loading and it lasts more than 50 seconds. It should be also mentioned that lasting “continuous tone” is characteristic of low qualification sportsmen. Other researchers believe that the phenomenon of “continuous tone” appears to be one of the best means of cardiovascular state [13].

Thus, the features of physical and functional shifts in athletes are revealed, depending on various types of sports employment, training periods, rest and climatic conditions that must be taken into account when conducting sports training.

REFERENCES

1. გობირაშვილი ა., გობირაშვილი მ. მთიან პირობებში საშუალო და გრძელ მანძილებზე მორბენალ მძლეოსანთა ფიზიკური თვისებების ფუნქციური მონაცემების კორელაციის საკითხი. საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია, 2019, 45, 3, გვ. 281.
2. ტულუში მ., გობირაშვილი ა. მძლეოსნობა (ნაწილი პირველი), თბილისი, 2018.
3. ტულუში მ., გობირაშვილი ა. და სხვ. ირბინე, გადახტი, ტეორცნე. თბილისი, 2020.
4. ჩიტაშვილი დ. სპორტსმენთა კარდიო-რესპირატორული და საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემების ანალიზი ფიზიკური დატვირთვების პირობებში. სადოქტორო დისერტაცია, თბილისი, 1996, გვ. 44-50.
5. ჩიტაშვილი დ., კორინთელი ე., ბერიანიძე ნ., გობირაშვილი ა. გეოგრაფიული მდებარეობებისა და კლიმატური პირობების გავლენა სპორტსმენთა კარდიო-რესპირატორული სისტემის ფუნქციურ მანვენებლებზე. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა, 2018, №5, გვ. 44-47.
6. ჩიტაშვილი დ., კორინთელი ე. საქართველოს ძიუდოისტთა ახალგაზრდული ნაკრების ფიზიკური და ფუნქციური მონაცემები საწვრთნო პროცესის მოსამზადებელ პერიოდში. საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, 2018, ტ. 44, №3-4.
7. ჩიტაშვილი დ. სხვადასხვა გარემო პირობებში სპორტსმენთა ფიზიკური თვისებები და ფუნქციური მონაცემები. საერთაშორისო პრაქტიკული კონფერენციის - ბიომედიცინის თანამედროვე პრობლემები - მასალები, თბილისი, 2018, გვ. 15-18.
8. ჩიტაშვილი დ. სპორტსმენთა წინასაშეჯიბრო პერიოდში ფიზიკური თვისებებისა და ფუნქციური მახასიათებლების კორელაციის საკითხები. საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია, 2019, ტ. 40, №5-6, გვ. 295-300.
9. ჩიტაშვილი დ., კორინთელი ე., ბერიანიძე ნ., ბაღხამიშვილი ვ., გობირაშვილი მ. უმცროსი ასაკის (7-13) ძიუდოისტთა საწვრთნო პროცესის რეგულირების ზოგიერთი საკითხი. საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე, ბიომედიცინის სერია,

2020, ტ. 41, №1-2, გვ. 39-51.

10. ჩიტაშვილი დ., კორინთელი ე., ბერიანიძე ნ. ზოგიერთი სპორტული სახეობის თავისებურებანი კორონავირუსის პანდემიის პირობებში. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა, 2020, №3, გვ. 60-65.

12. Берштейн А.Д. Предварительные итоги изучения акклиматизации и адаптации спортсмена в условиях среднегорья. В кн.: Акклиматизация и тренировка спортсменов в горной местности. Алма-Ата, 1965, с. 23-24.

13. Платонов В.Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практическое приложение (книга 2), Киев, 2015.

14. Читашвили Д., Мачарашвили Д., Чахнашвили Ш., Шаншиашвили Г. Некоторые особенности динамики сердечных сокращений у спортсменов в условиях среднегорья. В кн.: Особенности предстартовой подготовки спортсмена к соревнованиям в условиях среднегорья. Тбилиси, 1967, с. 82-86.

SUMMARY

PHYSICAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN MIDDLE AND LONG DISTANCE RUNNERS UNDER VARIOUS CONDITIONS

¹Gobirakhashvili A., ²Gobirakhashvili M., ³Chitashvili D., ¹Korinteli E., ¹Egoyan A.

¹Georgian State University of Physical Training and Sport; ²Tbilisi State Medical University; ³Ilia State University, Tbilisi, Georgia

The changes in the physical properties and functional shifts of middle and long distance runners in Tbilisi and Bakuriani conditions during the identical physical exercises are given in this paper. For comparison the analogous data of judokas are presented. The difference between the background indices (Tbilisi) and in the conditions of Bakuriani has been established during training and the state of rest.

Based on the relief peculiarities of Georgia, the action of trainings conducted at different heights (Tbilisi - 550 m and Bakuriani - 1750 m from sea level) on heart rate and respiratory rate, lung vital capacity at the state of rest, the hand and lumbar muscles strength, general and special endurance of the high qualification sportsmen (among them 32 athletes and 40 judokas) have been studied. The above-said data were recorded in accordance with the training processes (preparatory, basic and transition) at the state of rest and in the intervals between physical exercises (warming up, control and official competitions) and in the first minutes of recovery period after completing the exercises. Also, the duration of adaptation period was established at the state of rest and physical training of sportsmen, and there were almost no data in the literature about this till conducting Olympic Games in Mexico City (1968).

The observations were conducted on athletes and judokas in Tbilisi (550 m from sea level) and Bakuriani (1750 m). The training sessions lasted 20-22 days.

Thus, the features of physical and functional shifts in athletes are revealed, depending on various types of sports employment, training periods, rest and climatic conditions that must be taken into account when conducting sports training.

Keywords: physical properties (strength, speed, endurance), functional changes (heart rate, respiration rate, blood), pressure, “continuous tone”.

РЕЗЮМЕ

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У СПОРТСМЕНОВ-БЕГУНОВ НА СРЕДНИЕ И ДЛИННЫЕ ДИСТАНЦИИ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ

¹Гобирашвили А.Д., ²Гобирашвили М.А.,
³Читашвили Д.М., ¹Коринтели Е.Н., ¹Егоян А.Э.

¹Грузинский государственный университет физического воспитания и спорта; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³Государственный университет Ильи, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось установление особенностей физических и функциональных сдвигов у спортсменов в зависимости от различных видов спортивной занятости, периодов тренировок, отдыха и климатических условий.

В статье изучены изменения физических свойств и функциональных сдвигов бегунов на средние и длинные дистанции в условиях Тбилиси и Бакуриани при идентичных физических нагрузках. Для сравнения в статье приведены аналогичные показатели дзюдоистов. Установлена разница между фоновыми показателями в условиях Тбилиси и Бакуриани во время тренировок и отдыха. Наблюдения проводились на легкоатлетах и дзюдоистах в Тбилиси и Бакуриани. Учебно-тренировочные занятия длились 20-22 дня.

Исходя из рельефных особенностей Грузии, изучено воздействие проведения тренировок на разных высотах (Тбилиси - 550 м и Бакуриани - 1750 м над уровнем моря) на частоту сердечного ритма и дыхания, жизненную емкость легких при отдыхе, силу мышц рук и пояса, общую и специальную выносливость спортсменов высокой квалификации - 32 легкоатлета и 40 дзюдоистов. Вышеуказанные показатели фиксированы в соответствии с тренировочными периодами (подготовительный, основной и переходный) при отдыхе в интервалах между физическими упражнениями (разминка, контрольные и официальные соревнования) и в первые минуты восстановительного периода после завершения упражнений.

Таким образом, выявлены особенности физических и функциональных сдвигов у спортсменов в зависимости от различных видов спортивной занятости, периодов тренировок, отдыха и климатических условий, которые необходимо учитывать при проведении спортивных тренировок.

რეზიუმე

საშუალო და გრძელ მანძილებზე მორბენალ სპორტსმენთა ფიზიკური და ფუნქციური ცვლილებები სხვადასხვა პირობებში

¹ა.გობირასაშვილი, ²მ.გობირასაშვილი, ³დ.ჩიტაშვილი,
¹ე.კორინთელი, ¹ა.ეგოიანი

¹საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

სტატიაში შესწავლილია საშუალო და გრძელ მანძილებზე მორბენალთა ფიზიკური თვისებების და ფუნქციური ძვრების ცვლილება თბილისისა და ბაკურიანის პირობებში იდენტური ფიზიკური ვარჯიშის დროს. შედარებისთვის სტატიაში აგრეთვე მოყვანილია ძიუდოსტთა ანალოგიური მონაცემები. დადგენილია ვარჯიშისა და დასვენების პერიოდში არსებული სხვაობები ფონურ (თბილისი) მონაცემებსა და ბაკურიანის პირობებში მიღებულ მონაცემებს შორის.

დაკვირვებები ჩატარდა მძლეოსნებზე და ძიუდოსტებზე თბილისში და ბაკურიანში, სასწავლო-საწვრთნელი შეკრებები გრძელდებოდა 20-22 დღე.

საქართველოს რელიეფის თავისებურებებიდან გამომდინარე, ზღვის დონიდან სხვადასხვა პირობებში (თბილისი - 550 მ, ბაკურიანი - 1750 მ) შესწავლილია როგორ მოქმედებს სხვადასხვა სიმაღლეზე ვარჯიშების ჩატარება მაღალი კვალიფიკაციის სპორტსმენების (32 მძლეოსანი და 40 ძიუდოსტი) გულისცემის და სუნთქვის სინშირეზე, ფილტვების სასიცოცხლო ტევადობაზე მოსვენებულ მდგომარეობაში, ხელისა და წელის კუნთების ძალაზე, ზოგადასა და სპეციალურ გამძლეობაზე. აღნიშნული მანევრებლები ფიქსირდებოდა საწვრთნელი პერიოდების (მოსამზადებელი, ძირითადი, გარდამავალი) მიხედვით სპორტსმენის მოსვენებულ მდგომარეობაში ფიზიკური ვარჯიშის (მოთეღვა, საკონტროლო და ოფიციალური შეჯიბრებები) დროს, ფიზიკურ დატვირთვებს შორის ინტერვალში და ვარჯიშის დასრულების შემდეგ ადღეენითი პერიოდის პირველ წუთებში. დადგინდა ადაპტაციის პერიოდის ხანგრძლივობა სპორტსმენის მოსვენებულ მდგომარეობაში და ფიზიკური ვარჯიშის დროს, რომელთა შესახებ მონაცემები ლიტერატურაში მეხიკოს ოლიმპიური თამაშების (1968 წ.) ჩატარებამდე არ არსებობდა.

DEVELOPMENT AND JUSTIFICATION OF ALIMENTARY DYSTROPHY EXPERIMENTAL MODEL IN RATS

Kushtha A., Shuvalov S., Shamray V., Misurko O.

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University; Podilskyi Regional Oncology Centre, Vinnitsia, Ukraine

Nowadays, alimentary dystrophy (*dystrophia alimentaris*), which can develop for a variety of reasons, remains one of the urgent problems in modern medicine. In alimentary dystrophy, decrease in energy and regenerative potential develops leading to the damage of all body systems [1,2]. Pathophysiological effects of food deprivation are known to depend on its duration and nutrition. But there is neither clearly delineated model for studying the impact of malnutrition on the body nor the model of alimentary dystrophy, which would have similar manifestations to those in humans and would determine the limits and degrees of dystrophy with its possible compensation. Such states can be observed in individuals keeping to a diet, in those with anorexia and cancer cachexia; they require restoration of weight and general physical condition using supplementary nutrition. It should be noted that clinical manifestations of alimentary dystrophy are clearly marked in patients with head and neck tumors [3]. The influence of malnutrition on general physiological status as well as possibilities of its correction can be studied on animal models of food deprivation.

Several methods of experimental food deprivation are known today, but all of them have certain limitations which make impossible the comparison between experimental study results and clinical data. The most commonly used method is complete food deprivation of study subjects. Such method of complete deprivation was used by Kosmatykh T.A. et al. (2001), Khoroshykh N.V. (2010), Gembarovskyi M.V. (2013). The animals were fasted for 3 to 5-7 days being placed in separate cages on mounted platform with free access to water in unlimited quantities [4,5]. Lack of objective indices of animal dystrophy as well as undetermined clinical signs of malnutrition, timing of alimentary dystrophy onset and weight loss are considered to be the drawbacks of those experimental studies.

Similar method of complete deprivation lasting for 9 days was used by Koropetska N.Yu., Ostapiv D.D. et al. (2015) to study the effect of retabolil and testosterone on changes in blood proteins, but such essential parameters as blood indices and weight were not evaluated after the completion of the experiment.

Another method of complete deprivation was used in studies of Shatalov O.M. and Maloshtan L.M. (2007). After the animals were deprived of food for 5 days, weight parameters of their internal organs, total protein content in muscles and internal organs, as well as urea blood levels were evaluated. But neither animals' general physical condition nor their behavior patterns after food withdrawal were described; blood protein indices were not determined either. It is noteworthy, that in all experimental studies using the method of complete deprivation, no consensus exists regarding the duration of fasting period. Besides, the method of complete deprivation is not consistent with alimentary dystrophy of the patients in clinic.

As far as the model of partial food deprivation is concerned, it is presented in a limited number of published experimental studies. One of such methods was applied to evaluate persistent and high food motivation studying the effects of partial intraspecific food deprivation in rats. Food restriction implied reduction of daily diet by 1/3. [6]. However, the researchers did not specify the duration of experiments as well as the resultant weight loss

and changes in blood biochemistry. The technique is far from perfect and cannot be used to characterize the state of dystrophy in clinic. Therefore further investigations are required to study the effects of fasting. In view of this, the authors have proposed their own method of creating an experimental model of alimentary dystrophy (positive decision to grant the patent, application No u 202007534).

The aim of the study was to develop an experimental rat model of alimentary dystrophy using partial food deprivation which would allow to identify the limits and levels of compensated states of dystrophy with possible restoration of protein metabolism.

Material and methods. Experimental studies were carried out on male Wistar rats aged 2.5-3 months and weighting 220-260 grams. The experiments conformed to "European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1986), "General ethical principles of animal experiments" adopted by I National Bioethical Congress (Kiev, 2001) and Act of Ukraine "On the protection of animals from cruelty".

The animals were divided into four groups: group I included rats being kept on complete food deprivation; group II - rats on partial deprivation (1/2 of daily diet); group III - rats receiving 1/3 of daily diet; group IV - intact rats (control group) fed with normal diet.

All rats were placed in separate cages with mounted platforms and ad libitum access to water. Weighting of animals was done first at the baseline and then on days 3, 5, 7 and 10 of the study.

After completion of food deprivation period, behavioral activity of the animals was registered using the standard open field test (OFT) [7]. The open field was a rectangular chamber 100×100 cm in size with 40-cm-high walls. The plastic floor was marked with square grid crossings (25 squares). The area was lightened with a 50 W lamp located 150 cm high from the center of the floor (Fig. 1). Animals were placed in the center of the chamber, and the following activities were recorded: the number of crossed lines and frequency of rearing behavior to estimate exploratory activities of rats, as well as the number of grooming episodes and total freezing time as an indicator of "emotionality" of animals [8]. After each test lasting for three minutes the chamber was thoroughly cleaned with water and dried.

Horizontal motor activity (ambulation) in the open field implies motor activity in the form of free movement of the animal in various directions. Participation of all four paws in movement serves the main criterion for assessment of locomotion. If the animal was within one square with its four paws and then moved to the adjacent sector (hind paws crossed the gridline), the subject was considered to cross one square.

Vertical motor activity in animals is represented by two positions: the subject stands on both hind paws in a vertical upright position and rests its front paws on the walls (climbing) or unsupported standing (rearing).

Grooming of animals in the open field includes 1-2 quick circular movements of the paws around the nose, or washing eye region, the whole head, paws, sides, torso and tail. The number of grooming episodes for the test period is calculated.



Fig. 1. Anxiety behavior in the rat after food restriction by 2/3 during the open field test

Grooming is considered to be an indicator of rodents' response to stress. Some researchers believe that grooming can replace manifestations of other behavioral patterns caused by fear and anxiety. Decreased time and number of grooming episodes is associated with higher level of anxiety [8].

After withdrawal of animals from the experiment, blood samples were taken by decapitation of rats under general anesthesia. Because biochemical parameters of blood are integrated indices reflecting the general physical condition, the levels of glucose, urea, total protein, albumin in blood serum were determined by standard methods using ready-to-use reagent kits of the firm "Granum" (Ukraine).

Statistical processing of obtained data was performed using computer mathematical methods of statistics, Excel software from Microsoft Office 2003, STATISTIKA 5.5 (owned by the Center of Novel Informational Technologies of VNMU named

after MI Pirogov, license № AXXR910A374605FA) by Student's criterion. Differences between the groups were considered statistically significant in $p < 0.05$.

Results and discussion. The baseline body weight of rats in all groups was 220-250 g. Changes in body weight were registered on days 3, 5, 7 and 10 of the experiment. In group I (complete deprivation) weight loss was 9.6% on day 3, 23.4% - on day 5, 34.4% on day 7 and 39.8% - on day 10. In group II (reduction of the diet by 1/2), weight loss of the subjects was 9.6%, 23.4%, 34.4% and 39.8% on days 3, 5, 7 and 10, respectively. In animals of group III receiving 1/3 of daily diet, weight loss was 3.9%, 10.8%, 14.2% and 20.6%, respectively. In the control group, intact rats being on regular diet demonstrated weight gain by 4.3%, 8.9%, 10.5% and 15.2% on days 3, 5, 7 and 10, respectively (Table 1).

Analysis of the results obtained on completion of the experiment demonstrated group I subjects to have the largest weight loss - 39.8%, group II animals - the least weight loss - 12.3%, while the control group rats had an increase in weight by 15.2%. In group III, weight loss was 20.6% on day 10, being consistent with first stage alimentary dystrophy in humans (by the results of clinical observations).

Study of behavioral activity of rats in the open field test on day 10 of the experiment revealed the effect of various regimens of food deprivation on anxiety level (Fig. 2). Partial food deprivation (1/3 of daily diet) was found to decrease both the number of grooming episodes (by 51) and their time (by 69%), while in complete food deprivation, the number grooming episodes decreased by 80 and their time - by 74%. By contrast, partial food deprivation - 1/2 of the daily diet - caused no behavioral changes in study animals as compared to the control.

Table 1. Changes in weight parameters in study subjects and control group ($M \pm m$, $n=40$)

Group	day 1	day 3	day 5	day 7	day 10
I (complete food deprivation)	224.4±16.8	205.5±18.8	177.3±16.3	154.2±11.2	143.7±12.7
II (partial food deprivation, 1/2)	228.6±14.8	222.9±16.6	215.3±12.8	206.4±17.3	200.5±10.8
III (partial food deprivation, 1/3)	222.7±13.4	215.2±11.6	201.8±8.8	195.3±8.7	183.2±10.8
IV (control)	226.3±14.7	234.8±7.8	244.0±7.3	247.3±8.3	257.5±10.7

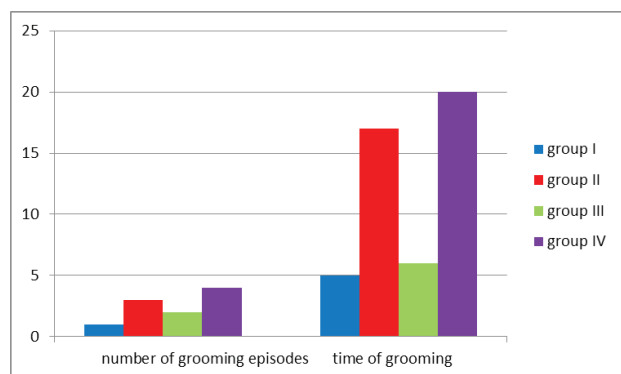


Fig. 2. The influence of dietary pattern on behavioral activity of rats, emotional status (the open field test)

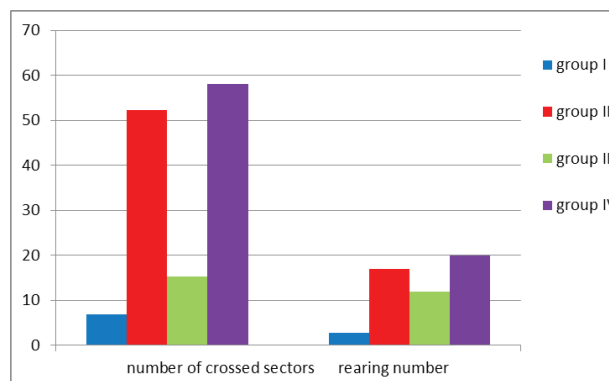


Fig. 3. The influence of dietary pattern on behavioral activity of rats, motor activity (the open field test)

Table 2. Changes in blood biochemistry after complete, partial food deprivation in study subjects and control groups ($M \pm m$, $n=40$) on day 10 of the experiment

No of experiment	Serum biochemistry	Groups			
		I (complete food deprivation)	II (partial food deprivation, 1/2)	III (partial food deprivation, 1/3)	IV (control)
1	Glucose, mmol/l	3.55±0.22*	4.84±0.22	4.33±0.24*	5.74±0.26
2	Urea, mmol/l	3.94±0.86	5.17±1.25	4.39±0.59	6.99±1.14
3	Total protein, g/l	49.7±1.36*	64.9±1.21	58.9±1.51*	70.2±1.44
4	Albumins, g/l	17.2±1.18*	26.2±1.18	23.1±1.21*	31.3±1.25

note: * - $p < 0.05$ compared to the control

Complete food deprivation proved to cause changes in exploratory and locomotor activity: the number of crossed arena sectors decreased by 70%, and rearing numbers - by 86% as compared to the control group. In subjects with partial food deprivation (1/3 of daily diet), the number of crossed arena sectors decreased by 36%, and rearing numbers - by 40% as compared to animals being on balanced diet. By contrast, in the subjects with partial deprivation – 1/2 of daily diet - those indices decreased by 10% (Fig. 3).

Thus, analyzing the obtained data of behavioral response of animals after various feeding patterns, on day 10 it was noted that in contrast to group I rats who were on complete food deprivation, behavioral reactions in groups II and III were preserved, the animals were active. 50% reduction in nutrition did not lead to significant changes compared to the control group. In group I (complete starvation) some deaths of rats occurred (one animal at 8 and 9 day), and depressive behavior of the subjects was observed.

On completion of the experiment, biochemical blood tests (albumin, total protein, glucose, urea levels) were performed on day 10 of the study to assess physiological status of the animals (Table 2).

Significant changes in all biochemical parameters were registered in subjects of group I and III.

Blood glucose concentration was found to be decreased in study groups: group II – by 15.68%, group III - by 24.6%, and group I - by 38.2%, as compared to the control (group IV). Blood urea, total protein and albumin values demonstrated strong tendency to decrease as well. Total protein level appeared to be decreased by 7.55%, 16.1%, and 29.2% in subjects with reduced by half daily diet, those being fed with 1/3 of daily diet and animals with complete food deprivation, respectively. Albumin level was decreased by 45% in complete food withdrawal, by 26.2% and 16.3% in groups II and III, respectively. The most significant decrease in blood urea level was observed in group I - by 43.63%, the least one - in group II - 26.03%, and in group III - by 37.62%, as compared to the control group. The laboratory indices obtained are indicative of protein deficiency in three study groups, and in group I they suggest low vital activities of the animals as well.

Thus, it seems reasonable to enroll animals of groups II and III in further experimental studies as no deaths occurred in those groups, and there was neither critical decrease in blood biochemical parameters nor severe depressive reactions. Besides, the study of nutritional therapy effects as well as withdrawal of animals from alimentary dystrophy seems to be feasible.

Furthermore, marked changes in weight, behavioral response and biochemical parameters of blood in the group of animals

with partial food deprivation (those receiving 1/3 of daily diet) are consistent with first degree alimentary dystrophy in humans.

The results of the study demonstrated the model of complete food deprivation to be inappropriate in evaluation of nutritional therapy effects because of animals' death before the experiment completion. Besides, inhibited behavioral reactions of animals negatively influence further restorative nutrition. Animals with food intake restricted by 50% proved to require rather long period of time (21 days) to achieve similar recovery results with those receiving 30% of daily diet.

Partial food deprivation, implying restriction of food by 2/3, seems to be the most appropriate option of animal experiment. In this type of food restriction there were moderate changes in biochemical parameters and behavioral reactions (emotional status, motor activity) of animals. This seems to be consistent with similar clinical conditions in patients with tumors of oral cavity, oropharynx and pharynx – such tumors are local in the first months of the disease development and are characterized by relatively slow growth.

Experimental complete food deprivation proved to be rather cruel form of research, being inconsistent with clinical presentation in patients with tumors of initial portions of digestive tract.

Thus, experimental food deprivation, namely feeding the animals with 1/3 of daily diet, is the most optimal and representative, which has been successfully used by the authors in further experimental studies.

Conclusions.

1. Complete food deprivation was found to result in critical decrease in protein metabolism indices and early death of fasting animals, which in its turn negatively affected the stages of further research and made the recovery impossible.

2. Partial food deprivation with 50% reduction in diet for ten days of the study caused no significant changes in animal body weight, blood biochemical parameters and behavioral responses.

3. Feeding the experimental animals with 30% of daily diet led to significant reversible changes in weight, blood biochemistry and behavioral reactions after 10 days of experiment, consistent with first degree alimentary dystrophy in humans.

4. Reduction of daily diet by 2/3 proved to be the most appropriate type of experimental partial food deprivation in rats making possible further research of therapeutic nutrition to recover the animals' normal physiological status.

REFERENCES

1. Gozhenko A.I., Gryshko Yu.M., Gramatyuk S.M. The role of protein and lipid metabolism in energy supply of the body. // Clinical and experimental pathology. 2019; 18 (3): 107-116.

2. Mikhalyuk Ye.L., Brazhko O.A. Pharmacological correction of fatigue and recovery of sport performance / Study guide. - Zaporizhzhya: ZSMU, 2017. - 140 p.
3. Klochkova I.S., Astafieva L.I., Kadashev B.A., Sidneva Yu.G., Kalinin P.L. Pathogenetic aspects of cachexia syndrome. // Obesity and metabolism. 2020; 17 (1): 33-40. <https://doi.org/10.14341/omet10173>
4. Koropetska N.Yu. Changes in protein spectrum of rat organs under the influence of retabolil, LES-2222 * and testosterone propionate in food deprivation / N. Yu. Koropetska, D.D.Ostapiv, I.O.Nektagev, R.B.Lesyk, O.R. Pinyazhko // Bukovyna Medical Bulletin. 2015; 19(3): 73-77. http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2015_19_3_21
5. Gadzhieva E.T. The effect of forced food deprivation on the level of norepinephrine in the CNS of rabbits. // Science of the young (Eruditio Juvenium). 2019; 7 (4): 575-582. doi: 10.23888/HMJ201974575-58
6. Labazde I.J., Gogobiridze M.M., Hananashvili M.M. Influence of partial intraspecific deprivation of rats on short-term image memory. Journal of higher nervous activity. 2005; 55 (3): 368-379.
7. Kato T., Kasahara T., Kubota-Sakashita M., Kato T.M., Nakajima K. Animal models of recurrent or bipolar depression. // Neuroscience. 2016; 321: 189-196
8. Roselderf I.I., Lobytseva E.A. Modeling of oxidative and phychoemotional stress in rats under the influence of pimidine derivatives. // Medicine. 2018; 2: 94-105 doi: 10.29234 / 2308-9113-2018-6-2-94-105

SUMMARY

DEVELOPMENT AND JUSTIFICATION OF ALIMENTARY DYSTROPHY EXPERIMENTAL MODEL IN RATS

Kushta A., Shuvalov S., Shamray V., Misurko O.

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University; Podilskiy Regional Oncology Centre, Vinnitsia, Ukraine

Nowadays alimentary dystrophy (*dystrophia alimentaris*), which can develop for a variety of reasons, remains an urgent problem in modern medicine, particularly in patients with head and neck tumors. Several methods of experimental food deprivation are known today (Kosmatykh T.A. et al. 2001, Khoroshkykh N.V. 2010, Gembarovskiy M.V. 2013, Koropetska N.Yu. et al., 2015) but all of them have certain limitations which make impossible the comparison between the experimental study results and clinical data.

The aim of the study was to develop an experimental rat model of alimentary dystrophy based on partial food deprivation which would allow to identify the limits and levels of compensated states of dystrophy with possible restoration of protein metabolism.

Influence of complete and partial alimentary deprivation on animals' physical condition was experimentally studied on 40 male rats divided into four groups. Group I included rats kept on complete food deprivation; group II - rats on partial deprivation (1/2 of daily diet); group III - rats receiving 1/3 of daily diet; group IV - intact rats (control group) on regular daily diet. Changes in animals' weight during study period were assessed. After completion of food deprivation period, behavioral activity of the animals was registered using the standard open field

test; ambulation and emotional status of subjects were studied. After withdrawal of the subjects from experiment, biochemical parameters of blood (albumin, total protein, glucose levels) were evaluated as indicators of general condition of the animals. An optimal model of alimentary dystrophy has been developed which seems to be beneficial in studying various schemes of supplementary nutrition. It is hoped that the results of this study could be used in developing management strategy for correction of supplementary nutrition in case of alimentary dystrophy.

Keywords: alimentary dystrophy, partial food deprivation, behavioral activity, experimental rat model, biochemical parameters of blood.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АЛИМЕНТАРНОЙ ДИСТРОФИИ У КРЫС

Кушта А.А., Шувалов С.М., Шамрай В.А., Мисюрко О.И.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Подольский региональный центр онкологии, Винница, Украина

Проблема алиментарной дистрофии, которая развивается в силу самых разных причин, когда человек находится на диете, при анорексии и раковой кахексии, является актуальной проблемой, особенно у пациентов с опухолями головы и шеи. Известно несколько методов экспериментальной пищевой депривации, однако все они имеют определенные неточности, которые не позволяют сопоставить результаты экспериментального исследования с данными в клинике.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось создание экспериментальной модели алиментарной дистрофии на фоне частичной пищевой депривации, которая позволяет выявить границы и уровни компенсированных состояний дистрофии с возможностью восстановления показателей белкового обмена.

Проведено экспериментальное исследование влияния полной и различных видов частичной пищевой депривации на организм 40 крыс-самцов в 4 группах. I группу составили крысы, которых удерживали на полной пищевой депривации; II - крысы, находившиеся на частичной депривации 1/2 суточного рациона; III группа - крысы с 1/3 суточного рациона; IV - интактные крысы (контрольная группа) с полным суточным рационом. Изучали изменения веса за период исследования. По завершению периода пищевой депривации осуществляли регистрацию поведенческой активности в тесте «Открытое поле» по стандартной методике, изучали эмоциональный статус и двигательную активность.

После вывода животных из экспериментального исследования изучали биохимические показатели крови (альбумины, общий белок, глюкоза), как отражение общего состояния организма. Создана оптимальная модель алиментарной дистрофии.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы для разработки стратегии коррекции дополнительного питания на фоне алиментарной дистрофии.

რეზიუმე

ვირთაგვებში ალიმენტური დისტროფიის ექსპერიმენტული მოდელის შემუშავება და დასაბუთება

ა.კუშტა, ს.შუვალოვი, ვ.შამრაი, ო.მისიურიკო

ნ. პიროგოვის სახ. ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; პოდოლსკის რეგიონული ონკოლოგიური ცენტრი, ვინიცა, უკრაინა

ალიმენტური დისტროფიის პრობლემა, რომელიც ვითარდება სხვადასხვა მიზეზების გამო, როდესაც ადამიანი დიეტაზეა, ანორექსიით და კიბოს კახექსიით, გადაუდებელი პრობლემაა, განსაკუთრებით თავისა და კისრის სიმსივნით პაციენტებში. ცნობილია ექსპერიმენტული კვებითი დეპრივაციის რამოდენიმე მეთოდი, მაგრამ მათ ახასიათებთ გარკვეული უზუსტობები, რომლებიც არ იძლევა საშუალებას ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები შედებულ იყოს კლინიკაში მოცემულ მონაცემებთან.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ალიმენტური დისტროფიის ექსპერიმენტული მოდელის შექმნა, ნაწილობრივი კვებითი დეპრივაციის ფონზე, რაც საშუალებას იძლევა დადგინდეს იქნას დისტროფიის კომპენსირებული მდგომარეობის საზღვრები და დონე და ცილის

მეტაბოლიზმის მანევრებლების აღდგენის შესაძლებლობა.

ჩატარებულია ექსპერიმენტული კვლევა სრული და სხვადასხვა სახის ნაწილობრივი კვებითი დეპრივაციის ეფექტის დასადგენად 40 მამრობითი სქესის ვირთაგვებზე. ვირთაგვები განაწილებული იყო 4 ჯგუფში: I ჯგუფი შეადგინა ვირთაგვები საკვების სრულ დეპრივაციაზე; II ჯგუფის ვირთაგვები იმყოფებოდნენ ნაწილობრივ დეპრივაციაზე 1/2 დღე-ღამის რაციონით; III ჯგუფის ვირთაგვები იმყოფებოდა დღე-ღამის რაციონით 1/3-ით; IV ჯგუფში შედიოდა ვირთაგვები სრული დღე-ღამის რაციონით (საკონტროლო ჯგუფი). განისაზღვრა ვირთაგვების წონის ცვლილება კვლევის სხვადასხვა პერიოდში. კვებითი დეპრივაციის პერიოდის დანთავების შემდეგ ჩატარდა ვირთაგვების ქცევითი აქტივობის რეგისტრაცია სტაბილურ მეთოდით ტესტში «ღია ველი», შესწავლილი იყო ემოციური სტატუსი და მოტორული აქტივობა.

ცხოველების ექსპერიმენტული კვლევიდან გამოყვანის შემდეგ შეწავლილი იყო სისხლის ბიოქიმიური ნაჩვენებლები (ალბუმინი, საერთო ცილა, გლუკოზა). შემუშავებულია ალიმენტური დისტროფიის ოპტიმალური მოდელი. ჩატარებული კვლევის შედეგები შეიძლება გამოყენებული იყოს დამატებითი კვების კორექციის სტრატეგიის გამომუშავებისათვის ალიმენტური დისტროფიის ფონზე.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДЕЛА ПРОЧНОСТИ ОБРАЗЦОВ МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА И ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА, ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ 3D-ПЕЧАТИ С РАЗНОЙ ПОРИСТОСТЬЮ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГИДРАТАЦИИ

¹Пастух В.В., ¹Павлов А.Д., ²Карпинский М.Ю., ²Карпинская Е.Д., ³Сова Н.В.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования;

²ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков;

³Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина

Современной тенденцией в поисках новых материалов для замещения костных дефектов является разработка полимеров, которые растворяются и резорбируются в биологических жидкостях [6,11]. В настоящее время для заполнения костных дефектов используют костные чипсы [2,3], керамика на основе трикальцийфосфата (ТКФ) и гидроксилатапата (ГА) [9], а также имплантаты на основе L-полимолочной кислоты (L-полилактид), особенностью которых является биodeградация, остеоинтеграция, способность индуцировать процессы образования костной ткани и высокая биосовместимость с организмом [6,8,12]. Преимуществом имплантатов на основе полилактида (ПЛА) является их быстрая и полная биodeградация, с последующим замещением

дефекта костной тканью. Основным недостатком материалов с высокой скоростью биodeградации является низкая опороспособность, что обуславливает главную задачу для исследователей, обеспечить опороспособность имплантатов из ПЛА на период, достаточный для восстановления плотности костного регенерата. Решить эту задачу возможно путем введения в состав ПЛА керамических материалов ТКФ и ГА [4,5]. Примеси керамических материалов повышают прочность имплантатов [3], однако снижают темпы биodeградации. Использование технологии 3D-печати позволяет уменьшить негативные факторы керамических примесей и регулировать темпы биodeградации материала за счет изготовления имплантатов различной пористости [7,10].

Цель исследования - определить предел прочности композитного материала на основе полилактида и трикальций-фосфата, изготовленного методом 3D-печати с различными вариантами пористости в зависимости от продолжительности гидратации.

Материал и методы. В лаборатории биомеханики ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. Ситенко НАМН Украины» проведены экспериментальные исследования предела прочности композитного материала на основе ПЛА и ТКФ, изготовленного методом 3D-печати с различными вариантами пористости с учетом продолжительности гидратации. Материал изготавливали в лаборатории перспективных полимерных материалов кафедры прикладной экологии технологии полимеров и химических волокон Киевского национального университета технологий и дизайна.

Для проведения эксперимента изготовлены по 9 образцов материала размером 10x10x10 мм с различной пористостью (40%, 30%, 20%). Образцы материала гидратировали в физрастворе. Испытания на прочность проводили на 2, 10 и 20 сутки после гидратации по 3 образца материала каждой пористости.

Все образцы испытали на сжатие. Силу сжатия увеличи-

вали постепенно до разрушения образца. Схема эксперимента приведена на рис. 1.

Фиксировали значение сжимающей силы, при которой происходило разрушение образца с помощью тензометрического датчика SBA-100L и устройства регистрации CAS типа CI-2001A.

Данные обработаны статистически. Рассчитывали среднее (M), стандартное отклонение (SD), минимальное и максимальное значения выборок экспериментальных данных для образцов с различной пористостью. Сравнение предела прочности образцов проводили с помощью одномерного дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного теста Дункана. Обработку данных проводили в пакете прикладных программ IBM SPSS Statistic 20.0 [1].

Результаты и обсуждение. В результате проведенного экспериментального исследования получены значения силы сжатия, при которых происходило разрушение образцов материала. Данные, после обработки методами описательной статистики, приведены в таблице 1.

Более наглядное сравнение величин силы сжатия, при которых происходило разрушение образцов материала в зависимости от пористости и сроков гидратации, представлено на рис. 2.

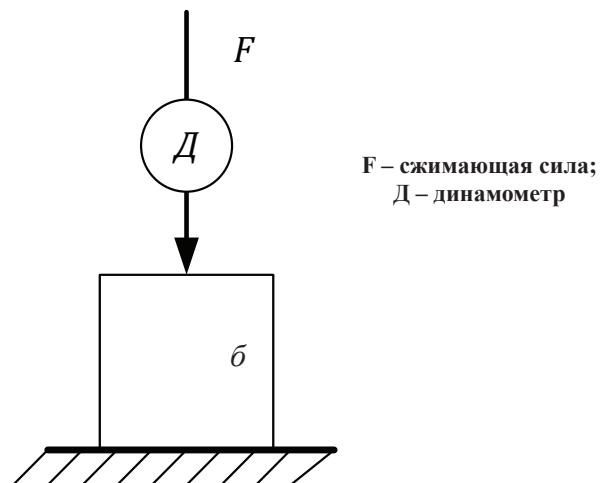


Рис. 1. Экспериментальные исследования: а – образец на стенде во время испытаний; б - схема эксперимента

Таблица 1. Значения силы сжатия, при которых происходило разрушение образцов материала в зависимости от пористости и сроков гидратации

Пористость, %	Показатели	Сжимающая сила, Н		
		2 сутки	10 сутки	20 сутки
40	$M \pm SD$	2890 \pm 20	2730 \pm 340	2620 \pm 80
	min \div max	2870 \div 2900	2430 \div 3100	2510 \div 2700
30	$M \pm SD$	3570 \pm 40	3580 \pm 20	3430 \pm 50
	min \div max	3540 \div 3610	3560 \div 3600	3360 \div 3480
20	$M \pm SD$	4490 \pm 340	4360 \pm 480	3880 \pm 260
	min \div max	4110 \div 4750	3840 \div 4770	3560 \div 4200

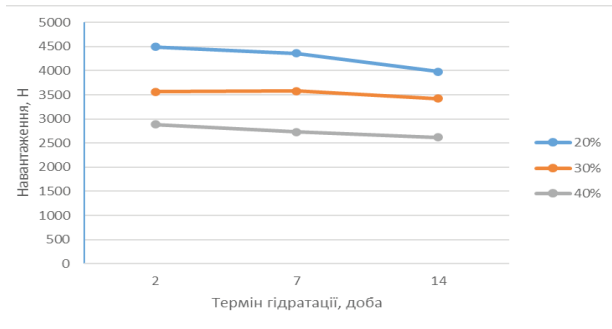


Рис. 2. Графік величин сили сжатия, при которых происходило разрушение образцов материала в зависимости от пористости и сроков гидратации

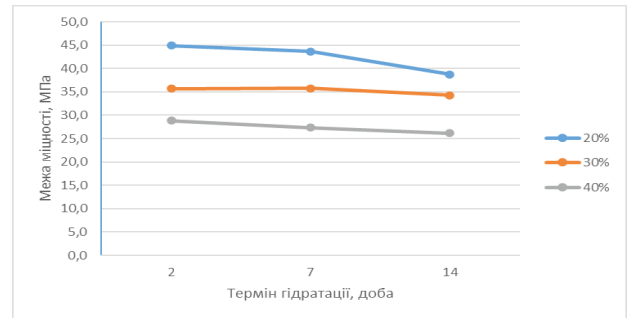


Рис. 3. Графік величин сили сжатия, при которых происходит разрушение образцов материала в зависимости от пористости и сроков гидратации

Таблица 2. Значения предела прочности образца материала в зависимости от вида пористости и сроков гидратации

Пористость, %	Показатели	Предел прочности, МПа		
		2 сутки	10 сутки	20 сутки
40	M±SD	28,9±0,2	27,3±3,4	26,2±0,8
30	M±SD	35,7±0,4	35,8±0,2	34,3±0,5
20	M±SD	44,9±3,4	43,6±4,8	38,8±2,6

Как показали результаты экспериментальных исследований, прочность материала напрямую зависит от его пористости, чем меньше пор, тем крепче образцы, о чем свидетельствует представленный график.

По результатам испытаний рассчитывали предел прочности образцов по формуле:

$$\sigma_{\text{пр}} = \frac{F}{S} \quad (1)$$

где F – величина силы при которой происходило разрушение образца; S – площадь поперечного сечения образца.

Результаты расчетов приведены в таблице 2. Сравнение предела прочности образцов материала в зависимости от пористости и сроков гидратации представлено на рис. 3.

Формула (1) показывает, что величина предела прочности образца прямопропорционально зависит от величины силы, при которой происходит его разрушение. Этот факт наглядно отражает график, приведенный на рис. 2, где форма кривых полностью соответствует форме кривых разрушающих сил.

Для проверки наличия статистически значимых различий между образцами с различной пористостью материала на каждом из сроков гидратации проведен сравнительный анализ по апостериорному тесту Дункана. Результаты статистического анализа приведены в таблице 3.

Проведенный сравнительный анализ по апостериорному тесту Дункана свидетельствует, что испытуемые образцы статистически значимо (на уровне $p < 0,05$) отличаются друг от друга в зависимости от величины пористости на всех сроках гидратации, что подтверждается их размещением в отдельных подмножествах.

Проверку статистической значимости различий предела прочности между образцами одинаковой пористости в зависимости от продолжительности гидратации проводили с использованием апостериорного теста Дункана. Результаты исследования приведены в таблице 4.

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа по апостериорному тесту Дункана средних значений предела прочности образцов в зависимости от величины их пористости при различной продолжительности гидратации

Пористость, %	Предел прочности, МПа								
	Срок гидратации								
	2 сутки			10 сутки			20 сутки		
	подмножество для $\alpha=0,05$								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
40	28,9			27,3			26,2		
30		35,7			35,8			34,3	
20			44,9			43,6			38,8
p	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа средних значений предела прочности между образцами одинаковой пористости в зависимости от продолжительности гидратации по апостериорному тесту Дункана

Срок гидратации, сутки	Предел прочности, МПа		
	Пористость, %		
	20	30	40
	подмножества для альфа=0,05		
	1	1	1
20	38,7	34,3	26,2
10	43,6	35,8	27,3
2	44,9	35,7	28,9
Статистическая значимость, p	0,070	0,759	0,124

Проведенное исследование показало, что хотя средние значения предела прочности образцов одинаковой пористости имеют тенденцию к уменьшению в зависимости от срока их гидратации, эти изменения не приобретают статистической значимости даже между крайними сроками наблюдения, о чем свидетельствует размещение показателей образцов с одинаковой пористостью в одно подмножество, что подтверждается значениями показателя статистической значимости различий p (0,07; 0,759 и 0,124) для образцов с пористостью 20%, 30% и 40%, соответственно.

Выводы.

1. Предел прочности образцов материала на основе полилактида и трикальцийфосфата, изготовленных с помощью 3D-печати, напрямую зависит от их пористости, чем меньше объем пор, тем крепче образцы.

2. Гидратация образцов в физиологическом растворе в течение 20 суток не влечет статистически значимых изменений их прочности независимо от объема пор, хотя средние значения предела прочности для всех испытанных образцов имеют тенденцию к снижению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. / Ахим Бююль, Петер Цефлер. СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005. 608 с.
2. Дегтярь ВА, Зацепин АВ, Карпинский МЮ, Карпинская ЕД, Суббота ИА. Экспериментальное исследование прочности костной ткани после заполнения костного дефекта биоимплантатами туюпласт. Медицина и ... 2007; 3-4 (18): 31-35.
3. Карпинский МЮ, Суббота ИА, Карпинская ЕД, Зацепин АВ. Механические свойства метафизарной кости после заполнения дефекта имплантатом Туюпласт. Медицина и ... 2008; 3 (21).
4. Корж НА, Радченко ВА, Кладченко ЛА, Малышкина СВ. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе. Ортопедия, травматология и протезирование. 2003; (2): 150-15.
5. Продан АИ, Грунтовский ГХ, Попов АИ, Карпинский МЮ, Карпинская ЕД, Суббота ИА. Биомеханическое обоснование оптимального состава композитного материала для чрескожной вертебропластики. Хирургия позвоночника. 2006; (2): 68-74. DOI: 10.14531/ss2006.2.68-74
6. Радченко ВА, Дедух НВ, Малышкина СВ, Бенгус ЛМ. Биорезорбируемые полимеры в ортопедии и травматологии. Ортопедия, травматология и протезирование. 2006; 3: 116-124.

7. Семикозов ОВ. Экспериментальное обоснование применения для костной пластики пористого минералонаполненного композита полилактида, подвергнутого воздействию сверхкритической среды СО#32#1. // Автореферат дисс. канд. мед. наук 14.00.16 / Семикозов Олег Витальевич; - ГОУВПО «Российский университет дружбы народов». Москва, 2008: 25 с.

8. Терещенко ВП, Кирилова ИА, Ларионов ПМ. Матрицы-носители в тканевой инженерии костной ткани. Успехи современного естествознания. 2015; (8): 66-70.

9. Filippenko VA, Mezentsev VO, Karpinsky MYu, Karpinska OD. Experimental study of mechanical properties of materials in the form of granules and chips for filling bone defects. Trauma. 2020; 21 (1): 3-30. DOI: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197795

10. Khvisyuk ON, Pavlov OD, Karpinsky MYu, Karpinska OD. Calculation of the strength characteristics of a composite material based on polylactide, tricalcium phosphate and hydroxyapatite. Trauma. 2020; 21 (1): 85-91. DOI: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197802

11. Kontakis GM, Pagkalos JE, Tosounidis TI, Melissas J, Katonis P. Bioabsorbable materials in orthopaedics. Acta Orthop. Belg. 2007; 73: 159-169.

12. Korzh MO, Shidlovsky MS, Makarov VB, Zakhovayko AA, Tankut OV, Karpinsky My, Karpinskaya OD, Chuprina DO. An experimental study of the mechanical properties of polylactide. Trauma. 2019; 20 (6): 5-11. DOI: 10.22141/1608-1706.6.20.2019.186029

SUMMARY

EXPERIMENTAL STUDY OF THE ULTIMATE STRENGTH OF SAMPLES OF MATERIAL BASED ON POLYLACTIDE AND TRICALCIUM PHOSPHATE, PRODUCED BY 3D PRINTING WITH DIFFERENT POROSITIES, DEPENDING ON THE TIME OF HYDRATION

¹Pastukh V., ¹Pavlov A., ²Karpinsky M., ²Karpinska E., ³Sova N.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ²Sytenko Institute of Spine and Joints Pathology of the NAMS of Ukraine, Kharkiv; ³Kiev National University of Technology and Design, Ukraine

The advantage of polylactide-based implants is their rapid and complete biodegradation, followed by replacement of the defect with bone tissue. The disadvantage of materials with a high bio-

degradation rate is their low support ability. The admixture of ceramic materials increases the strength of the implants and reduces the rate of biodegradation. 3D printing technology allows you to reduce the negative factors of ceramic impurities through the manufacture of implants of various porosities.

Target. Determine the ultimate strength of a composite material based on PLA and TCP, manufactured by 3D printing with different porosity options, depending on the duration of hydration.

Were made 9 samples of material with a size of 10x10x10 mm with different porosity 40%, 30%, 20%. Samples of the material were hydrated in saline. Strength tests were carried out on days 2, 10, and 20 after hydration, 3 samples of material of each porosity. All samples were tested for compression.

The carried out comparative analysis indicates that the tested samples are statistically significant (at the level of $p < 0.05$) differ from each other depending on the value of porosity at all periods of hydration. Although the average values of the ultimate strength of samples of the same porosity tend to decrease depending on the period of their hydration, these changes do not acquire statistical significance even between the extreme periods of observation. This is confirmed by the values of the indicator of the statistical significance of the differences p equal to 0.07; 0.759 and 0.124 for specimens with porosity of 20%, 30% and 40%, respectively.

The tensile strength of samples of material based on polylactide and tricalcium phosphate, made using 3D printing, directly depends on their porosity, the smaller the pore volume, the stronger the samples. The hydration of the samples in saline solution for 20 days does not entail statistically significant changes in their strength regardless of the pore volume, although the average values of the ultimate strength for all tested samples tend to decrease.

Keywords: polylactide, cancellous bone, tensile strength, compression, porosity.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДЕЛА ПРОЧНОСТИ ОБРАЗЦОВ МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА И ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА, ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ 3D-ПЕЧАТИ С РАЗНОЙ ПОРИСТОСТЬЮ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГИДРАТАЦИИ

¹Пастух В.В., ¹Павлов А.Д., ²Карпинский М.Ю.,

²Карпинская Е.Д., ³Сова Н.В.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования; ²ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков; ³Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина

Технология 3D-печати позволяет уменьшить негативные факторы керамических примесей за счет изготовления имплантатов различной пористости.

Цель исследования - определить предел прочности композитного материала на основе полилактида и трикальций-фосфата, изготовленного методом 3D-печати, с различными вариантами пористости в зависимости от продолжительности гидратации.

Изготовлено по 9 образцов материала размером

10x10x10 мм с различной пористостью - 40%, 30%, 20%. Образцы материала гидратировали в физрастворе. Испытания на прочность проводили на 2, 10 и 20 сутки после гидратации, по 3 образца материала каждой пористости. Все образцы испытаны на сжатие.

Проведенный сравнительный анализ свидетельствует, что испытываемые образцы статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются друг от друга в зависимости от величины пористости на всех сроках гидратации. Хотя средние значения предела прочности образцов одинаковой пористости имеют тенденцию к уменьшению в зависимости от срока их гидратации, эти изменения не приобретают статистической значимости даже на крайних сроках наблюдения, что подтверждается значениями показателя статистической значимости различий p (0,07; 0,759 и 0,124) для образцов с пористостью 20%, 30% и 40%, соответственно.

Предел прочности образцов материала на основе полилактида и трикальцийфосфата, изготовленных с помощью 3D-печати, напрямую зависит от их пористости, чем меньше объем пор, тем крепче образцы. Гидратация образцов в физрастворе в течение 20 суток не влечет статистически значимых изменений их прочности независимо от объема пор, несмотря на то, что средние значения предела прочности для всех испытанных образцов имеют тенденцию к снижению.

რეზიუმე

პოლილაქტიდის და ტრიკალციფოსფატის ბაზაზე 3D-ბეჭდვის ტექნოლოგიით დამზადებული სხვადასხვა ფოროვანობის მქონე მასალების ნიმუშების გამძლეობის ზღვრის ექსპერიმენტული კვლევა ჰიდრატაციის ვადაზე დამოკიდებულებით

¹ე.პასტუხი, ¹ა.პავლოვი, ²მ.კარპინსკი, ²ე.კარპინსკაია, ³ნ.სოვა

¹ხარკოვის დიპლომის შემდგომი სამედიცინო აკადემია; ²პროფ. მ. სიტენკოს სახ. ხერხემლისა და სახსრების პათოლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი; ³კიევის ტექნოლოგიებისა და დიზაინის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

3D-ბეჭდვის ტექნოლოგია ფოროვანობის სხვადასხვა ხარისხის იმპლანტების დამზადების გზით იძლევა კერამიკული მინარეგების ნეგატიური ფაქტორების შემცირების საშუალებას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოლილაქტიდის და ტრიკალციფოსფატის ბაზაზე 3D-ბეჭდვის ტექნოლოგიით დამზადებული ფოროვანობის სხვადასხვა ვარიანტის მქონე კომპოზიტური მასალის გამძლეობის ხარისხის განსაზღვრა ჰიდრატაციის ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულებით.

დამზადებულია 10x10x10 მმ ზომის მასალის 9 ნიმუში სხვადასხვა ფოროვანობით - 40%, 30% და 20%. მასალების ნიმუშები ჰიდრატირდებოდა ფიზიოლოგიურ ხსნარში. ფოროვანობის თითოეული მასალის სამ-სამი ნიმუშის კვლევა გამძლეობაზე ჩატარდა ჰიდრატაციის შემდეგ მე-2, მე-10 და მე-20 დღეს. ყველა ნიმუში გამოცდილ იქნა კუმშვადობაზე.

შედარებითი ანალიზის შედეგებით დადასტურდა, რომ გამოკვლეული ნიმუშები ფოროვანობის ხარისხზე დამოკიდებულებით და ჰიდრატაციის ყველა

ვდაზე სტატისტიკურად სარწმუნოდ ($p < 0,05$) განსხვავდება ერთმანეთისგან. თუმცა, ერთნაირი ფოროვანობის მქონე ნიმუშების გამძლეობის ზღვრის საშუალო მაჩვენებლებს, მათი ჰიდრატაციის ვადისგან დამოკიდებულებით, აქვს ტენდენცია შემცირებისაკენ, მაგრამ ეს ცვლილებები დაკვირვების უკიდურეს ვადებზეა და კი არ აღწევს სტატისტიკურ სარწმუნოებას, რაც დასტურდება სტატისტიკური p მაჩვენებლის მნიშვნელობებით - 0,07; 0,759 და 0,124 ფოროვანობის 40%-, 30%- და 20%-ის ნიმუშებში, შესაბამისად.

პოლილაქტიდის და ტრიკალციფოსფატის ბაზაზე 3D-ბეჭდვის ტექნოლოგიით დამზადებული მასალის ნიმუშების გამძლეობის ზღვარი დამოკიდებულია მათ ფოროვანობაზე: რაც ნაკლებია ფორების მოცულობა, მით გამძლეა ნიმუშები. ნიმუშების ფიზიოლოგიურ სსნარში 20 დღის განმავლობაში ჰიდრატაცია, ფორების მოცულობისაგან დამოუკიდებლად, არ იწვევს გამძლეობის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს, თუმცა ყველა გამოკვლეულ ნიმუშში აღინიშნება გამძლეობის ზღვრის საშუალო მნიშვნელობების შემცირების ტენდენცია.

MOLECULAR CHARACTERISTICS OF THE HETEROGENEITY OF NON-INVASIVE PAPILLARY UROTHELIAL CARCINOMAS AND THE MARKERS OF THEIR RECURRENCE

Kajaia D., Kochiashvili D., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Urothelial carcinoma represents the most common type of bladder cancer (>90%) and is the most frequent malignancy of the urinary tract [1]. It is the ninth most common cancer around the world, with the greater incidence in men [1]. Most of the cases of urothelial carcinoma are non-muscle invasive at the time of diagnosis [2]. However, in almost 70% of cases the recurrence is developed within 5 years of operation and 10-20% of them is presented with more advanced, metastatic disease [3]. Therefore, under the similar pathologic staging and grading, the recurrence and progression of urothelial carcinoma vary significantly among individuals, which is attributed to tumor heterogeneity [4].

There are four major types of tumor heterogeneity, including (1) molecular and cellular differences between the same tumors in different patients (intertumoral heterogeneity), (2) differences in cancer cell types and/or molecular attributes within one tumor in a single patient (intratumoral heterogeneity), (3) differences in between primary and metastatic lesions and/or two metastatic lesions in one patient (intermetastatic heterogeneity), (4) differences in cancer cell types and/or molecular attributes in single metastatic lesion (intrametastatic heterogeneity) [5]. There are many different levels of tumor heterogeneity in each subtype and includes heterogeneity at the tissue, cellular and molecular level [5]. Frequently the morphologic heterogeneity of urothelial carcinomas, reflect their molecular heterogeneity [6]. Papillary urothelial cancers represent the heterogeneous group of lesions, with three major entities, including papillary urothelial neoplasms with low malignant potential (PUNLMP), low grade papillary urothelial carcinomas (LGPUC) and high grade papillary urothelial neoplasms (HGPUC) [7,8]. First one is characterized with relatively low recurrence rate [9]. However, due to higher tumor heterogeneity predicting the recurrence in patients with papillary bladder carcinoma is extremely difficult and currently there are lots of studies ongoing, which are investigating an additional morphometric, histopathological and immunohistochemical characteristics of papillary urothelial neoplasms.

Sangwan et al. [10], previously showed that mean nuclear area (MNA) measured by image analysis, as well as high pro-

liferation index, measured as Ki67 labelling index represent two independent prognostic factors in patients with papillary urothelial neoplasms [10]. Akkalp et al., investigated the prognostic value of the presence of mitosis in haematoxylin and eosin stained specimens. They found that recurrent cases were characterized with the presence of ≥ 5 mitosis per HPF [11]. In addition, several studies identified the differential expression of cytokeratins to be predictive of the recurrence of non-invasive bladder carcinomas. For example, Jung et al., found that the loss of CK5/6 represents an independent prognostic factor for disease recurrence [12]. Jiang et al., also demonstrated the variable staining pattern of CK20 and CK7, which was corresponding the expression pattern in matched lymph node metastasis [13].

The aim of our study was to investigate the morphometric, histopathological and immunohistochemical characteristics of non-invasive papillary urothelial neoplasms, low and high grade papillary urothelial carcinomas, including nuclear area, stromal/parenchymal index, mitotic counts as defined by H&E and PHH3 staining, as well as proliferation activity, based on Ki67 labelling index and tumor tissue heterogeneity, based on the staining of cytokeratin 5, 7 and 20 (CK5, CK7, CK20).

Material and methods. Formalin fixed and paraffin embedded tissue material was retrieved from the Research, Diagnostic and Teaching Laboratory of Tbilisi State Medical University, Georgia. Study included altogether 81 tissue samples, divided into two following histopathological groups: normal urothelial epithelium ($n=10$), urothelial papilloma ($n=15$), urothelial neoplasms with low malignant potential (PUNLMP) ($n=8$), non-invasive low grade papillary urothelial carcinomas (LGPUC) ($n=29$) and non-invasive high grade papillary urothelial carcinomas (HGPUC) ($n=19$). In addition to basic study cohort, we have analysed 12 cases of relapsed papillary urothelial carcinomas (6 LGPUC and 6 HGPUC).

Standard haematoxylin and eosin stained specimens, were evaluated for the following nuclear features: nuclear area, nuclear perimeter and nuclear circularity using digital image analysis software QuPath. QuPath employs a machine learning approach, for significantly distinguishing various morphometric features.

The following algorithm of morphometric evaluation has been used: 10 HPF images were taken from each case and included in the program. After adjustment the staining vectors, the cell detection classifier has been applied which is based on the recognition of cell nuclei. Detected cells were analysed for the major nuclear features, including nuclear area, nuclear perimeter and nuclear circularity. Detection measurements were visualised as tables and histograms. In addition, the nuclear polymorphism has been also calculated, based on the variability of the nuclear area, perimeter and circularity. the presence of mitosis was counted manually, in the same images in QuPath software.

Tissue sections were stained using standard immunohistochemical procedure. Ready to use antibodies against the following antigens were used: Ki67 (K2), CK5(XM26), CK7 (RN7), CK20 (Ks20.8) (Leica). Staining and visualisation has been performed using Bond polymer refine detection system. The expression of all markers was evaluated as the percentage of

marker positive cells, using digital analysis software QuPath. Following steps of image analysis has been applied: 10 HPF images were taken from each case, for each marker and included in the program. staining vectors were adjusted and the positive cell detection classifier was run. Detected positive and negative cells were transformed as detection points and recorded. In addition, for the evaluation of staining and therefore tumor phenotypic heterogeneity the results were visualised as histogram. In addition, the tumor tissue phenotypic heterogeneity was calculated as following: First, the intensity of the staining was evaluated as negative (0), weak (1+), moderate (2+) and strong (3+) by eye together with the percentage of each intensity for each tissue section and cases were classified as following: low heterogeneity – containing one of each above mentioned intensity in >50% of cells and high heterogeneity – containing ≥ 2 intensities in <50% of cells. Mitotic counts were obtained manually in the same software.

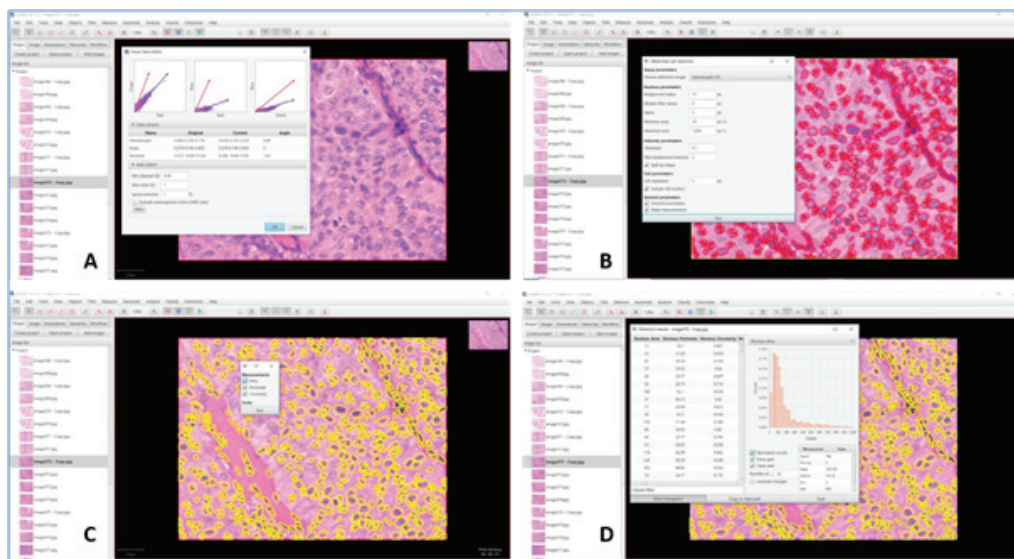


Fig. 1. The morphometric evaluation algorithm in QuPath: A. adjustments of staining vectors, B. cell detection, C. nuclear feature analysis, D. visualisation of the results

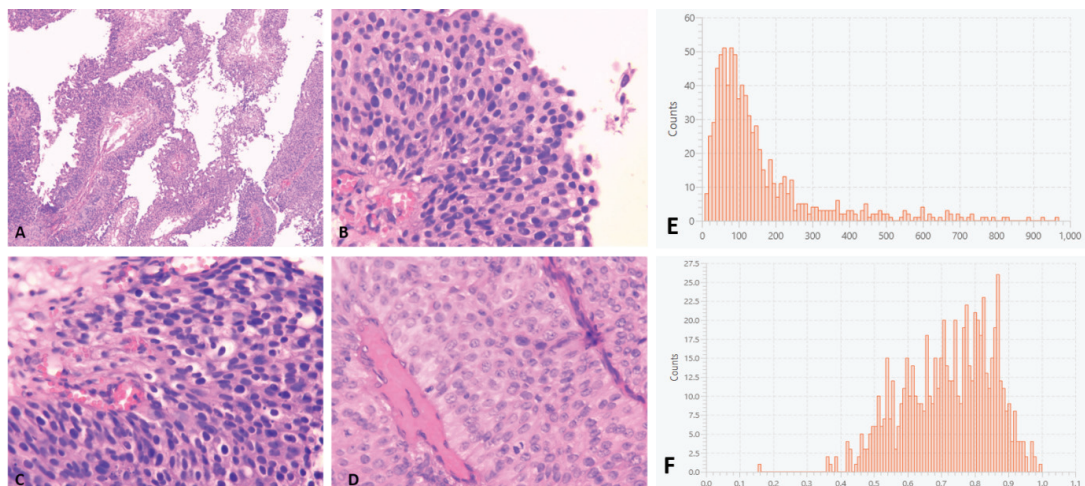


Fig. 2. A. urothelial papilloma, H&E, x100, B. urothelial neoplasm with low malignant potential (PUNLMP), H&E, x400, C. non-invasive low grade papillary urothelial carcinoma (LGPUC), H&E, x400, D. non-invasive high grade papillary urothelial carcinoma (HGPUC), H&E, x400, E. non-invasive LGPUC showing relatively homogenous distribution of nuclear features, reflecting relatively lower level of nuclear polymorphism, F. non-invasive HGPUC showing relatively heterogeneous distribution of nuclear features, reflecting relatively higher level of nuclear polymorphism

Comparisons between groups were made using Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test. The Kruskal-Wallis test is a nonparametric (distribution free) test, and is used when the assumptions of one-way ANOVA are not met. The Kruskal-Wallis test can be used for both continuous and ordinal-level dependent variables. Correlations were assessed using Spearman's rank correlation. The Spearman's rank correlation is also used when data is non-parametrically distributed. P values <0.05 were considered as significant. All statistical tests were performed using SPSS software V20.00.

Results and discussion. Study of the nuclear feature distribution showed the following results: in normal urothelium the mean nuclear area was 56 ± 20 , in urothelial papilloma mean nuclear area was 102 ± 45 , in PUNLMP the mean nuclear area was 155 ± 63 , in non-invasive LGPUC the mean nuclear area was 241 ± 96 and in non-invasive HGPUC mean nuclear area was 269 ± 102 . In normal urothelium, the mean nuclear perimeter was 20 ± 6 , in urothelial papilloma the mean nuclear perimeter was 42 ± 12 , in PUNLMP the mean nuclear perimeter was 51 ± 21 , in non-invasive LGPUC the mean nuclear area was 62 ± 33 and in non-invasive HGPUC the mean nuclear perimeter was 64 ± 35 . Nuclear circularity in normal urothelium and in urothelial papilloma was 0.9 ± 0.1 , in PUNLMP it was 0.8 ± 0.2 , in non-invasive LGPUC nuclear circularity was 0.7 ± 0.3 and in non-invasive HGPUC it was 0.6 ± 0.4 .

The study of the mitotic count evaluated in standard H&E stained sections did not detect any mitosis in normal urothelium and in urothelial papilloma, in PUNLMP the average mitotic count was 1.5 ± 0.5 , in non-invasive LGPUC it was 3.5 ± 0.2 and in non-invasive HGPUC it was 12 ± 1.5 . Mitotic count evaluated as the PHH3 positive cell count also did not show the presence of any mitosis in normal urothelium and in urothelial papilloma. IN PUNLMP, the average number of PHH3 positive cells was 1.7 ± 0.3 , in non-invasive LGPUC it was 4.1 ± 1.1 and in non-invasive HGPUC it was 11.6 ± 2 .

The study of the proliferation activity based on Ki67 labelling index showed the following results: in normal urothelium the immunohistochemical expression of Ki67 was not detected. In

urothelial papilloma the mean Ki67 labelling index was 0.7 ± 0.2 , in PUNLMP the mean Ki67 labelling index was 2.9 ± 0.8 , in non-invasive LGPUC the mean Ki67 labelling index was 5.5 ± 1.3 and in non-invasive HGPUC the mean Ki67 labelling index was 15.2 ± 3.2 .

The study of different cytokeratin distribution in groups showed the following results: the mean CK5 positivity was 17 ± 2.9 in normal urothelium, 23 ± 3.1 in urothelial papilloma, 27 ± 3.3 in PUNLMP, 52 ± 5.6 in non-invasive LGPUC and 59 ± 7.8 in non-invasive HGPUC. The mean positivity for CK7 was 95 ± 4.2 in normal urothelium, 74 ± 6.8 in urothelial papilloma, 63 ± 5.7 in PUNLMP, 47 ± 3.6 in non-invasive LGPUC and 59 ± 7.8 in non-invasive HGPUC. The mean positivity for CK20 was 15 ± 4.8 in normal urothelium, 21 ± 6.2 in urothelial papilloma, 24 ± 7.7 in PUNLMP, 48 ± 9.3 in non-invasive LGPUC and 54 ± 10.2 in non-invasive HGPUC.

The analysis of the nuclear features in study groups indicated that the mean nuclear area is significantly increased in PUNLMP, non-invasive LGPUC and non-invasive HGPUC compared to normal urothelium and urothelial papilloma, reaching its maximum in HGPUC, similar to nuclear perimeter, which is also characterised with the similar distribution pattern.

The analysis of nuclear circularity showed that the maximum circularity is detected in normal urothelium and urothelial papillomas. Whilst in PUNLMP the nuclear circularity is slightly decreased. In non-invasive LGPUC and non-invasive HGPUC the level of nuclear circularity is significantly decreased. In addition, mentioned nuclear features were characterised with significant heterogeneous distribution in non-invasive LGPUC and HGPUC.

With regard to mitotic count, there were no mitosis detected in normal urothelium and urothelial papilloma, neither by evaluation of H&E stained tissues, nor by the evaluation of PHH3 immunohistochemistry. Mitotic count was generally lower in all PUNLMP cases, whilst it was significantly increased in non-invasive LGPUC and non-invasive HGPUC. Mitotic count was also characterised with significant heterogeneity in non-invasive LGPUC and HGPUC.

Table 1. Distribution of nuclear characteristics and mitotic count in groups

	Nuclear area	Nuclear perimeter	Nuclear circularity	Mitotic count/10HPF	PHH3
Normal urothelium	56 ± 20	20 ± 6	0.9 ± 0.1	0	0
Urothelial papilloma	102 ± 45	42 ± 12	0.9 ± 0.1	0	0
PUNLMP	155 ± 63	51 ± 21	0.8 ± 0.2	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.3
Non-invasive LGPUC	241 ± 96	62 ± 33	0.7 ± 0.3	3.5 ± 0.2	4.1 ± 1.1
Non-invasive HGPUC	269 ± 102	64 ± 35	0.6 ± 0.4	12 ± 1.5	11.6 ± 2

Table 2. Distribution of Ki67, CK5, CK7 and CK20 in study groups

	Ki67	CK5	CK7	CK20
Normal urothelium	0	17 ± 2.9	95 ± 4.2	15 ± 4.8
Urothelial papilloma	0.7 ± 0.2	23 ± 3.1	74 ± 6.8	21 ± 6.2
PUNLMP	2.9 ± 0.8	27 ± 3.3	63 ± 5.7	24 ± 7.7
Non-invasive LGPUC	5.5 ± 1.3	52 ± 5.6	47 ± 3.6	48 ± 9.3
Non-invasive HGPUC	15.2 ± 3.2	59 ± 7.8	36 ± 2.2	54 ± 10.2

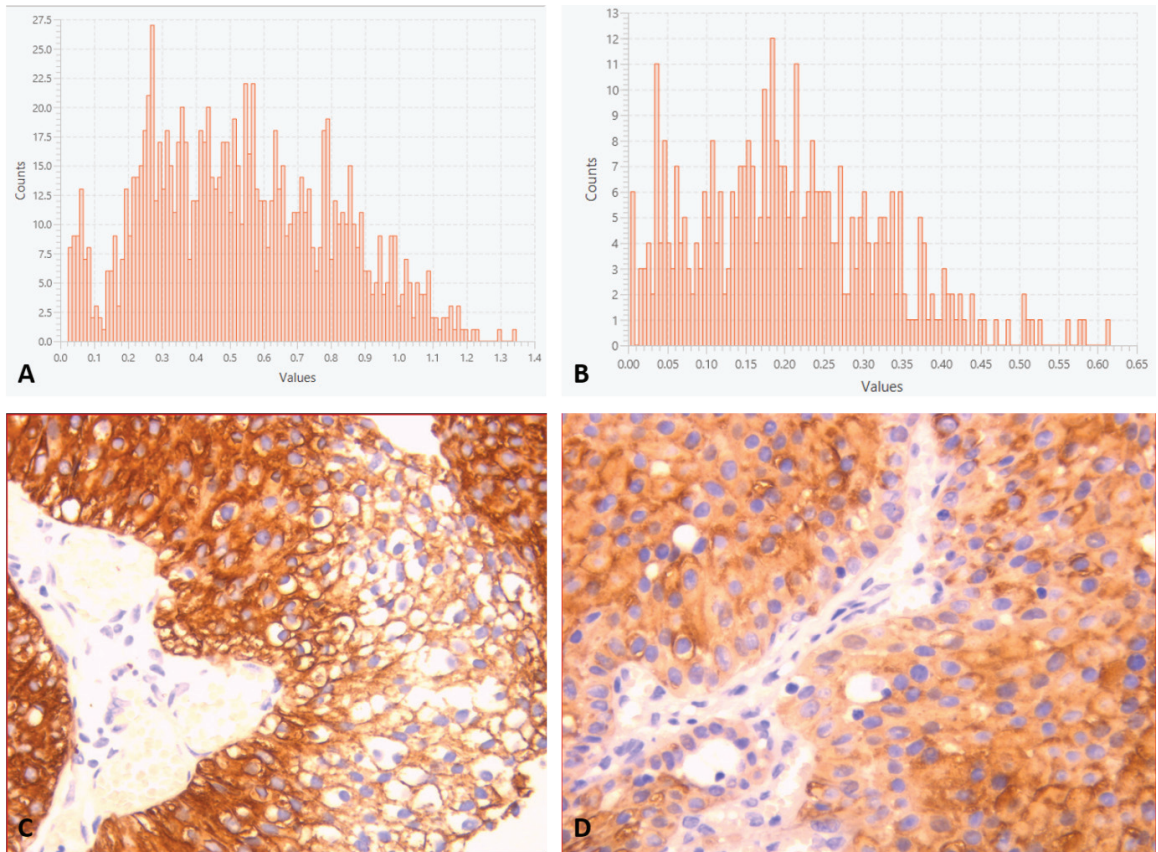
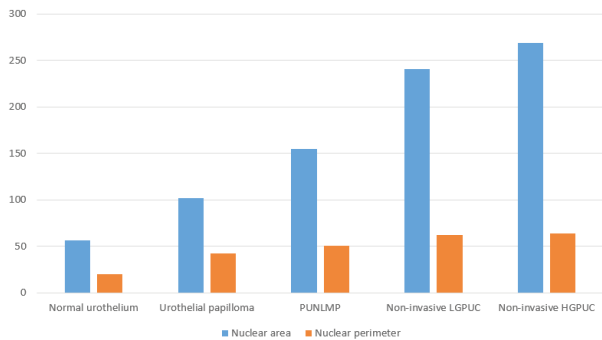
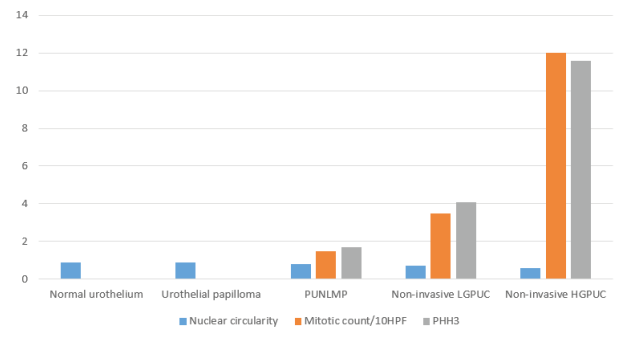


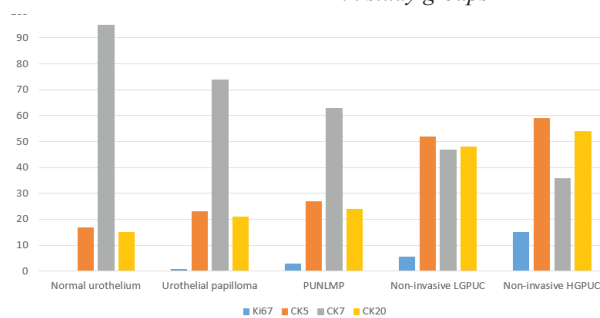
Fig. 3. A. urothelial neoplasm with low malignant potential (PUNLMP) showing moderate heterogeneity in CK5 staining, B. non-invasive low grade papillary urothelial carcinoma (LGPUC) showing high grade heterogeneity of CK5 staining C - CK5 expression in urothelial neoplasm with low malignant potential (PUNLMP) IHC, x40 D - CK5 expression in non-invasive low grade urothelial carcinoma (LGPUC) IHC, x40



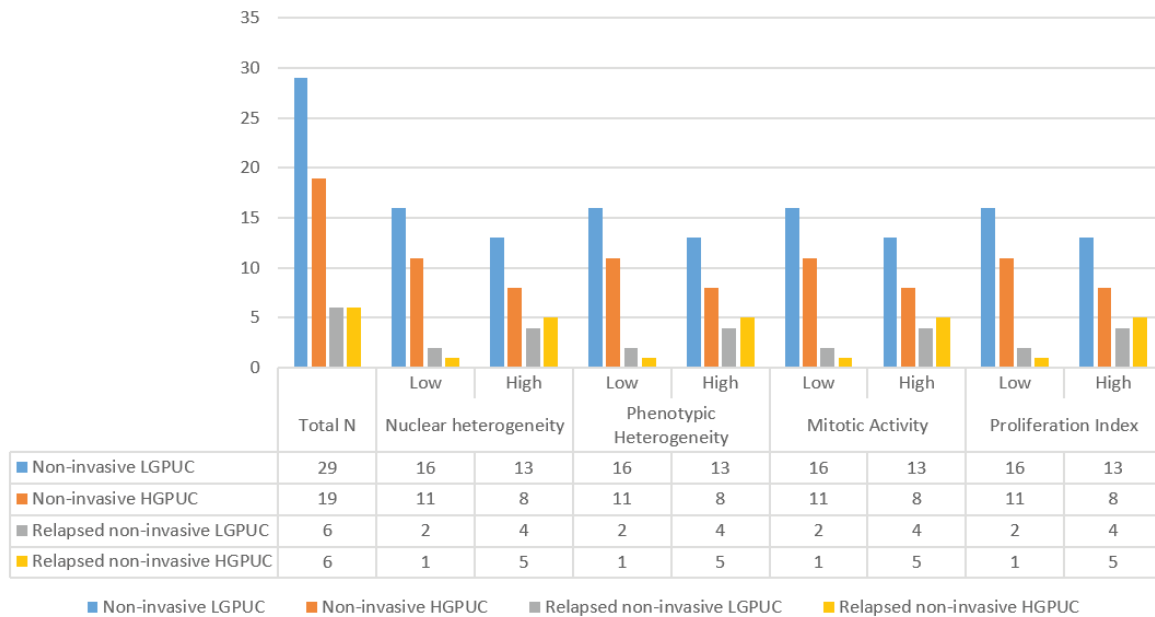
Graph 1. Distribution of nuclear area and nuclear perimeter in study groups



Graph 2. Distribution of nuclear circularity and mitotic count in study groups



Graph 3. The distribution of Ki67, CK5, CK7 and CK20 in study groups



Graph 4. Distribution of non-invasive LGPUC, HGPUC and relapsed cases in low and high risk groups

Ki67 proliferation marker was not detected in normal urothelium and urothelial papilloma. In PUNLMP the proliferation activity was generally lower. The Ki67 proliferation index was also significantly increased in non-invasive LGPUC and HGPUC, showing the maximal labelling index in HGPUC. In addition, KI67 labelling index was characterised with maximal heterogeneity in non-invasive LGPUC and HGPUC groups.

The analysis of the distribution of cytokeratin markers in groups showed quite heterogenous results. In particular, CK5 expression was significantly increased from normal urothelium and urothelial papilloma, through PUNLMP and non-invasive LGPUC, reaching its maximum in non-invasive HGPUC. The expression of CK7 on the opposite was significantly decreased from normal urothelium to non-invasive HGPUC, whilst CK20 was significantly increased. In addition, the mentioned cytokeratins were characterised with the homogenous distribution pattern in normal urothelium, urothelial papilloma and PUNLMP, whilst they were characterised with highly heterogeneous distribution patterns in non-invasive LGPUC and HGPUC.

Providing the heterogeneity of the studied features in non-invasive LGPUC and HGPUCs, we have further performed the detailed analysis of the nuclear features and markers in this groups. In addition, we have investigated the mentioned characteristics in relapsed cases of non-invasive LGPUC and HGPUC. Analysis results showed that, the mentioned groups were divided into two major groups, particularly phenotype I was characterised with high heterogeneity based on nuclear features and cytokeratin expression, higher mitotic count and higher Ki67 labelling index, whilst phenotype II was characterised with relatively low heterogeneity, lower mitotic count and lower Ki67 labelling index.

In non-invasive LGPUC phenotype I was detected in 13/29 (44.8%) cases and in non-invasive HGPUC the phenotype I was detected in 11/19 (57.9%) cases. In relapsed cases, the phenotype I was detected in 4/6 (66.7%) cases in non-invasive LGPUC and 5/6 (83.3%) cases in non-invasive HGPUC. Based on this results, we may speculate that phenotype I tumors are characterised with the high risk of the development of subsequent relapse, compared to phenotypic II tumors.

One previous study also examined the morphometric characteristics of different urothelial lesions and similar to our study, they have also found that nuclear area is significantly increased in cancerous compared to non-cancerous tissues [10]. However, to the best of our knowledge we are first who also investigated nuclear perimeter and nuclear circularity features by morphometry in bladder lesions. We have found that in addition to nuclear area, the other morphometric characteristics, such as nuclear perimeter and nuclear circularity can be used for the distinguishing urothelial papilloma and PUNLMP, from the non-invasive LGPUC and HGPUC. In addition, providing the high heterogeneity of nuclear features in non-invasive LGPUC and HGPUCs, they can also be used to distinguish the groups, which are characterised with high risk of relapse.

Ko et al., also investigated the significance of Ki67 labelling index in non-muscle invasive bladder cancers. According to the results of the study of Ko et al., it has been shown that high level of Ki67 labelling index is associated with the increased risk of relapse [14]. In our study we have also found that phenotype I tumors which are characterised with high level expression on Ki67 are resembling to the relapsed cases, in which majority of them are also characterised with the higher expression of Ki67.

Conclusions. Nuclear features, as well as the number of mitosis, Ki67 labelling index and intratumoral heterogeneity significantly correlate with the presence of higher grade non-invasive urothelial lesions. In addition, it is possible to distinguish two major groups of non-invasive LGPUC and HGPUC, based on nuclear and phenotypic heterogeneity and mitotic count and Ki67 labelling index. I group which is characterised with higher intratumoral heterogeneity, higher mitotic count and higher Ki67 labelling index, represents the high risk group of non-invasive LGPUC and HGPUC recurrence.

REFERENCES

1. Siegel R. L., Miller K. D. // Cancer Statistics , 2020," vol. 70, no. 1, pp. 7–30, 2020.
2. Cassell A. et al., Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Review of the Current Trend in Africa. // World J. Oncol., vol. 10,

no. 3, pp. 123–131, Jun. 2019.

3. Bjurlin M. A. Management of Recurrent Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. // *Rev. Urol.*, vol. 20, no. 1, pp. 38–40, 2018.

4. Matulewicz R. S., Steinberg G. D. Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Overview and Contemporary Treatment Landscape of Neoadjuvant Chemoablative Therapies. // *Rev. Urol.*, vol. 22, no. 2, pp. 43–51, 2020.

5. Welch D. R. Tumor Heterogeneity--A 'Contemporary Concept' Founded on Historical Insights and Predictions. // *Cancer Res.*, vol. 76, no. 1, pp. 4–6, Jan. 2016.

6. C. Chen et al. Bladder Tumor Heterogeneity: The Impact on Clinical Treatment // *Urol. Int.*, vol. 95, no. 1, pp. 1–8, 2015.

7. Montironi R., Lopez-Beltran A., Mazzucchelli R., Bostwick D. G. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: recent advances and controversies // *J. Clin. Pathol.*, vol. 56, no. 2, pp. 91 LP–95, Feb. 2003.

8. Jones T. D., Cheng L. Reappraisal of the papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) // *Histopathology*, vol. 77, no. 4, pp. 525–535, Oct. 2020.

9. Roupriet M, Malmstrom PU, Black P. Recurrent Ta Low-grade Non-muscle-invasive Bladder Cancer: What Are the Options? // *Eur Urol Oncol.* 2019 Nov;2(6):723-729. doi: 10.1016/j.euo.2019.06.003. Epub 2019 Jun 22.

10. Sangwan M, Singh S, Kumar S, Chhabra S, Sen R, Rana P, Malik S, Singh S, Lamba R. Role of morphometry and proliferative parameters in grading of urothelial neoplasms. // *Cent European J Urol.* 2015;68(1):37-44. doi: 10.5173/cej.2015.01.447. Epub 2015 Mar 13.

11. Akkalp A. K., Onur Ö., Tetikkurt Ü. S., Tolga D., Özsoy S., Müslümanoğlu A. Y. Prognostic Significance of Mitotic Activity in Noninvasive, Low-Grade, Papillary Urothelial Carcinoma. // *Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol.*, vol. 38, no. 1, pp. 23–30, Feb. 2016.

12. Jung M., Kim B., Moon K. C. Immunohistochemistry of cytokeratin (CK) 5/6, CD44 and CK20 as prognostic biomarkers of non-muscle-invasive papillary upper tract urothelial carcinoma. // *Histopathology*, vol. 74, no. 3, pp. 483–493, Feb. 2019.

13. Jiang J. et al. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 in primary urinary bladder carcinoma and matched lymph node metastasis. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 125, no. 7, pp. 921–923, Jul. 2001.

14. Ko K., Jeong C. W., Kwak C., Kim H. H., Ku J. H. Significance of Ki-67 in non-muscle invasive bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. // *Oncotarget* 2017; vol. 8, no. 59, pp. 100614–100630.

SUMMARY

MOLECULAR CHARACTERISTICS OF THE HETEROGENEITY OF NON-INVASIVE PAPILLARY UROTHELIAL CARCINOMAS AND THE MARKERS OF THEIR RECURRENCE

Kajaia D., Kochiashvili D., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Urothelial carcinoma represents the most common type of bladder cancer (>90%) and is the most frequent malignancy of the urinary tract. Most of the urothelial carcinomas are non-invasive at the time of diagnosis, however they are characterised

with the risk of recurrence after surgical treatment. The aim of our study was to investigate the characteristics of tumor heterogeneity and markers of its progression in urothelial papillary carcinomas. Study included following groups: normal urothelial epithelium, urothelial papilloma, urothelial neoplasms with low malignant potential (PUNLM), non-invasive low grade papillary urothelial carcinomas (LGPUC) and non-invasive high grade papillary urothelial carcinomas (HGPUC). In addition, study included relapsed cases of non-invasive LGPUC and HGPUC. Nuclear features and mitotic counts was assessed using digital pathology software QuPath in standard H&E stained specimens. In addition, the presence of mitosis was detected as PHH3 labelled cells by immunohistochemistry. Proliferation was measured as Ki67 labelling index by immunohistochemistry. Tumor heterogeneity was investigated by the differential expression pattern of CK5, CK7 and CK20 by immunohistochemistry. Study results showed, that Nuclear features, as well as the number of mitosis, proliferation index and intratumoral heterogeneity significantly correlate with the presence of higher grade non-invasive urothelial lesions. In addition, it is possible to distinguish two major groups of non-invasive LGPUC and HGPUC, based on nuclear and phenotypic heterogeneity and mitotic and proliferative activity, I group which is characterised with higher intratumoral heterogeneity, higher mitotic count and higher proliferative activity, represents the high risk group of non-invasive LGPUC and HGPUC recurrence.

Keywords: Urothelial carcinoma, bladder cancer, normal urothelial epithelium, urothelial papilloma, urothelial neoplasms with low malignant potential (PUNLM), non-invasive low grade papillary urothelial carcinomas (LGPUC), non-invasive high grade papillary urothelial carcinomas (HGPUC).

РЕЗЮМЕ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕТЕРОГЕННОСТИ И МАРКЕРЫ РЕЦИДИВА НЕИНВАЗИВНЫХ ПАПИЛЛЯРНЫХ КАРЦИНОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Каджая Д.Р., Кочиашвили Д.К., Музашвили Т.З., Гачечиладзе М.Д., Буркадзе Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Уротелиальная карцинома составляет >90% опухолей мочевого пузыря, также являясь самой распространенной патологией мочевыводящих путей. Большинство папиллярных карцином мочевого пузыря в момент обнаружения неинвазивны, однако характеризуются определенным риском развития рецидива.

Целью исследования явилось определение маркеров опухолевой гетерогенности и прогрессии в уротелиальных папиллярных карциномах.

Исследование состояло из следующих групп: нормальный уротелий, уротелиальная папиллома, уротелиальные неоплазии с низким потенциалом злокачественности (PUNLM), неинвазивная уротелиальная папиллярная карцинома низкой степени злокачественности (LGPUC) и неинвазивная уротелиальная папиллярная карцинома высокой степени злокачественности (HGPUC). Исследование также включало случаи рецидивов LGPUC и HGPUC. Ядерные показатели и митотическая активность изучены в препаратах, окрашенных стандартным гематоксилином и эозином

с использованием программы цифровой патологии QuPath. Для оценки митотической активности использовано антитело PNH3. Пролиферативная активность оценена Ki67 индексом, иммуногистохимическим методом. Опухолевая гетерогенность изучена маркерами CK5, CK7 и CK20 иммуногистохимическим методом.

Результаты исследования показали, что ядерные показатели, также как количество митозов, пролиферативный индекс и опухолевая гетерогенность достоверно ассоциируются с наличием высокой степени поражения. Возможно выделение двух групп с различным фенотипом в LGPUC и HGPUC, из которых первый фенотип характеризуется высокой интраопухолевой гетерогенностью, высокой митотической и пролиферативной активностью и представляет группу высокого риска развития рецидива LGPUC и HGPUC.

რეზიუმე

შარდის ბუშტის არაინვაზიური პაპილური კარცინომების ჰეტეროგენულობის მოლეკულური მახასიათებლები და რეციდივის მარკერები

დ.ქაჯაია, დ.ქონიაშვილი, თ. მუზაშვილი, მ. გაჩეჩილაძე, გ. ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

უროთელური კარცინომა წარმოადგენს შარდის ბუშტის სიმსივნეების 90%-ზე მეტს. იგი ასევე არის საშარდე გზის ყველაზე გავრცელებული სიმსივნური პათოლოგია. შარდის ბუშტის პაპილური კარცინომების დიდი ნაწილი დადიაგნოზების დროს არა-

ინვაზიურია, თუმცა ისინი ხასიათდებიან რეციდივის განვითარების გარკვეული რისკით.

კვლევის მიზანს შეადგენდა სიმსივნის ჰეტეროგენულობის და პროგრესის მოლეკულური მარკერების შესწავლა უროთელურ პაპილურ კარცინომებში. კვლევა მოიცავდა შემდეგ საკვლევ ჯგუფებს: ნორმალურ უროთელიუმს, უროთელიურ პაპილომას, უროთელურ ნეოპლაზიებს დაბალი ავთვისებიანობის პოტენციალით (PUNLMP), არაინვაზიურ დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის უროთელურ პაპილურ კარცინომას (LGPUC) და არაინვაზიურ მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის პაპილურ უროთელურ კარცინომას (HGPUC). კვლევა მოიცავდა LGPUC და HGPUC-ის რეციდივულ შემთხვევებს. ბირთვული მახასიათებლები და მიტოზური აქტივობა შეფასებული იყო სტანდარტულ ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებულ ანათომიურ, ციფრული პათოლოგიის პროგრამის QuPath-ის გამოყენებით; გარდა ამისა, მიტოზური აქტივობა შეფასებული იქნა PNH3-ით. პროლიფერაციული აქტივობა შეფასებული იყო Ki67 მონიშვნის ინდექსით, იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით. სიმსივნის ჰეტეროგენულობა შეფასდა CK5, CK7 და CK20-ის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევით.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ბირთვული მახასიათებლები, ისევე როგორც მიტოზების რაოდენობა, პროლიფერაციული ინდექსი და სიმსივნის ჰეტეროგენულობა სარწმუნოდ ასოცირდება მაღალი ხარისხის დაზიანებების არსებობასთან. შესაძლებელია ორი ფენოტიპურად განსხვავებული ჯგუფის გარჩევა LGPUC და HGPUC-ში, რომელთაგან პირველი ფენოტიპი, რომელიც ხასიათდება მაღალი ინტრასიმსივნური ჰეტეროგენულობით, მაღალი მიტოზური და პროლიფერაციული აქტივობით, წარმოადგენს LGPUC და HGPUC რეციდივის განვითარების მაღალ რისკ-ჯგუფს.

* * *