

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 11 (320) Ноябрь 2021

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (320) 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 Гогешашвили, 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. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის 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:

Солдатов Д.В., Староверов И.Н., Сорогин А.Б., Рязанцева Е.В., Лончакова О.М. ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ДИСТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	7
Чернооков А.И., Рамишвили В.Ш., Кандыба С.И., Долгов С.И., Атаян А.А., Хачатрян Э.О. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ASVAL.....	13
Коломаченко В.И. ЭФФЕКТИВНОСТЬ PERICAPSULAR NERVE GROUP БЛОКА ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА.....	18
Хоробрых Т.В., Воеводина А.А., Короткий В.И., Гогохия Т.Р., Паталова А.Р., Клаушук А.Е. АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ.....	22
Vorontsova L., Kozachuk A., Kovalenko V. FEATURES OF EJACULATE MICROBIocenosis IN MEN WITH IMPAIRED FERTILITY, DEPENDING ON THE TYPE OF CONSUMED ALCOHOLIC BEVERAGES	27
Bondar O., Rybin A., Patskov A., Varabina A. THE QUALITY OF LIFE OF OVARIAN CANCER PATIENTS AS AN INDICATION OF THE EFFECTIVENESS OF PLATINUM-BASED ADJUVANT CHEMOTHERAPY.....	32
Chetverikov S., Maksymovskiy V., Atanasov D., Chetverikov M., Chetverikova-Ovchynnyk V. MULTIPLE INTERVAL DEBULKING SURGERY IN RECURRENT UTERINE SARCOMA (CASE REPORT).....	37
Dvalishvili A., Khinikadze M., Gegia G., Orlov M. COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROSURGICAL ASPECTS OF NEONATAL INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE TREATMENT.....	41
Данилов А.А., Шульга А.В., Горелик В.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РИГИДНЫМ ПЛОСКОСТОПИЕМ И ДИСФУНКЦИЕЙ СУХОЖИЛИЯ ЗАДНЕЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ МЫШЦЫ	46
Вакушина Е.А., Хаджаева П.Г., Григоренко М.П., Григоренко П.А., Картон Е.А., Зарецкая Э.Г. АНАЛИЗ СОРАЗМЕРНОСТИ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН ЛИЦА И ОДОНТОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЧЕЛЮСТЕЙ В ПЕРИОД СМЕННОЙ ОККЛЮЗИИ ЗУБНЫХ РЯДОВ.....	52
Matsyura O., Besh L., Zubchenko S., Zarembo N., Slaba O. ANALYSIS OF CAUSATIVE FACTORS OF RECURRENT BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME IN YOUNG CHILDREN	59
Клименко Т.М., Сороколат Ю.В., Сердцева Е.А. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ	64
Sakhelashvili M., Kostyk O., Sakhelashvili-Bil O., Piskur Z. FEATURES OF THE RESISTANT FORMS OF A SPECIFIC PROCESS AMONG CHILDREN AND TEENAGERS FROM THE MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOUS INFECTION FOCI: CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSTICS	70
Yakimenko O., Chernyshova K., Bondar V., Klochko V., Kolomiets S., Tbilili V. ALDOSTERONE SYNTHASE GENE C-344T POLYMORPHISM AS A RISK FACTOR OF EARLY LEFT VENTRICULAR REMODELING IN YOUNG HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY.....	77
Maslovskiy V., Mezhiievska I. FEATURES OF THE CORONARY ARTERIES ANATOMICAL LESIONS IN NSTEMI PATIENTS DEPENDING ON THE ASSOCIATION WITH THE INITIAL CLINICAL CHARACTERISTICS.....	85

Manasova G., Golubenko M., Didenkul N., Radchenko Ya., Gladchuk I. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 COURSE IN PREGNANT WOMEN	90
Prokopiv M., Fartushna O. MODERN CLASSIFICATION OF POSTERIOR CIRCULATION STROKE: CLINICAL DECISION MAKING AND DIAGNOSIS (REVIEW).....	96
Tarianyk K., Shkodina A., Lytvynenko N. CIRCADIAN RHYTHM DISORDERS AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN DIFFERENT MOTOR SUBTYPES OF PARKINSON'S DISEASE.....	100
Gigiadze E., Jaoshvili T., Sainishvili N. COMPARISON OF THE ASPECT SCORING SYSTEM ON NONCONTRAST CT AND ON BRAIN CT ANGIOGRAPHY IN ISCHEMIC STROKE.....	106
Petkovska L., Babulovska A., Simonovska N., Kostadinovski K., Brezovska J., Zafirova B. FATAL ACUTE ALUMINIUM PHOSPHIDE POISONING - CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW WITH REFERENCE TO CURRENT TREATMENT PROTOCOLS AND OUTCOME	111
Самсония М.Д., Канделаки М.А., Гибрадзе О.Т., Цанава Т.У., Гварамия Л.Г. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА OPDIVO (НИВОЛУМАБ) У ИНОПЕРАБЕЛЬНОЙ ПАЦИЕНТКИ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ НОДУЛЯРНОЙ МЕЛАНОМЫ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ BRAF-МУТАЦИЕЙ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИХ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ).....	116
Зорин Н.А., Казанцева В.А. ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА	120
Удовиченко М.М., Рудык Ю.С. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР).....	126
Pachuashvili T., Maskhulia L., Chutkerashvili T., Akhalkatsi V., Didebeli N. PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC VENTRICULAR PREEXCITATION AMONG GEORGIAN ATHLETES	134
Zurabashvili M., Kvanchakhadze R. EVALUATION OF THYROID DISEASE DETECTION AMONG FEMALE POPULATION WITH BREAST PATHOLOGIES IN KVEMO KARTLI REGION (GEORGIA).....	138
Сергеев А.А., Жоржоллиани Ш.Т., Цыганков Ю.М., Агафонов А.В., Городков А.Ю., Бокерия Л.А. СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА МАТЕРИАЛОВ НА ТРОМБОГЕННОСТЬ ПО КОЛИЧЕСТВУ АДГЕЗИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ КОНТАКТЕ С НАТИВНОЙ КРОВЬЮ	143
Tsagareli M., Kvachadze I., Simone D. ANTINOCICEPTIVE TOLERANCE TO CANNABINOIDS IN ADULT MALE MICE: A PILOT STUDY	148
Chkadua G., Tsakadze L., Shioshvili L., Nozadze E. Na, K-ATPase AND Cl-ATPase REGULATION BY DOPAMINE	153
Mikhailusov R., Negoduyko V., Pavlov S., Oklei D., Svyrydenko L. DYNAMICS OF ULTRASTRUCTURAL REARRANGEMENTS OF SKELETAL MUSCLE FIBROBLASTS AFTER SIMULATED GUNSHOT SHRAPNEL WOUNDS	157
Bezarashvili S. COMPARATIVE HYGIENIC CHARACTERIZATION OF AIR POLLUTION AND ITS IMPACT ON THE TBILISI POPULATION'S HEALTH	162
Nikolaishvili N., Chichua G., Muzashvili T., Burkadze G. MOLECULAR MARKERS OF THE PROGRESSION OF CONJUNCTIVAL NEOPLASTIC EPITHELIAL LESIONS	167
Вачнадзе В.Ю., Вачнадзе Н.С., Бакуридзе А.Дж., Джохадзе М.С., Мшвилдадзе В.Д. ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ VINCA ROSEA L., ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ	172
Gogokhia N., Pochkhidze N., Japaridze N., Bikashvili T., Zhvania M. THE EFFECT OF HIGH INTENSITY WHITE NOISE ON THE ULTRASTRUCTURE OF AXO-DENDRITIC SYNAPSES IN COLLICULUS INFERIOR OF ADULT MALE CATS. QUANTITATIVE ELECTRON MICROSCOPIC STUDY.....	178

НАУКА

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ
НА ДИСТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

¹Солдатов Д.В., ²Староверов И.Н., ¹Сорогин А.Б., ¹Рязанцева Е.В., ²Лончакова О.М.

¹Ярославская областная клиническая больница; ²Ярославский государственный медицинский университет, Россия

В настоящее время отмечается неуклонный рост количества пациентов, у которых одновременно диагностируются несколько заболеваний дистального отдела прямой кишки. Совершенствование хирургической техники оперативного вмешательства и анестезиологического пособия позволяют безопасно выполнять сочетанные операции [1,2,3,7,10]. Однако, данные, касающиеся выраженности воспалительного ответа пациента после проведения такого рода вмешательств по сей день фрагментарны.

На сегодняшний день для диагностики острой фазы системного воспалительного ответа используются общепринятые неспецифические маркеры (СОЭ, количество лейкоцитов, изменение лейкоцитарной формулы) [5,8]. Однако, эти показатели в полной мере не могут отражать специфичность воспалительного ответа в послеоперационном периоде при патологии дистального отдела прямой кишки [8]. В повседневной практике при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), дивертикулярной болезни толстой кишки в качестве альтернативных маркеров системной воспалительной реакции авторами [13,19] предлагается использование таких показателей, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), лактоферрин и С-реактивный белок (СРБ). Интерлейкин-6 относится к числу наиболее хорошо изученных провоспалительных цитокинов, синтезируемых активированными макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками при травмах, гипоксии и воздействии бактериальных эндотоксинов и является медиатором наиболее специфического и чувствительного индикатора острой фазы воспалительного процесса – СРБ [13,15]. Во многих работах доказана прямая связь между изменением уровня СРБ, тяжестью и динамикой клинических проявлений воспаления [4,9,11,12]. Лактоферрин является полифункциональным белком острой фазы, выполняющим антибактериальную, противовирусную, противогрибковую и антипаразитарную активность, противоаллергическое и иммуномодулирующее действие через регуляцию синтеза цитокинов [17,18,21,22].

Несмотря на более высокий уровень специфичности рассматриваемых показателей в сравнении с клеточным звеном иммунной системы в литературе отсутствует информация о

комплексном использовании интерлейкина-6, СРБ и лактоферрина при оценке системной воспалительной реакции у пациентов с патологией дистального отдела прямой кишки. В связи с этим, анализ системной воспалительной реакции организма в ответ на увеличение объема хирургического вмешательства при сочетанных операциях на дистальном отделе прямой кишки является наиболее актуальным.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа концентрации маркеров воспаления - интерлейкина-6, С-реактивного белка и лактоферрина в сыворотке крови пациентов с доброкачественными заболеваниями прямой кишки в зависимости от объема хирургического вмешательства и оценка их изменений в различные сроки после операции.

Материал и методы. Исследование проводили на базе клиники ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» с 2010 по 2015 гг. За данный период обследовано 92 пациента, оперированных по поводу патологии дистального отдела прямой кишки: хронический геморрой, свищ прямой кишки и хроническая анальная трещина. До начала исследования все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в нем. Больные были разделены на две группы в зависимости от объема вмешательства. Группу сравнения составили 54 пациента, оперированные по поводу одного из трёх заболеваний: хронический геморрой – 19 (35,2%) больных, свищ прямой кишки - 27 (50%), хроническая анальная трещина - 8 (14,8%) пациентов. Мужчин было 29 (53,7%), женщин 25 (46,3%). В основную группу вошли 38 пациентов, оперированных одновременно по поводу двух и более заболеваний (сочетанная патология). При этом, основным диагнозом выступали те же заболевания: хронический геморрой, свищ прямой кишки или хроническая анальная трещина. Сочетание хронического геморроя, как основного заболевания, с анальным сосочком выявлено у 7 (18,4%) пациентов. Сочетание свища прямой кишки с хроническим геморроем установлено у 18 (47,4%) больных, с периаанальной бахромкой - у 1 (2,6%). Сочетание хронической анальной трещины с хроническим геморроем определено в 12 (31,6%) случаях. Мужчин было 13 (34,2%), женщин - 25 (65,8%) (таблица 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по группам и полу

Гендерная структура	Группа сравнения (n=54)		Основная группа (n=38)	
	количество пациентов	%	количество пациентов	%
Мужчины	29	53,7	13	34,2
Женщины	25	46,3	25	65,8
Всего	54	100	38	100

Средний возраст пациентов основной группы составил 47,7±2,9 лет, группы сравнения - 46,2±1,6 лет. Возрастных различий в группах не отмечено (p>0,05).

Для оценки степени выраженности воспалительного ответа на операционную травму в обеих группах больных до операции, на 3 и 7 сутки после операции в сыворотке крови определяли концентрацию интерлейкина-6, СРБ и лактоферрина. Концентрацию маркеров воспаления измеряли в сыворотке (плазме) крови, забранной в период с 9 до 11 часов. Определение проводили твердофазным методом иммуноферментного анализа, используя набор реагентов ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Новосибирск) по инструкции производителя. Оптическую плотность растворов измеряли фотометрически при длине волны 450 нм.

Полученные цифровые данные подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc). Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Данные в таблицах представлены в виде M±m, где M – средняя, m – ошибка средней. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% (p<0,05).

Результаты и обсуждение. Результаты исследований показали, что концентрация интерлейкина-6 до операции у больных группы сравнения составила: с хроническим геморроем - 1,31±0,41 пг/мл, со свищем прямой кишки - 6,76±1,65 пг/мл, с анальной трещиной - 10,18±4,56 пг/мл, что соответствует утверждённым в клинике лабораторным нормам (таблица 2). В основной группе с сочетанной пато-

логией, где основное заболевание было аналогичным с первой группой - 9,03±3,37 пг/мл, 3,25±1,3 пг/мл и 11,42±3,08 пг/мл, соответственно, что соответствует утверждённым в клинике лабораторным нормам.

В группе сравнения у больных с хроническим геморроем к третьим суткам после хирургического вмешательства наблюдалось достоверное увеличение концентрации ИЛ-6 до 14,06±4,54 пг/мл в сравнении с дооперационными показателями и снижение концентрации маркера до 5,94±3,02 пг/мл к седьмым суткам после хирургического вмешательства. У больных со свищем прямой кишки на 3 сутки после хирургического вмешательства также отмечено достоверное повышение ИЛ-6 до 10,22±1,69 пг/мл и достоверное снижение его до 6,11±1,04 пг/мл на 7 сутки в сравнении с третьими сутками. У пациентов с анальной трещиной выявлен рост концентрации ИЛ-6 до 15,33±5,9 пг/мл к третьим суткам и снижение ее до 13,32±4,16 пг/мл к 7 суткам после операции, при этом достоверных изменений концентрации рассматриваемого маркера с данным диагнозом не выявлено. В основной группе, где основным заболеванием являлся хронический геморрой, отмечено недостоверное повышение ИЛ-6 до 14,68±6,81 пг/мл на третьи и снижение его концентрации до 9,9±4,5 пг/мл на седьмые сутки после операции. У больных со свищем прямой кишки выявлено достоверное повышение концентрации ИЛ-6 до 12,28±2,78 пг/мл на 3 сутки с последующим ее достоверным уменьшением на 7 сутки до 5,39±1,47 пг/мл. У больных с основным заболеванием анальная трещина на 3 сутки отмечен рост ИЛ-6 до 24,78±7,2 пг/мл и снижение маркера до 13,3±3,69 пг/мл на 7 сутки после операции.

Таблица 2. Показатели концентрации интерлейкина-6

Название основного заболевания	Значение показателя до операции, пг/мл	Значение показателя на 3 сутки после операции, пг/мл	Значение показателя на 7 сутки после операции, пг/мл	Достоверность p<0,05
Группа сравнения				
Хронический геморрой	1,31±0,41	14,06±4,54	5,94±3,02	P ¹ <0,05 P ² >0,05 P ³ >0,05
Свищ прямой кишки	6,76±1,65	10,22±1,69	6,11±1,04	P ¹ <0,05 P ² <0,05 P ³ >0,05
Анальная трещина	10,18±4,56	15,33±5,90	13,32±4,16	P ¹ >0,05 P ² >0,05 P ³ >0,05
Основная группа				
Хронический геморрой	9,03±3,37	14,68±6,81	9,90±4,50	P ¹ >0,05 P ² >0,05 P ³ >0,05
Свищ прямой кишки	3,25±1,30	12,28±2,78	5,39±1,47	P ¹ <0,05 P ² <0,05 P ³ >0,05
Анальная трещина	11,42±3,08	24,78±7,20	13,30±3,69	P ¹ >0,05 P ² >0,05 P ³ >0,05

P¹ – сравнение показателя до операции с показателем на 3 сутки внутри группы,
 P² – сравнение показателя на 3 сутки с показателем на 7 сутки внутри группы,
 P³ – сравнение показателя до операции с показателем на 7 сутки внутри группы

Таблица 3. Показатели концентрации С-реактивного белка

Название основного заболевания	Значение показателя до операции, мг/л	Значение показателя на 3 сутки после операции, мг/л	Значение показателя на 7 сутки после операции, мг/л	Достоверность P<0,05
Группа сравнения				
Хронический геморрой	0,80±0,21	2,86±0,53	1,81±0,33	P ¹ <0,05 P ² >0,05 P ³ <0,05
Свищ прямой кишки	1,84±0,36	2,58±0,31	2,47±0,44	P ¹ <0,05 P ² >0,05 P ³ >0,05 P ⁴ <0,05
Анальная трещина	1,90±0,24	3,97±0,87	3,87±1,67	P ¹ >0,05 P ² >0,05 P ³ >0,05
Основная группа				
Хронический геморрой	0,78±0,13	4,88±2,57	1,73±0,77	P ¹ >0,05 P ² >0,05 P ³ >0,05
Свищ прямой кишки	0,86±0,21	1,79±0,25	2,00±0,65	P ¹ <0,05 P ² >0,05 P ³ >0,05 P ⁴ <0,05
Анальная трещина	1,35±0,54	3,61±1,38	4,39±0,96	P ¹ >0,05 P ² >0,05 P ³ >0,05

P¹ – сравнение показателя до операции с показателем на 3 сутки внутри группы,

P² – сравнение показателя на 3 сутки с показателем на 7 сутки внутри группы,

P³ – сравнение показателя до операции с показателем на 7 сутки внутри группы,

P⁴ – сравнение показателя до операции у пациентов с диагнозом свищ прямой кишки между группами

При сравнении двух групп до операции и в послеоперационном периоде достоверных различий не выявлено. Несмотря на высокий уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови пациентов основной группы с диагнозом хронический геморрой до операции в сравнении с группой больных, которые были прооперированы по поводу одного заболевания, отмечен одинаковый уровень маркера у обеих групп к 3 суткам после операции. Сравнение двух групп, основной и группы сравнения выявило увеличение концентрации интерлейкина-6 на 3 сутки и снижение ее на 7 сутки вне зависимости от нозологической принадлежности и объема вмешательства.

Результаты исследований показали, что концентрация СРБ до операции у больных первой группы составила: с хроническим геморроем - 0,80±0,21 мг/л, со свищем прямой кишки - 1,84±0,36 мг/л, с анальной трещиной - 1,90±0,24 мг/л, что соответствует утвержденным в клинике лабораторным нормам (таблица 3). В группе с сочетанной патологией, где основное заболевание было аналогичным с первой группой - 0,78±0,13 мг/л, 0,86±0,21 мг/л и 1,35±0,54 мг/л, соответственно, что соответствует утвержденным в клинике лабораторным нормам.

В первой группе у больных с хроническим геморроем к третьим суткам операционная травма сопровождалась достоверным увеличением концентрации СРБ до 2,86±0,53

мг/л и снижением ее до 1,81±0,33 мг/л к седьмым суткам. У больных со свищем прямой кишки на 3 сутки также отмечено достоверное повышение СРБ до 2,58±0,31 мг/л и снижение его до 2,47±0,44 мг/л на 7 сутки в сравнении с третьими сутками. У пациентов с анальной трещиной выявлен рост концентрации до 3,97±0,87 мг/л к третьим суткам и незначительное снижение ее до 3,87±1,67 мг/л к 7 суткам после операции. Во второй группе с сочетанной патологией, где основным заболеванием являлся хронический геморрой, отмечено повышение СРБ до 4,88±2,57 мг/л на третьи и снижение концентрации до 1,73±0,77 мг/л на седьмые сутки после операции. У больных со свищем прямой кишки выявлено достоверное повышение концентрации СРБ до 1,79±0,25 мг/л на 3 сутки с последующим ее увеличением на 7 сутки до 2,00±0,65 мг/л. У больных с основным заболеванием - анальной трещиной на 3 сутки отмечен рост СРБ до 3,61±1,38 мг/л и динамическое повышение маркера до 4,39±0,96 мг/л на 7 сутки после операции.

При сравнении двух групп, в основной группе отмечены достоверно значимые более низкие значения концентрации СРБ у пациентов с диагнозом свищ прямой кишки до операции. Данная тенденция сохранялась и в послеоперационном периоде, однако различия были недостоверными. Полученные результаты не противоречат данным по концентрации ИЛ-6, так как последний является медиатором СРБ.

Таблица 4. Показатели концентрации лактоферрина

Название основного заболевания	Значение показателя до операции, нг/мл	Значение показателя на 3 сутки после операции, нг/мл	Значение показателя на 7 сутки после операции, нг/мл	Достоверность $P < 0,05$
Группа сравнения				
Хронический геморрой	1060,95±415,82	2060,98±643,73	1086,66±258,23	$P^1 > 0,05$ $P^2 > 0,05$ $P^3 > 0,05$
Свищ прямой кишки	1009,81±120,96	2589,58±404,71	1539,99±177,67	$P^1 < 0,05$ $P^2 > 0,05$ $P^3 < 0,05$
Анальная трещина	1606,15±358,22	1744,20±527,66	1565,58±408,25	$P^1 > 0,05$ $P^2 > 0,05$ $P^3 > 0,05$
Основная группа				
Хронический геморрой	1647,50±508,23	2119,83±1114,40	1389,00±253,89	$P^1 > 0,05$ $P^2 > 0,05$ $P^3 > 0,05$
Свищ прямой кишки	1394,45±244,55	2316,79±342,30	1895,12±382,44	$P^1 < 0,05$ $P^2 > 0,05$ $P^3 > 0,05$
Анальная трещина	1442,38±402,17	3085,48±1092,49	2226,57±935,91	$P^1 > 0,05$ $P^2 > 0,05$ $P^3 > 0,05$

P^1 – сравнение показателя до операции с показателем на 3 сутки внутри группы,
 P^2 – сравнение показателя на 3 сутки с показателем на 7 сутки внутри группы,
 P^3 – сравнение показателя до операции с показателем на 7 сутки внутри группы

При анализе результатов концентрация лактоферрина у пациентов группы сравнения до операции составила: с хроническим геморроем - 1060,95±415,82 нг/мл, со свищем прямой кишки - 1009,81±120,96 нг/мл, с анальной трещиной - 1606,15±358,22 нг/мл, это соответствует утвержденным в клинике лабораторным нормам (таблица 4). В основной группе, где основное заболевание было аналогичным, концентрация лактоферрина составила: 1647,50±508,23 нг/мл, 1394,45±244,55 нг/мл и 1442,38±402,17 нг/мл, соответственно, это соответствует утвержденным в клинике лабораторным нормам.

В первой группе у больных с хроническим геморроем к третьим суткам операционная травма сопровождалась увеличением лактоферрина до 2060,98±643,73 нг/мл и снижением концентрации маркера до 1086,66±258,23 нг/мл к седьмым суткам. У больных со свищем прямой кишки на 3 сутки также отмечено достоверное повышение маркера до 2589,58±404,71 нг/мл и достоверное снижение его до 1539,99±177,67 нг/мл на 7 сутки в сравнении с третьими сутками. У пациентов с анальной трещиной выявлен рост концентрации до 1744,20±527,66 нг/мл к третьим суткам и снижение ее до 1565,58±408,25 нг/мл к 7 суткам после операции. Во второй группе с сочетанной патологией, где основным заболеванием являлся хронический геморрой, отмечено повышение лактоферрина до 2119,83±1114,40 нг/мл на третьи и снижение концентрации до 1389,00±253,89 нг/мл на седьмые сутки после операции. У больных со свищем прямой кишки выявлено достоверное повышение концентрации лактоферрина до 2316,79±342,30 нг/мл на 3 сутки с последующим ее снижением на 7 сутки до 1895,12±382,44 нг/мл. У больных с основным заболеванием - анальная трещина на 3 сутки отмечен рост маркера воспаления до

3085,48±1092,49 нг/мл и уменьшение концентрации до 2226,57±935,91 нг/мл на 7 сутки после операции. При сравнении двух групп, как в основной, так и в группе сравнения отмечено увеличение концентрации лактоферрина на 3 сутки и снижение ее на 7 сутки вне зависимости от нозологической принадлежности и объема вмешательства.

Результаты исследования показали, что показатели концентрации всех исследуемых маркеров до операции были выше у пациентов обеих групп с диагнозом анальная трещина. Исключение составили пациенты основной группы с диагнозом хронический геморрой, у которых концентрация лактоферрина была выше, чем у пациентов той же группы с диагнозом свищ прямой кишки и анальная трещина. По всей вероятности, это связано с тем, что хроническая анальная трещина представляет собой открытую раневую поверхность с наличием ярко выраженных признаков местного воспалительного процесса, приводящих к повышению концентрации маркеров воспаления до операции.

Отмечено достоверное повышение концентрации интерлейкина-6, С-реактивного белка и лактоферрина на 3 сутки после операции в обеих группах больных у пациентов с диагнозом свищ прямой кишки. Это связано, с тем, что в подавляющем большинстве случаев расположение свищевого хода по отношению к анальному сфинктеру было транссфинктерным (68,4%). В результате иссечения свищевого хода образовывалась рана, по своим размерам и расположению превосходящая таковые после удаления геморроидальных узлов и анальной трещины. При нормализации пассажа кишечного содержимого чаще на 3 сутки, происходило инфицирование обширной раневой поверхности, что приводило к повышению концентрации всех исследуемых маркеров воспаления. Профилактикой снижения воспали-

тельного процесса в данный временной интервал, по нашему мнению, является тщательная гигиена зоны оперативного вмешательства.

Следует отметить, что вне зависимости от объема операционного вмешательства и нозологической принадлежности на 7 сутки после операции большинство значений исследуемых показателей приблизилось к дооперационным, исключение составили пациенты обеих групп с диагнозом анальная трещина. Значения интерлейкина-6 и С-реактивного белка были выше к 7 суткам послеоперационного периода в сравнении с таковыми перед операцией. Предполагается, что это связано с тем, что биологическая роль ИЛ-6, в первую очередь, заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты, в том числе и синтеза С-реактивного белка [6,14,16,20]. В свою очередь, при воспалении концентрация СРБ в плазме крови увеличивается в 10-100 раз и имеется прямая связь между изменением уровня СРБ и тяжестью и динамикой клинических проявлений воспаления [4,9,11,12]. Так как у пациентов с диагнозом анальная трещина наблюдается более выраженная местная воспалительная реакция, сопровождающаяся интенсивным болевым синдромом, предполагается, что снижение иммунного ответа при данном заболевании протекает более длительный период по сравнению с другими гиперассмотренными заболеваниями.

При сравнении полученных показателей по всем исследуемым маркерам воспаления между группами после операции достоверных различий не выявлено, что является положительным моментом, так как увеличение объема оперативного вмешательства не приводит к достоверному повышению показателей воспалительного ответа у пациентов с сочетанной патологией.

Выводы. 1. Показатели концентрации всех исследуемых маркеров до операции были выше у пациентов обеих групп с диагнозом анальная трещина. Исключение составили пациенты основной группы с диагнозом хронический геморрой, у которых концентрация лактоферрина была выше, чем у пациентов той же группы с диагнозом свищ прямой кишки и анальная трещина.

2. Вне зависимости от объема вмешательства и типа маркера у пациентов с диагнозом свищ прямой кишки наиболее выраженная воспалительная реакция наблюдалась на 3 сутки после операции.

3. Вне зависимости от объема операционного вмешательства и нозологической принадлежности на 7 сутки после операции большинство значений исследуемых показателей приблизилось к дооперационным, исключение составили пациенты обеих групп с диагнозом анальная трещина.

4. Увеличение объема оперативного вмешательства не приводит к достоверному повышению показателей воспалительного ответа у пациентов с сочетанной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багдасарян ЛК, Багдасарян СЛ, Мередов ВБ. Хирургия геморроя и геморроя в сочетании с анальной трещиной – наш опыт. Колопроктология 2019; 18(S3): 16.
2. Борота АВ, Гюльмамедов ФИ, Гюльмамедов ВА, Полушин ГЕ, Плехотников ИА, Шаламов ВИ. Хирургическое лечение сочетанной неопухолевой патологии анального канала и прямой кишки. Колопроктология 2016; 4(58): 22-25.
3. Борота АВ, Кухто АП, Гюльмамедов ВА, Борода АА, Башмаков МН, Базиян-Кухто НК, Федоришин АА. Хирургическое лечение сочетанной неопухолевой патологии ано-

ректальной зоны. Колопроктология 2017; 3(61): 17-18.

4. Долгов ВВ, Щетинович КА, Лукичева ТИ, Прудник ИМ. Методические аспекты определения индивидуальных белков. Учебно-методическое пособие. М. 1998; 88.

5. Мамедова ЛН, Тарасова ГН, Веселова ЕН. Лактоферрин сыворотки крови – диагностический маркер язвенного колита. Материалы II межрегиональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Интернист». Ростов-на-Дону. 2013. 58-61.

6. Назаров ПГ. Реактанты острой фазы воспаления. СПб. Наука. 2001; 423.

7. Райымбеков ОР, Жолболдуев ЖМ, Айдаров УА. Современные взгляды на диагностику и лечение параректального свища в сочетании с хроническим геморроем. Колопроктология 2017; 3(61): 37-38.

8. Трунов АН, Ефремов АВ, Тихонова ОВ, Трунова ЛА. Принципы патогенетически обоснованной диагностики при иммуномодулирующей терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Аллергология и иммунология 2000; 1(4): 12-17.

9. Фомин ВВ, Козловская ЛВ. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей 2003; 5(5): 247-250.

10. Шамаева ТЕ, Никишина ТГ, Чукордин АВ, Якимов СА. Хирургическое лечение анальной трещины при сочетании с хроническим геморроем. Колопроктология 2017; 3(61): 48.

11. Шевченко ОП. Белки острой фазы воспаления. Лаборатория 1996; 1: 3-6.

12. Agrawal A, Cha-Molstad H, Samols D, Kushner I. Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interactions of CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP β) and Rel p50. The Journal of Immunology 2001; 166: 2378-2384.

13. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. Advances in Immunology 1993; 54: 1-78.

14. Hesse DG, Tracey KJ, Fong Y, Manogue KR, Palladino MA Jr, Cerami A et al. Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. Surgery, Gynecology & Obstetrics 1988; 166: 147-153.

15. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. Arthritis Research & Therapy 2002; 4(3): 233-242.

16. Steensberg A. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism. Exercise Immunology Review 2003; 9: 40-47.

17. Steijns JM, van Hooijdonk ACM. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. British Journal of Nutrition 2000; 84(1): 11-17.

18. Teng CT. Lactoferrin gene expression and regulation: an overview. Biochemistry and Cell Biology 2002; 80: 7-16.

19. Tursi A. Biomarkers in diverticular diseases of the colon. Digestive Diseases 2012; 30(1): 12-18.

20. Van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. Blood 1990; 76: 2520-2526.

21. Vorland LH. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein. APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica 1999; 107(11): 971-981.

22. Ward PP, Lo JY, Duke M, May GS, Headon DR, Conneely OM. Production of biologically active recombinant human lactoferrin in *Aspergillus oryzae*. Biotechnology 1992; 10(7): 784-789.

SUMMARY

DYNAMICS OF INFLAMMATORY MARKERS AFTER SURGERY ON THE DISTAL RECTUM

¹Soldatov D., ²Staroverov I., ¹Sorogin A., ¹Ryazantseva E.,
²Lonchakova O.

¹Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation; ²Department of Surgery «Yaroslavl State Medical University», Faculty of Post-Diploma Professional Education and Education of Personnel of Highest Qualification, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Objective – to compare the concentrations of inflammatory markers interleukin-6, CRP, and lactoferrin in the serum of patients with benign diseases of the rectum, depending on the volume of surgical intervention and evaluate their changes in different periods after surgery.

Been surveyed 92 patients: 54 patients (control group) were operated on for one of the three diseases - chronic hemorrhoids, fistula rectum and chronic anal fissure, 38 patients (main group) operated simultaneously over two or more diseases (combined pathology), where the main were diagnosed with the above diseases. In both groups of patients was determined concentration of interleukin-6, CRP and lactoferrin in serum before surgery, on 3 and 7 days after surgery. There is no communication with the volume of intervention co-operations in the distal rectum with the severity of the systemic inflammatory response. Not identified authentic differences in changes in the concentration of inflammatory markers interleukin-6, C-reactive protein, and lactoferrin in patients operated on for one disease and in patients with combined pathology of the distal colon.

The concentration of all investigated markers before operation was higher in both groups of patients diagnosed with anal fissure. The exceptions were the main group of patients with chronic hemorrhoids, in which the concentration of lactoferrin was higher than that of the same group of patients with a diagnosis of the fistula of the rectum and anal fissure. Regardless of the volume of intervention and the type of the marker in patients diagnosed with rectal fistula most pronounced inflammatory reaction was observed on 3-rd day after surgery. Regardless of the volume of operative intervention and nosology on 7-th day after the operation the majority of the studied parameters values approached preoperative, with the exception of both groups consisted of patients diagnosed with anal fissure. Increased of volume of surgical intervention does not lead to a authentic increase in performance of the inflammatory response in patients with combined pathology.

Keywords: interleukin-6, C-reactive protein, lactoferrin, combined operations.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ДИСТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

¹Солдатов Д.В., ²Староверов И.Н., ¹Сорогин А.Б.,
¹Рязанцева Е.В., ²Лончакова О.М.

¹Ярославская областная клиническая больница; ²Ярославский государственный медицинский университет, Россия

Цель исследования – сравнительный анализ концентрации маркеров воспаления: интерлейкина-6, С-реактивного

белка и лактоферрина в сыворотке крови пациентов с доброкачественными заболеваниями прямой кишки в зависимости от объема хирургического вмешательства и оценка их изменений в различные сроки после операции.

Исследование проведено среди 92 пациентов: 54 пациента (группа сравнения) прооперированы по поводу одного из трех заболеваний - хронический геморрой, свищ прямой кишки и хроническая анальная трещина, 38 пациентов (основная группа) прооперированы одновременно по поводу двух и более заболеваний (сочетанная патология), где основным диагнозом выступали вышеперечисленные заболевания. В обеих группах больных до операции и на 3 и 7 сутки после операции в сыворотке крови определяли концентрацию интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ) и лактоферрина.

Связь объема вмешательства при сочетанных операциях на дистальном отделе прямой кишки с выраженностью системного воспалительного ответа организма не выявлена. Отсутствуют достоверные различия в изменении концентраций маркеров воспаления: интерлейкина-6, СРБ и лактоферрина у пациентов, оперированных по поводу одного заболевания и у больных с сочетанной патологией дистального отдела прямой кишки.

Концентрация всех исследуемых маркеров до операции была выше у пациентов обеих групп с диагнозом анальная трещина. Исключение составили пациенты основной группы с диагнозом хронический геморрой, у которых концентрация лактоферрина была выше, чем у пациентов той же группы с диагнозом свищ прямой кишки и анальная трещина. Вне зависимости от объема вмешательства и типа маркера у пациентов с диагнозом свищ прямой кишки наиболее выраженная воспалительная реакция наблюдалась на 3 сутки после операции. Вне зависимости от объема операционного вмешательства и нозологической принадлежности на 7 сутки после операции большинство значений исследуемых показателей приблизилось к дооперационным, исключение составили пациенты обеих групп с диагнозом анальная трещина. Увеличение объема оперативного вмешательства не приводит к достоверному повышению показателей воспалительного ответа у пациентов с сочетанной патологией.

რეზიუმე

ანთების მარკერების დინამიკა სწორი ნაწლავის დისტალურ ნაწილზე ოპერაციის შემდეგ

¹დ.სოლდატოვი, ²ი.სტაროვეროვი, ¹ა.სოროგინი,
¹ე.რიაზანცევა, ²ო.ლონჩაკოვა

¹იაროსლავის საოლქო კლინიკური საავადმყოფო;
²იაროსლავის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის შრატში ანთების მარკერების - ინტერლეიკინ-6-ის, C-რეაქტიული ცილის და ლაქტოფერინის – კონცენტრაციის შედარებითი ანალიზი სწორი ნაწლავის კეთილთვისებიანი დაავადებების მქონე პაციენტებში ქირურგიული ჩარევის მოცულობის გათვალისწინებით და მათი ცვლილებების შეფასება ოპერაციის შემდგომ სხვადასხვა ვადაზე.

კვლევა ჩატარდა 92 პაციენტზე: 54 პაციენტი (შედარების ჯგუფი) ნაოპერაციებია სამიდან ერთ-ერთი

დაავადების გამო – ქრონიკული პემორი, სწორი ნაწლავის ფისტულა ან ანუსის ქრონიკული ნაპრალი; 38 პაციენტი (ძირითადი ჯგუფი) ნაოპერაციებია ერთდროულად ორი და მეტი დაავადების გამო (შერწყმული პათოლოგია), სადაც ძირითად დიაგნოზს წარმოადგენდა ზემონათმოვლილი დაავადებები. ორივე ჯგუფში ოპერაციამდე, ოპერაციიდან მესამე და მეშვიდე დღეს პაციენტების სისხლის შრატში განისაზღვრა ინტერლეკინ-6-ის, C-რეაქტიული ცილის და ლაქტოფერინის კონცენტრაცია.

ქირურგიული ჩარევის მოცულობის კავშირი ორგანიზმის სისტემური ანთებითი პასუხის გამოხატულების ხარისხთან არ გამოვლინდა. სისხლის შრატში ანთების მარკერების კონცენტრაციაში სარწმუნო განსხვავებანი არ აღინიშნა პაციენტებში, რომელნიც ნაოპერაციები იყო ერთი დაავადების გამო და პაციენტებში სწორი ნაწლავის დისტალური ნაწილის შერწყმული პათოლოგიით. ყველა შესწავლილი მარკერის კონცენტრაცია ოპერაციამდე პაციენტების ორივე

ჯგუფში ყველაზე მაღალი იყო ანუსის ნაპრალი დიაგნოზით. გამონაკლისს შეადგენდა ძირითადი ჯგუფის პაციენტები ქრონიკული პემორის დიაგნოზით, სადაც ლაქტოფერინის კონცენტრაცია უფრო მაღალი იყო, ვიდრე იგივე ჯგუფის პაციენტებში დიაგნოზით სწორი ნაწლავის ფისტულა და ანუსის ნაპრალი. ქირურგიული ჩარევის მოცულობისაგან და მარკერის ტიპისაგან დამოუკიდებლად, პაციენტებში სწორი ნაწლავის ფისტულით უფრო გამოხატული ანთებითი რეაქცია აღინიშნა ოპერაციიდან მესამე დღეს. ოპერაციული ჩარევის მოცულობისა და ნოზოლოგიური კუთვნილებისაგან დამოუკიდებლად, ოპერაციიდან მეშვიდე დღეს გამოკვლეული პარამეტრების უმეტესობა მიუახლოვდა ოპერაციამდე დონეს; გამონაკლისს შეადგენდნენ ორივე ჯგუფის პაციენტები დიაგნოზით ანუსის ნაპრალი. ოპერაციული ჩარევის მოცულობის გაზრდა არ იწვევს ანთებითი პასუხის მანქნებლების სარწმუნო მატებას პაციენტებში შერწყმული პათოლოგიით.

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ASVAL

¹Чернооков А.И., ³Рамишвили В.Ш., ⁴Кандыба С.И., ²Долгов С.И., ⁵Атаян А.А., ⁵Хачатрян Э.О.

¹ФГБОУ ВО «МГУПП», кафедра хирургии поврежденных; ²ЗАО «Центр Флебологии», Москва;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Филиал №5;

⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия

Актуальность проблемы лечения больных варикозной болезнью обусловлена широкой распространенностью этого заболевания, увеличением среди заболевших доли лиц молодого и трудоспособного возраста, существенным снижением их качества жизни [7,8]. Отказ от своевременного лечения данной болезни ведёт к прогрессированию и возрастанию степени тяжести варикозного расширения вен нижних конечностей, снижению трудоспособности, развитию различных осложнений [6,13,14].

В настоящее время в хирургии варикозной болезни отчетливо прослеживаются три стратегических подхода: эндовазальные термальные и нетермальные методы лечения, различные варианты стриппинга, веносохраняющие операции. Очевидна отчётливая тенденция к увеличению доли эндовазальных вмешательств среди используемых методов оперативного лечения [2,13,16]. Однако даже после применения наиболее совершенных эндовазальных методик выраженный болевой синдром наблюдается в 34-76% случаев, а приступить к работе на следующий день после амбулаторного вмешательства не могут 26-42% пациентов. По данным исследований [12], неврологические расстройства отмечаются у 5,6-66,4% больных, перенесших эндовазальный термолиз.

В последние годы благодаря более частому выявлению пациентов на ранних стадиях заболевания, стремлению уменьшить инвазивность вмешательства и сохранить стволы магистральных подкожных вен наблюдается увеличение

интереса к применению веносохраняющих операций [3]. Данными вариантами оперативных вмешательств являются методики ASVAL и CHIVA [4,16,17,19]. Методика ASVAL (Ablation Selective des Varices sous Anesthésie Locale) внедрена в клиническую практику в 2008 г. [18]. Суть метода заключается в избирательном удалении или эндовенозной лазерной коагуляции варикозно-трансформированных притоков под местной анестезией с сохранением основных стволов подкожных вен. Устранение притокового варикоза по методике ASVAL, согласно немногочисленным научным публикациям, приводит к уменьшению гемодинамической перегрузки, сокращению калибра и восстановлению функции клапанов магистральных стволов подкожных вен в ближайшем и отдалённом послеоперационном периодах [11]. На основании изучения результатов лечения больных, оперированных по методике ASVAL, Золотухин И.А. и соавт. наблюдали исчезновение рефлюкса по большой подкожной вене (БПВ) спустя сутки после операции в 45% случаев, а спустя неделю - в 71% [5].

Основным преимуществом этого оперативного вмешательства является сохранение магистральных подкожных вен, которые имеют важное значение для обеспечения коллатерального кровотока при тромбозе глубоких вен и могут использоваться в качестве шунтов для последующих сердечно-сосудистых операций. К другим положительным сторонам данной методики относится малая травматич-

ность, возможность применения в амбулаторных условиях под местной анестезией, простота выполнения, отсутствие необходимости использования дорогостоящей аппаратуры и расходных материалов, сохранение трудоспособности пациента, низкий уровень неврологических расстройств в послеоперационном периоде [8,10,18]. По данным некоторых публикаций [10], специфическим осложнением данной операции в раннем послеоперационном периоде является тромбоз сохранённого ствола магистральной подкожной вены, который наблюдается в 1-33% случаев.

Однако на страницах медицинской печати опубликовано незначительное количество работ, посвящённых изучению эффективности применения ASVAL технологии. В современной медицинской литературе представлены разноречивые результаты лечения пациентов с использованием данной операции. Смирнов А.А. [11] у 12 оперированных пациентов по технологии ASVAL спустя 1 год не наблюдал рецидивов заболевания ни в одном случае. Селиверстов Е.И. [10] опубликовал данные, согласно которым в отдалённом периоде рецидив заболевания развился у 10,6% пациентов, обследованных спустя 12 месяцев после оперативного лечения. На сегодняшний день недостаточно чётко определены показания и противопоказания к применению данной методики, не проведена оценка болевого синдрома, длительности операции, отдалённых результатов лечения.

Одним из значимых критериев эффективности оперативного вмешательства является положительная динамика качества жизни после его выполнения. В современных условиях важно сохранение трудоспособности больного и обеспечение максимального комфорта в раннем послеоперационном периоде. Известно, что развитие варикозной болезни приводит к снижению качества жизни пациентов. Осведомленность широкого круга хирургов по данному вопросу по сей день недостаточна, хотя количество научных и диссертационных работ, посвящённых изучению данного аспекта проблемы, с каждым годом увеличивается. Именно поэтому в настоящее время необходима всесторонняя оценка непосредственных, отдалённых результатов лечения, качества жизни после применения методики ASVAL.

Материал и методы. На клинических базах кафедры хирургии поврежденных МИНО МГУПП с октября 2000 по октябрь 2015 гг. на лечении находилось 84 больных с варикозной болезнью в возрасте от 18 до 57 лет. В исследование включены 62 (73,8%) женщины и 22 (26,2%) мужчины с варикозной болезнью в бассейне большой подкожной вены на одной нижней конечности. Длительность варикозной болезни варьировала в пределах от 3 до 11 лет, среднее значение составило $7,4 \pm 0,9$ г. Согласно международной классификации CEAP, клинический класс C2 наблюдался у 77 (91,7%) больных, C3 – у 5 (5,9%), C4 – у 2 (2,4%) пациентов. Восходящий вариант развития варикозной болезни отмечен у 61 (72,6%), нисходящий – у 23 (27,4%). В предоперационном периоде при проведении дуплексного ангиосканирования изучали вариантную анатомию, состояние клапанного ап-

парата, диаметр и протяжённость варикозно-изменённых вен нижних конечностей. Несостоятельность сафено-фemorального соустья выявлена у всех пациентов, его диаметр варьировал от 0,6 до 1,2 см, среднее значение составило $0,79 \pm 0,2$ см. Непосредственно перед операцией с помощью дуплексного ангиосканирования отмечали места впадения варикозно-трансформированных притоков в ствол БПВ.

Под местной анестезией минифлебэктомия варикозно-трансформированных притоков с сохранением ствола БПВ (методика ASVAL) выполнена 84 пациентам. Варикозные притоки лигировали в области впадения в БПВ и далее удаляли в дистальном направлении. Длительность операции колебалась в пределах от 22 до 45 минут, среднее значение составило $26 \pm 1,1$ минуты. После окончания вмешательства пациенты самостоятельно покидали клинику в день операции. По данным опроса сохранили трудоспособность в полном объёме 78 (92,9%) оперированных пациентов, 6 (7,1%) отметили её снижение и оформили лист нетрудоспособности. У пациентов изучили уровень послеоперационной боли на второй день после вмешательства с использованием визуальной аналоговой шкалы. Интенсивность боли варьировала в пределах от 1 до 3 баллов, средний показатель составил $2,6 \pm 0,2$ балла.

Результаты и обсуждение. Интраоперационных осложнений и летальных исходов не отмечено. В раннем послеоперационном периоде у 1 (1,2%) пациента образовалась обширная гематома в области удалённого притока, которая была эвакуирована с помощью пункции. Ещё у 2 (2,4%) больных развился тромбоз сохранённого ствола БПВ, неврологические расстройства наблюдались у 2 (2,4%), гиперпигментация – у 3 (3,6%) пациентов. Тромботические осложнения купированы в результате проведённого консервативного лечения, гиперпигментация и парестезии прошли самостоятельно спустя 6-12 месяцев после вмешательства. При этом тромбоз основного ствола БПВ обусловлен, по всей вероятности, травматизацией при удалении отходящих от него варикозных притоков и является специфическим осложнением данного вмешательства. Отдалённые результаты лечения и качество жизни пациентов изучены спустя 1 год после выполнения оперативного вмешательства у 84 (98,8%) больных. Всем пациентам выполнены осмотр оперированной нижней конечности и дуплексное ангиосканирование. В отдалённом послеоперационном периоде при ультразвуковом обследовании установлено уменьшение диаметра БПВ в 1,2 раза в сравнении с дооперационными размерами. Среднее значение диаметра СФС до операции составило 0,79 см, спустя 12 месяцев после вмешательства – 0,65 см. Наблюдалось также исчезновение рефлюкса по БПВ у 64 (62%) пациентов. В ходе обследования оперированных больных рецидив заболевания выявлен в 10 (11,9%) случаях, из них 7 больным выполнена эндовенозная лазерная облитерация, 2 - эпифасциальное лигирование коммуникантных вен по Коккету и минифлебэктомия, 1 – радиочастотная облитерация.

Таблица. Показатели качества жизни в предоперационном и в отдалённом периодах

Показатели	Физический фактор	Болевой фактор	Психологический фактор	Социальный фактор
До операции	2,61 ± 0,041	2,72 ± 0,054	3,11 ± 0,039	3,24 ± 0,022
После операции спустя 1 год	2,08 ± 0,032	1,95 ± 0,046	2,15 ± 0,053	2,38 ± 0,017
Динамика, %	20,3	28,3	30,9	26,5

Динамика качества жизни наблюдаемых больных оценивалась посредством опросника CIVIQ 2 в предоперационном и отдалённом послеоперационном периодах. Опросник содержит 4 шкалы, по каждой из которой пациент субъективно оценивал своё состояние от 0 (максимальный уровень) до 5 баллов (минимальный уровень здоровья или полное физическое и душевное благополучие). Количественные значения показателей качества жизни, которые определены перед проведением оперативного вмешательства и спустя 1 год после его выполнения представлены в таблице.

У пациентов отмечена положительная динамика всех показателей качества жизни в отдалённом послеоперационном периоде на 20,3-30,9%. По данным проведённого мониторинга наблюдалось наибольшее улучшение показателя психического здоровья (в 1,4 раза). Пациенты после операции отмечали улучшение настроения, рост положительных эмоций, ощущали себя более спокойными. Выявлено увеличение на 26,5% социальной активности оперированных больных и уменьшение у них интенсивности болевого синдрома на 28,3%.

Выводы. Методика ASVAL является безопасным, малотравматичным методом лечения больных с варикозной болезнью. Применение данной операции позволяет добиться исчезновения рефлюкса по большой подкожной вене в отдалённом периоде у 62% больных, улучшить качество жизни пациентов. После применения данного вмешательства отмечается низкий уровень послеоперационной боли и незначительное число неврологических расстройств. Однако специфическим осложнением данного вмешательства является тромбоз сохранённого ствола большой подкожной вены, после удаления впадающих в него варикозных притоков. Спустя 12 месяцев после операции наблюдается высокий уровень рецидивов заболевания, что ограничивает широкое применение данного оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Михайличенко М.В., Прядко С.И., Париков М.А., Коваленко В.И. Хирургическое лечение больных с варикозной болезнью нижних конечностей. Эволюция проблемы – прошлое и настоящее. // *Анналы хирургии* 2014; 4:5-12.
2. Бурлева Е.П., Эктова М.В., Смирнов О.А., Бровкин М.В. Амбулаторная флебохирургия – вектор эффективного развития хирургии варикозной болезни вен нижних конечностей. // *Флебология* 2015; 9(2):27-33. <https://doi.org/10.17116/flebo20159227-33>
3. Гавриленко А.В., Вахрамьян П.Е., Котаев А.Ю., Николаев А.М., Мамедова Н.М., Ананьева Н.М. Сберегательный и радикальный принципы в хирургическом лечении варикозной болезни нижних конечностей. // *Флебология* 2018; 12(4):300-305. <https://doi.org/10.17116/flebo201812041300>
4. Головина В.И., Селиверстов Е.И., Ефремова О. Возможности и перспективы гемодинамической хирургии варикозной болезни в эпоху эндовазальной термической облитерации // *Новости хирургии* 2020; 28(6):702-713. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.6.702>
5. Золотухин И.А., Селиверстов Е.И., Захарова Е.А., Кириенко А.И. Изолированное удаление притоков несостоятельной большой подкожной вены приводит к восстановлению

функции её клапанов. // *Флебология* 2016; 10(1):8-16. <https://doi.org/10.17116/flebo20161018-16>

6. Каторкин С.Е. Новая клиничко-патогенетическая концепция диагностики и хирургического лечения больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. // Диссертация доктора медицинских наук, 2017, Самара.
7. Лобастов К.В., Воронцова А.В., Лаберко Д.А., Барinov В.Е. Реализация принципа eASVAL: влияние эндовенозной лазерной облитерации перфорантной вены и/или склеротерапии варикозно изменённого притока на течение варикозной болезни в системе большой подкожной вены. // *Флебология* 2019; 13(2):98-111. <https://doi.org/10.17116/flebo20191302198>
8. Малинин А.А., Дюржанов Э. Эпидемиология, особенности этиопатогенеза и результаты лечения хронических заболеваний вен в аспекте сберегательной флебэктомии. // *Анналы хирургии* 2014; 1:5-12.
9. Новиков К.В., Бутыло И.И. Сегментарная венэктомия во флебологии. // *Амбулаторная хирургия* 2003; 1(9):52.
10. Селиверстов Е.И. Эпидемиология, патогенез и венсохраняющая стратегия лечения варикозной болезни нижних конечностей // Диссертация доктора медицинских наук. 2020, Москва.
11. Смирнов А.А., Привалов Ю.А., Куликов Л.К., Собботович В.Ф. ASVAL – новый метод лечения пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН* 2017; 2(114):48-49. https://doi.org/10.12737/article_59a614fa6e1293.26214716
12. Фокин А.А., Борсук Д.А., Шалдина М.В. Повреждение подкожных нервов при эндовенозной лазерной коагуляции. // *Материалы Северо-Западной конференции с международным участием «Проблемные вопросы флебологии»* 2019:27-28.
13. Чернооков А.И., Рамишвили В.Ш., Долгов С.И., Николаев А.М., Атаян А.А., Белых Е.Н. Современная стратегия лечения больных с рецидивами варикозной болезни после эндовазальных вмешательств. *Медицинские новости Грузии* 2021; 4:26-33.
14. Biemans A.M., Van den Bos R.R., Hollestein L.M., Maessen-Visch M.B., Yvonne Vergouwe, Martino Neumann H.A. The effect of single Great saphenous vein stripping with preservation of sapheno-femoral cjnfluence: hemodynamic and clinical results. // *Journal of Vascular Surgery* 2008; 6(47):1300-1304.
15. Franceschi C., Cappelli M., Ermini S., Giansesini S., Mendoza E., Passariello F., Zamboni P. CHIVA hemodynamic concept, strategy and results. // *International Angiology Journal* 2016; 35(1):8-30.
16. Goren G., Yellin A.E. Hemodynamic principles of varicose vein therapy. // *Dermatologic Surgery* 1996; 22(7):657-662. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1996.tb00614.x>
17. Mendoza E. Diameter reduction of the great saphenous vein and the common femoral vein after CHIVA long-term results. // *Phlebologie* 2013; 42(02):65-69. https://doi.org/10.12687/phleb2127_2_2013
18. Pittaluga P., Chastanet S., Gue J. Great saphenous vein stripping with preservation of sapheno-femoral cjnfluence: hemodynamic and clinical results. // *Journal of Vascular Surgery* 2008; 6(47):1300-1304. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.01.042>
19. Zamboni P. Great saphenous varicose vein surgery without sapheno-femoral junction disconnection. // *British Journal of Surgery* 2010; 6(97):820-825. <https://doi.org/10.1002/bjs.7022>.

SUMMARY

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH VARICOSE DISEASE AFTER USING ASVAL TECHNIQUE

^{1,2}Chernookov A., ³Ramishvili V., ⁴Kandyba S.,
²Dolgov S., ⁴Atayan A., ⁵Khachatryan E.

¹Moscow State University of Food Production, Department of Damage Surgery. ²Center of Phlebology, Moscow; ³Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO); ⁴Federal State Budgetary Institution «The Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Branch No.5; ⁵Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

The goal of this research is to evaluate the effectiveness of using the ASVAL technique in patients with varicose disease of lower limbs.

The authors evaluated the results of treatment and the dynamics of life indicators of 84 patients with varicose disease of lower limbs after using the ASVAL technique. The age of operated patients varied from 18 to 57 years, 22 (26,2%) were male and 62 (73,8%) were female. The failure of the saphenofemoral junction was detected in all patients, the diameter ranged from 0.6 to 1.2 cm, averaged 0.79cm. All patients underwent miniflebectomy of varicose tributaries with preservation of the great saphenous vein using the ASVAL technique under local anesthesia. The operation lasted from 22 to 45 minutes. All patients underwent a study of the level of pain using a visual analogue scale on the second day after the intervention. The intensity of pain varied from 1 to 3 points, the average value of this indicator was 2.6 points. Early postoperative complications included extensive hematoma in 1 (1.2%) patient, thrombosis of the preserved trunk of the great saphenous vein in 2 (2.4%), neurological disorders in 2 (2.4%), hyperpigmentation in 3 (3.6%). Thrombotic complications were treated with conservative treatment, hematoma was evacuated by puncture, hyperpigmentation and paresthesia disappeared on their own in 6-12 months after the intervention.

Long-term results of treatment and quality of life of patients were studied in 1 year after surgery in 84 patients. Long-term the average diameter of the saphenofemoral junction was decreased from 0.79 to 0.65 cm, reflux along the great saphenous vein disappeared in 64 (62%) patients. Relapse of the disease was detected in 10 (11.9%) cases. 7 patients of these 64 underwent endovascular laser coagulation, 2 - epifascial ligation of communicant veins according to Cockett and miniflebectomy, 1 - radiofrequency obliteration. A study of the dynamics of indicators of the quality of life of patients during the preoperative and postoperative periods was carried out according to the CIVIQ 2 questionnaire. A positive dynamic of all indicators of the quality of life was noted by 20.3-30.9% after operation with using the ASVAL technology.

Thus, the ASVAL technique is a safe, low-traumatic method of treating patients with varicose disease. The usage of this operation allows to achieve the disappearance of reflux along the great saphenous vein in 62% of patients, to improve the quality of life of patients. There is a low level of postoperative pain and a small number of neurological disorders after this intervention.

However, there is a high rate of relapses of the disease in a year after the operation, which restricts the recommendations for the widespread usage of this surgical intervention.

Key words: varicose disease, ASVAL technique, ambulatory phlebectomy.

РЕЗЮМЕ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ASVAL

^{1,2}Чернооков А.И., ³Раишвили В.Ш., ⁴Кандыба С.И.,
²Долгов С.И., ⁴Атаян А.А., ⁵Хачатрян Э.О.

¹ФГБОУ ВО «МГУПП», кафедра хирургии повреждений; ²ЗАО «Центр Флебологии», Москва; ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Филиал №5; ⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия

Цель исследования - оценить эффективность применения методики ASVAL у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей.

Проведена оценка результатов лечения и динамики показателей жизни у 84 пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей после применения методики ASVAL. Возраст оперированных пациентов варьировал в пределах от 18 до 57 лет, среди них 62 (73,8%) женщины и 22 (26,2%) мужчины. Несостоятельность сафено-фemorального соустья выявлена у всех пациентов, диаметр колебался от 0,6 до 1,2 см, составив, в среднем, 0,79 см. Всем больным под местной анестезией выполнена минифлебэктомия варикозно-трансформированных притоков с сохранением ствола большой подкожной вены по методике ASVAL. Длительность операции колебалась в пределах от 22 до 45 минут. На 2 сутки после вмешательства всем пациентам проведена оценка уровня боли по визуально-аналоговой шкале. Интенсивность боли варьировала от 1 до 3 баллов, среднее значение показателя 2,6 балла. В раннем послеоперационном периоде у 1 (1,2%) пациента образовалась обширная гематома, у 2 (2,4%) пациентов развился тромбоз сохранённого ствола большой подкожной вены, у 2 (2,4%) - неврологические расстройства, у 3 (3,6%) - гиперпигментация. Тромботические осложнения купированы в результате проведённого консервативного лечения, гематома эвакуирована при пункции, гиперпигментация и парестезии прошли самостоятельно спустя 6-12 месяцев после вмешательства.

Отдалённые результаты лечения и качество жизни пациентов изучены спустя 1 год после выполнения оперативного вмешательства у 84 больных. В отдалённом периоде отмечено сокращение среднего диаметра сафено-фemorального соустья с 0,79 до 0,65 см, исчезновение рефлюкса по большой подкожной вене у 64 (62%) пациентов. В ходе обследования оперированных больных рецидив заболевания выявлен в 10 (11,9%) случаях. Из них 7 больным выполнена эндоваскулярная лазерная коагуляция, 2 - эпифасциальное лигирование коммуникантных вен по Коккету и мини-флебэктомия, 1 - радиочастотная облитерация. Проведено изучение динамики показателей качества жизни больных в предопераци-

ონომ და პოსტოპერაციონალურ პერიოდში პაციენტების კონსერვაციული მკურნალობის შედეგად, ჰემატომის ევაკუაცია განხორციელდა პუნქციით, ჰიპერპიგმენტაცია და პარესთეზიები გარდაიარაღებული იქნა დამოუკიდებლად ჩარევიდან 6-12 თვის შემდეგ.

Таким образом, методика ASVAL является безопасным, малотравматичным методом лечения больных варикозной болезнью. Применение данной операции позволило добиться исчезновения рефлюкса по большой подкожной вене у 62% больных и улучшить качество жизни пациентов. После применения данного вмешательства отмечается низкий уровень послеоперационной боли и незначительное число неврологических расстройств. Однако спустя год после операции наблюдается высокий уровень рецидивов заболевания, что ограничивает рекомендации по широкому применению данного оперативного вмешательства.

რეზიუმე

ვარიკოზული დაავადების მქონე პაციენტების მკურნალობის შორეული შედეგები ASVAL მეთოდის გამოყენების შემდეგ

¹ა.ჩერნოკოვი, ²ვ.რამიშვილი, ³ს.კანდიბა, ⁴ს.დოღლოვი, ⁵ა.ატაიანი, ⁶ე.ხანატრიანი

¹კპსუ, ქირურგიულ დახიანებათა კათედრა; ²ფლებოლოგიის ცენტრი, მოსკოვი; ³ნ.ბლოხინის სახ. ონკოლოგიის ეროვნული სამედიცინო კვლევითი ცენტრი; ⁴აკად. ნ.ბურდენკოს სახ. მთავარი სამხედრო კლინიკური ჰოსპიტალი, №5 ფილიალი; ⁵მოსკოვის ი.სენენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სენენოვის უნივერსიტეტი), რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ASVAL მეთოდის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება პაციენტებში ქვედა კიდურების ვარიკოზული დაავადებით.

ჩატარებულია ქვედა კიდურების ვარიკოზული დაავადების მქონე 84 პაციენტის მკურნალობის შედეგების და სიცოცხლის მაჩვენებლების დინამიკის შეფასება ASVAL მეთოდის გამოყენების შემდეგ. ნაოპერაციო პაციენტების ასაკი - 18-57 წელი, მათ შორის 62 (73,8%) - ქალი, 22 (26,2%) - მამაკაცი. ყველა პაციენტს ადგილობრივი ანესთეზიით ჩატარდა ვარიკოზულ-ტრანსფორმირებული სადინების მინი-

ფლექტომია დიდი კანქვეშა ვენის ღეროს შენარჩუნებით ASVAL მეთოდის მიხედვით. ოპერაციის ხანგრძლივობა მერყეობდა 22-45 წთ-ის ფარგლებში. ჩარევიდან მეორე დღეს ყველა პაციენტთან ჩატარდა ტკივილის ხარისხის შეფასება ვიზუალურ-ანალოგიური სკალის მიხედვით. ტკივილის ინტენსიურობა ვარიანტებდა 1-დან 3 ქულამდე, საშუალო მაჩვენებელი - 2,6 ქულა. ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში 1 (1,2%) პაციენტს განუვითარდა დიდი ჰემატომა, 2 (2,4%) პაციენტს - დიდი კანქვეშა ვენის თრომბოზი, 2 (2,4%) პაციენტს - ნევროლოგიური დარღვევები, 3 (3,6%) პაციენტს - ჰიპერპიგმენტაცია. თრომბოზული გართულებები კუპირებული იყო ჩატარებული კონსერვაციული მკურნალობის შედეგად, ჰემატომის ევაკუაცია განხორციელდა პუნქციით, ჰიპერპიგმენტაცია და პარესთეზიები გარდაიარაღებული იქნა დამოუკიდებლად ჩარევიდან 6-12 თვის შემდეგ.

შესწავლია 84 პაციენტის მკურნალობის შედეგები და სიცოცხლის ხარისხი ოპერაციული ჩარევიდან 1 წლის შემდეგ. შორეულ პერიოდში აღინიშნა საფენო-ფემორული შესართავის საშუალო დიამეტრის შემცირება 0,79-დან 0,65 სმ-მდე, დიდ კანქვეშა ვენაში რეფლუქსის გაქრობა 64 (62%) პაციენტში. ნაოპერაციო პაციენტების კვლევისას დაავადების რეციდივი გამოვლინდა 10 (11,9%) შემთხვევაში, მათგან 7 პაციენტს ჩატარდა ენდოვალური ლაზერული კოაგულაცია, 2 პაციენტს - კომპლექსური ვენების ეპიფასციური ლიგირება კოკტის მიხედვით და მინიფლექტომია, 1 პაციენტს - რადიოსისშირული ობლიტერაცია. გამოკვლეულია პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლების დინამიკა ოპერაციამდე და პოსტოპერაციულ პერიოდში CIVIQ 2-ის კითხვარის მიხედვით. ASVAL ტექნოლოგიით ოპერაციის ჩატარების შემდგომ აღინიშნა სიცოცხლის ხარისხის ყველა მაჩვენებლის დადებითი დინამიკა 20,3-30,9%-ით.

ამრიგად, ASVAL მეთოდი წარმოადგენს ვარიკოზული დაავადების მკურნალობის უსაფრთხო, არატრავმულ მეთოდს. ამ ქირურგიული ჩარევის შემდგომ აღინიშნება ოპერაციის შემდგომი ტკივილის დაბალი დონე და ნევროლოგიური დარღვევების უმნიშვნელო რაოდენობა. თუმცა, ოპერაციიდან 1 წლის შემდეგ აღინიშნება დაავადების რეციდივი, რაც ზღუდავს რეკომენდაციას ამ ოპერაციული ჩარევის ფართო გამოყენებასთან დაკავშირებით.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ PERICAPSULAR NERVE GROUP БЛОКА ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Коломаченко В.И.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования;
Харьковская областная клиническая травматологическая больница, Украина*

Прогнозируется, что полная замена суставов станет самой распространенной хирургической процедурой ближайшего десятилетия, а тотальная артропластика тазобедренного сустава является второй по распространенности операцией по замене суставов в мире [6]. Иннервация тазобедренного сустава является сложной и обеспечить эффективное обезболивание после операции на нем с использованием любой единой методики регионарной анестезии достаточно сложно. Нервные блоки под ультразвуковым контролем обеспечивают эффективный контроль боли и опиоидосберегающий эффект, что имеет решающее значение для успешного послеоперационного восстановления. Исторически наиболее часто выполняют блокаду поясничного сплетения, бедренного нерва или блокаду под фасцию подвздошной мышцы для контроля послеоперационной боли, но все они могут вызвать мышечную слабость [9]. Дискуссия об оптимальном методе анальгезии для этой операции продолжается уже много десятилетий [4]. Блок перикапсулярной группы нервов (PENG) был впервые описан в литературе в 2018 году для лечения до- и послеоперационной боли у пациентов с переломами бедра, как новый метод лечения боли путем анестезии конечных чувствительных суставных нервных веточек бедренного нерва, запирающего нерва и дополнительного запирающего нервов [10]. Предыдущие гистологические исследования показали, что передняя капсула имеет преимущественно ноцицептивные волокна, тогда как задняя капсула в основном состоит из механорецепторов [1], поэтому он позиционируется как идеальная методика, которая должна обеспечивать адекватное обезболивание тазобедренного сустава без мышечной слабости.

С появлением новых региональных методик, которые кажутся более безопасными, возникает необходимость понять их анальгетический потенциал и влияние на скорость восстановления после артропластики тазобедренного сустава, о чем и говорится в последних обзорах посвященных PENG блоку [2,7].

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности блока перикапсулярной группы нервов в обеспечении адекватности анальгезии и физической активности пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материал и методы. В исследовании участвовали на 30 пациентов КНП ХОС «Областной клинической травматологической больницы», которым с сентября 2020 г. по март 2021 г. в плановом порядке выполнено первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу заболевания или перелома. Перед проведением исследования от всех пациентов получено информированное согласие, на которое получено разрешение комиссии по вопросам этики ХМАПО (протокол №9 от 18.09.2020 г.). Критериями включения в исследование явились: необходимость проведения эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу заболевания или перелома проксимального отдела бедра, физический статус пациента ASA II-III, согласие на регионарную анестезию и на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: физический статус выше III

по ASA, наличие интра- и послеоперационных хирургических осложнений. У всех пациентов операция проходила в условиях спинальной анестезии, которая выполнялась на уровне L3-4 иглой G25 парамедиальным доступом в положении на здоровом боку с введением 12 мг (2,4 мл) изобарического 0,5% бупивакаина. Сразу после завершения операции в положении пациента на спине проводили PENG блок, используя технику, описанную в недавнем исследовании [3]. В зависимости от телосложения пациента использовали высокочастотный линейный или низкочастотный конвексный датчик (Sonoscanner U-Lite, Франция). Сначала датчик располагали ниже паховой связки для идентификации головки бедренной кости, затем смещали краниально, до визуализации передней нижней подвздошной ости и подвздошно-лобкового возвышения подвздошной кости. Спинальную иглу G22 проводили в плоскости датчика в каудально-медиальном направлении в субфасциальную плоскость, расположенную под сухожилием поясничной мышцы и выше подвздошной кости, вводили 30 мл 0,25% раствора бупивакаина. При корректной постановке иглы местный анестетик должен поднять над подвздошной костью сухожилие поясничной мышцы и распространиться в латеральном и медиальном направлениях. Все пациенты получали внутривенно за 30 минут до начала и спустя 12 часов после операции 8 мг лорноксикама, за 30 минут до окончания и спустя 6 часов после операции - 1000 мг ацетаминофена. При наличии болевых ощущений по ВАШ более 4 баллов к схеме анальгезии добавляли налбуфин 10 мг. Инфильтрация кожи и параартикулярных тканей местным анестетиком не проводилась.

Больных побуждали к ранней физической активности, им позволяли ходить на ортопедических опорных ходунках или на костылях с нагрузкой на прооперированную конечность 70% с первого послеоперационного дня. Оценивалась способность преодолевать дистанцию в 30 метров без ограничений по времени. Отсчет времени начинали с момента проведения блока. Результаты оценивались утром, в обед и вечером первых послеоперационных суток. Определяли максимальную интенсивность болевого синдрома (ВАШ), потребность в опиоидах (налбуфин) в послеоперационном периоде в миллиграммах, количество пациентов, не нуждающихся в назначении наркотиков после операции, продолжительность блока (время до первой дополнительной инъекции обезболивающего препарата) и количество пациентов, нуждающихся в дополнительной фармакологической коррекции или вмешательствах по шкале Клавие-Диндо.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета Microsoft Excel 2013, с использованием демонстрационной версии программного обеспечения IBM SPSS 19,0. Анализ исследуемых параметров на нормальность распределения осуществляли посредством теста Шапиро-Уилка. Описательную статистику для количественных показателей представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M \pm \sigma$, а в условиях распределения, отличного от нормального - в виде медианы и межквартильного размаха $Me [25\%-75\%]$ или количества (%).

Результаты и обсуждение. В исследование включено 30 пациентов, средний возраст пациентов составил 63,1±12,5 года, 16 женщин и 14 мужчин. Подробная характеристика пациентов и их демографических показателей представлена в таблице 1. Подавляющее большинство пациентов (60%) прооперированы по поводу заболевания коксартроз или асептический некроз головки бедренной

кости и поводом для операции была боль. В предоперационном периоде 30% пациентов испытывали незначительную боль (ВАШ 1-4 балла) и 67% умеренную боль (ВАШ 5-7 баллов), большинство из них (70%) пользовались вспомогательными средствами для передвижения. В послеоперационном периоде получены следующие результаты (таблица 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов и их демографические показатели

Возраст, годы	63,1±12,5
Пол (м/ж)	14/16
Рост, см	169±9,2
Вес, кг	87,6±18,8
Индекс массы тела, кг/м ²	30,6±6,3
ASA, n (%)	
II	11 (37)
III	19 (63)
Мобильность, n (%)	
самостоятельно	9 (30)
палочка/костыли	18 (60)
ходунки	3 (10)
Патология, n (%)	
перелом	12 (40)
заболевание	18 (60)
Предоперационная боль (ВАШ), n (%)	
отсутствует (0)	1 (3)
незначительная (1-4)	9 (30)
умеренная (5-7)	20 (67)
сильная (8-10)	0

Таблица 2. Результаты послеоперационного периода

Длительность PENG блока, часы	8 (7 – 14)
Максимальная послеоперационная боль (ВАШ), n (%)	
отсутствует (0)	1 (3)
незначительная (1-4)	23 (77)
умеренная (5-7)	6 (20)
сильная (8-10)	0
Ходьба более 30 метров, часы	спустя 46 (29 – 55)
Введение налбуфина, мг	
день операции	10 (0 – 10)
I послеоперационный день	5 (0 – 10)
II послеоперационный день	0 (0 – 10)
III послеоперационный день	0 (0 – 5)
Пациенты без опиоидов в день операции, n (%)	11 (36,7)
Пациенты без опиоидов в послеоперационном периоде, n (%)	5 (16,7)
Количество пациентов, нуждающихся в дополнительной коррекции по шкале Клавиев-Диндо, n (%)	
I	25 (84)
II	4 (13)
III	1 (3)
IV	0
V	0

Продолжительность PENG блока составляла, в среднем, 8 часов и колебалась в довольно широких пределах от 4 до 25 часов. Послеоперационная боль значительно уступала дооперационной по интенсивности, количество пациентов с умеренной болью составило лишь 20% (ВАШ 5-7 баллов), у 77% пациентов боль была незначительной (ВАШ 1-4 балла). В первые 24 часа после операции пройти более 30 метров не удалось ни одному пациенту, однако все пациенты смогли преодолеть эту дистанцию уже в первый или второй послеоперационный день, в среднем, спустя 46 часов после блокады. На этот показатель повлияло множество факторов, однако следует отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось мышечной слабости. Основная масса пациентов (64%) нуждалась в 10-20 мг налбуфина в день операции, в последующие послеоперационные дни эта потребность значительно уменьшалась. На фоне стандартной схемы обезболивания 36% пациентов в день операции опиоиды не потребовались, а 16,7% пациентов обошлись без наркотических средств в послеоперационном периоде. В дополнительном обезболивании не нуждался ни один пациент. 84% пациентов каких-либо дополнительных вмешательств после операции не потребовалось. 13% нуждались в дополнительной фармакологической коррекции по поводу анемии или качественных нарушений сознания, 3% пациентов нуждались не только в дополнительном медикаментозном лечении, но и в рентгенологическом исследовании по поводу развития пневмонии.

Блок PENG - это новый взгляд на обезбоживание в хирургии тазобедренного сустава, который может быть использован как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами регионарной анестезии для эффективного блокирования чувствительных суставных веточек бедренного и запирательного нервов, иннервирующих переднюю капсулу тазобедренного сустава. Он обладает целым рядом преимуществ перед другими методиками: простота выполнения, так как учитываются четкие костные ориентиры; малая вероятность неврологических осложнений из-за отсутствия непосредственного контакта кончика иглы с нервом; блокировка только чувствительных веточек нервов с сохранением моторной функции. Перечисленные аспекты положительно влияют на раннюю мобилизацию пациентов, которая является одним из приоритетов после данного оперативного вмешательства.

На сегодняшний день доказано, что применение мультимодальной анальгезии в сочетании с регионарным обезбоживанием, включая нервные блоки и методы периартикулярной инфльтрации, связано с уменьшением послеоперационного использования опиоидов. В ретроспективном обзоре, который изучал анальгезирующую пользу PENG блока после первичной тотальной артропластики тазобедренного сустава [8], авторы обнаружили, что его применение связано с сокращением круглосуточного потребления гидроморфона. Нами также наблюдалось значительное снижение интенсивности послеоперационной боли в сравнении с предоперационной и низкая потребность в опиоидах, а 16,7% пациентов в них не нуждались. Следует отметить, что продолжительность блока колебалась в довольно широких пределах от 4 до 22 часов, что, возможно, связано с трудностью оценки его моторной и сенсорной компоненты и приходится ориентироваться только на ощущения пациента.

Важно, чтобы адекватная анальгезия не сопровождалась ухудшением физической активности пациентов, с учетом чего требуется дальнейшее изучение этого направления для определения оптимальной методики. Результаты в этом на-

правлении являются обнадеживающими, так как пациенты в течение 46 часов после операции были вертикализированы и смогли преодолеть расстояние более 30 метров, ни у одного из них не отмечалось мышечной слабости. PENG блок зарекомендовал себя как безопасный вариант с низким уровнем послеоперационных осложнений, которые не были непосредственно связаны с регионарной методикой. Проведенное исследование предоставляет полезную информацию именно о качестве раннего послеоперационного периода и достигнутого функционального результата, который позволит пациенту обслуживать себя самостоятельно. Для повышения эффективности PENG блока его можно использовать в сочетании с другими нервными блоками, работы в этом направлении ведутся [5].

Вывод. PENG блок обеспечивает адекватную послеоперационную анальгезию для пациентов после первичной тотальной артропластики тазобедренного сустава, уменьшает интенсивность боли и потребление опиоидов после операции. PENG блок легко и безопасно выполняется под ультразвуковым контролем и способствует быстрому восстановлению пациентов в послеоперационном периоде. Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования для определения эффективности блока PENG отдельно, а также в сочетании с другими блоками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bugada D, Bellini V, Lorini LF, Mariano ER. Update on Selective Regional Analgesia for Hip Surgery Patients. *Anesthesiol Clin*. 2018 Sep;36(3):403-415.
2. Del Buono R, Padua E, Pascarella G, Costa F, Tognù A, Teranova G, Greco F, Fajardo Perez M, Barbara E. Pericapsular nerve group block: an overview. *Minerva Anesthesiol*. 2021 Apr;87(4):458-466.
3. Girón-Arango L, Peng PWH, Chin KJ, Brull R, Perlas A. Pericapsular Nerve Group (PENG) Block for Hip Fracture. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Nov;43(8):859-863.
4. Greimel F, Maderbacher G, Zeman F, Grifka J, Meissner W, Benditz A. No Clinical Difference Comparing General, Regional, and Combination Anesthesia in Hip Arthroplasty: A Multi-center Cohort-Study Regarding Perioperative Pain Management and Patient Satisfaction. *J Arthroplasty*. 2017 Nov;32(11):3429-3433.
5. Kukreja P, Schuster B, Northern T, Sipe S, Naranje S, Kalagara H. Pericapsular Nerve Group (PENG) Block in Combination With the Quadratus Lumborum Block Analgesia for Revision Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case Series. *Cureus*. 2020 Dec 23;12(12):e12233.
6. Maradit Kremers H, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, Jiranek WA, Berry DJ. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Sep 2;97(17):1386-97.
7. Morrison C, Brown B, Lin D, et al. Analgesia and anesthesia using the pericapsular nerve group block in hip surgery and hip fracture: a scoping review. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. Published Online First: 27 October 2020.
8. Mysore K, Sancheti SA, Howells SR, et al. Postoperative analgesia with pericapsular nerve group (PENG) block for primary total hip arthroplasty: a retrospective study. *Can J Anesth*. 2020; 67:1673-1674.
9. Scala VA, Lee LSK, Atkinson RE. Implementing Regional Nerve Blocks in Hip Fracture Programs: A Review of Regional Nerve Blocks, Protocols in the Literature, and the Current Pro-

tocol at The Queen's Medical Center in Honolulu, HI. Hawaii J Health Soc Welf. 2019;78(11 Suppl 2):11-15.
10. Short AJ, Barnett JG, Gofeld M, et al. Anatomic Study of

Innervation of the Anterior Hip Capsule: Implication for Image-Guided Intervention Regional Anesthesia & Pain Medicine 2018;43:186-192.

SUMMARY

EFFICIENCY OF PERICAPSULAR NERVE GROUP BLOCK AFTER HIP ARTHROPLASTY

Kolomachenko V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Kharkiv Regional Clinical Trauma Hospital; Kharkov, Ukraine

Pericapsular Nerve Group (PENG) is a new regional method for the hip surgery. It can be easily performed under ultrasound control and can provide adequate anesthesia without muscle weakness.

The aim of the study was to estimate the clinical effectiveness of the Pericapsular Nerve Group block after hip arthroplasty in terms of analgesia and physical activity of patients.

The study included 30 patients (male/female=14/16) with ASA II-III physical status, the average age of the patients was 63.1±12.5 years, who undergone elective primary total hip arthroplasty for coxarthrosis or hip fracture under spinal anesthesia. At the end of the surgery PENG block was performed in the back position of the patient with 30 ml of 0.25% bupivacaine solution. The patients' abilities to overcome a walking distance in 30 meters without time limits were checked. The pain intensity according to Visual Analogue Scale was detected perioperatively. The dose of opioid (nalbuphine) administration, the duration of the PENG-block and the number of patients requiring additional therapy postoperatively were analyzed.

The average duration of the PENG block was 8 (7-14) hours

and it changed in a wide range with minimum – 4 h to maximum – 25 h. The intensity of postoperative pain was moderate (VAS 5-7 points) in 20% of patients), and mild (VAS 1-4 points) in 77% of patients. In the first 24 hours after the surgery, none of the patients was able to walk more than 30 meters. However, all patients were able to overcome this distance on the first or second postoperative days. The average time needed for such ability was 46 (29 - 55) hours after the blockade. This indicator was influenced by many factors, but it should be noted that nobody showed muscle weakness. 36% of patients did not need opioids on the day of surgery and 16.7% of patients did not need drugs during all postoperative period. 84% of patients did not need any additional pharmacological correction or interventions postoperatively.

The PENG block provides adequate postoperative analgesia and allows the early rehabilitation in patients after primary total hip arthroplasty.

Keywords: PENG, pericapsular nerve block, hip arthroplasty, regional anesthesia.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКА ПЕРИКАПСУЛЯРНОЙ ГРУППЫ НЕРВОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Коломаченко В.И.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования;
Харьковская областная клиническая травматологическая больница, Украина*

Блок перикапсулярной группы нервов (PENG) - новая регионарная методика в хирургии тазобедренного сустава, которая легко выполняется под ультразвуковым контролем и должна обеспечивать адекватное обезболивание без мышечной слабости.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности блока перикапсулярной группы нервов в обеспечении адекватности анальгезии и физической активности пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава.

В исследование включено 30 пациентов (16 женщин и 14 мужчин) с физическим статусом ASA II-III, средний возраст пациентов - 63,1±12,5 лет, которым в плановом порядке выполнено первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу заболевания или перелома под спинальной анестезией. Сразу после операции в положении пациента на спине проводили PENG блок, вводили 30 мл 0,25% раствора бупивакаина. Оценивалась способность преодолевать дистанцию 30 метров без ограничений по времени, максимальная интенсивность болевого синдрома, потребность в опиоидах (налбуфин), продолжительность блока и количество пациентов, требующих дополнительной терапии в послеоперационном периоде.

Продолжительность PENG блока составила, в среднем, 8 (7-14) часов, колеблясь в широких пределах - от 4 до 25 часов. Послеоперационная боль значительно уступала дооперационной по интенсивности, количество пациентов с умеренной болью составило 20% (5-7 баллов по ВАШ), в основном, у 77% пациентов боль была незначительной (1-4 балла по ВАШ). В первые 24 часа после операции пройти более 30 метров не удалось ни одному пациенту, однако все пациенты преодолели эту дистанцию на первый или второй послеоперационный день, в среднем, спустя 46 (29-55) часов после блокады. На этот показатель повлияло множество факторов, необходимо отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось мышечной слабости. На фоне стандартной схемы обезболивания 36% пациентов в день операции не нуждались в опиоидах, а 16,7% пациентов обошлись без наркотических средств в послеоперационном периоде. 84% пациентов в послеоперационном периоде не нуждались в дополнительной фармакологической коррекции или вмешательствах.

PENG блок обеспечивает адекватную послеоперационную анальгезию и позволяет проводить раннюю реабилитацию у пациентов после первичной тотальной артропластики тазобедренного сустава.

რეზიუმე

PERICAPSULAR NERVE GROUP-ის ბლოკის ეფექტურობა მენჯ-ბარძაყის სახსრის ენდოპროთეზირების შემდეგ

კ.კოლომაჩენკო

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ხარკოვის საოლქო კლინიკური ტრავმატოლოგიური საავადმყოფო, უკრაინა

პერიკაფსულური ჯგუფის ნერვების (PENG) დაბლოკვა (ბლოკი) წარმოადგენს ახალ რეგიონულ მეთოდს მენჯ-ბარძაყის სახსრის ქირურგიაში, რომელიც ადვილად ტარდება ულტრაბგერითი კონტროლის ქვეშ და უზრუნველყოფს ადეკვატურ გაუტკივარებას კუნთოვანი სისუსტის გარეშე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პერიკაფსულური ჯგუფის ნერვების დაბლოკვის კლინიკური ეფექტურობის შეფასება პაციენტების ადეკვატური ანალგეზიის და ფიზიკური აქტივობის მიღწევისათვის მენჯ-ბარძაყის სახსრის ენდოპროთეზირების შემდეგ.

კვლევაში ჩართული იყო 30 პაციენტი (16 ქალი, 14 მამაკაცი) ფიზიკური სტატუსით ASA II-III, საშუალო ასაკი – 63,1±12,5 წელი, რომელთაც დაავადების ან მოტეხილობის მიზეზით გეგმიურად, სპინალური ანესთეზიის ქვეშ ჩაუტარდა მენჯ-ბარძაყის სახსრის პირველადი ტოტალური ენდოპროთეზირება. ოპერაციის დასრულებისთანავე პაციენტებს, ზურგზე მწოლიარე მდგომარეობაში, ჩაუტარდა PENG დაბლოკვა – ბუპივაკაინის 0,25%-იანი ხსნარის 30 მლ შეყვანით. ფას-

დებოდა 30-მეტრიანი დისტანციის გადალახვის უნარი დროში შეზღუდვის გარეშე, ტკივილის სინდრომის მაქსიმალური ინტენსივობა, ოპიოიდების (ნალბუფინი) საჭიროება, დაბლოკვის ხანგრძლივობა და რაოდენობა პაციენტებისა, რომელნიც დამატებით თერაპიას საჭიროებენ პოსტოპერაციულ პერიოდში.

PENG დაბლოკვის ხანგრძლივობამ, საშუალოდ, შეადგინა 8 (7-14) სთ, მერყეობის ფართო დიაპაზონით – 4-დან 25 საათამდე. პოსტოპერაციული ტკივილის ინტენსივობა მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო ოპერაციამდელზე. პაციენტების რაოდენობამ ზომიერი ტკივილით შეადგინა 20% (5-7 ქულა ვიზუალურ-ანალოგური სკალით); პაციენტების 77%-ს აღენიშნებოდა უმნიშვნელო ტკივილი (1-4 ქულა ვიზუალურ-ანალოგური სკალით). ოპერაციის შემდგომ პირველი 24 საათის განმავლობაში 30 მეტრის გავლა შეძლო მხოლოდ ერთმა პაციენტმა; ეს დისტანცია ყველა პაციენტმა გადალახა პირველ ან მეორე პოსტოპერაციულ დღეს, დაბლოკვიდან, საშუალოდ, 46 (29-55) საათის შემდეგ. ამ მაჩვენებელზე იმოქმედა მრავალმა ფაქტორმა, მაგრამ არც ერთ პაციენტს არ აღენიშნა კუნთოვანი სისუსტე. გაუტკივარების სტანდარტული სქემის ფონზე პაციენტების 36%-ს ოპერაციის დღეს არ ესაჭიროებოდა ოპიოიდები, 16,7% კი პოსტოპერაციულ პერიოდში არ დასჭირდა ნარკოტიკული საშუალებები. პაციენტების 84%-ს პოსტოპერაციულ პერიოდში არ დასჭირდა დამატებითი ფარმაკოლოგიური კორექცია, ან ჩარევა. PENG დაბლოკვა (ბლოკი) უზრუნველყოფს ადეკვატურ პოსტოპერაციულ ანალგეზიას და იძლევა ადრეული რეაბილიტაციის შესაძლებლობას პაციენტებში მენჯ-ბარძაყის სახსრის პირველადი ტოტალური ართროპლასტიკის შემდეგ.

АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

Хоробрых Т.В., Воеводина А.А., Короткий В.И., Гогохия Т.Р., Паталова А.Р., Клашук А.Е.

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет);
Институт клинической Медицины им. Н. В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация*

В научной литературе справедливо отмечается ежегодное увеличение количества больных с рефлюкс-эзофагитом, обусловленного грыжей пищеводного отверстия диафрагмы [4,8], и как наиболее распространённое заболевание желудочно-кишечного тракта [11,12]. Отмечается возрастающий предметный интерес медицинского сообщества к исследованию нарушений функциональных взаимосвязей желудочно-кишечного тракта и патологии кардиального характера [2]. Симптоматика рефлюкс-эзофагита, осложнённого гастрокардиальным синдромом, проявляется болью за грудиной и в области сердца, повышением артериального давления, нарушениями сердечного ритма [1]. Рефлюкс-эзофагит рассматривают как непосредственный триггер аритмий [3]

в этиологическом плане суправентрикулярного характера (экстрасистолия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия) [5]. Возникновение аритмий у больных рефлюкс-эзофагитом является результатом дисбаланса вегетативных влияний на сердце. Исследование D. Johnson [13], изучающее роль рефлюкс-эзофагита в патогенезе суправентрикулярных аритмий, фактически предопределяет мощное влияние автономной нервной системы на развитие аритмий. У некоторых пациентов повышение тонуса блуждающего нерва предполагает парадоксальное возникновение тахикардии. Аритмия при грыже пищеводного отверстия диафрагмы возникает в результате механического сдавления передней стенки левого предсердия проходящей по пищево-

ду пищи [9]. Длительное сдавление вызывает ишемию этой зоны, содействуя формированию патологических путей по типу reentry. В качестве другого механизма рассматривается воспалительный процесс в стенке пищевода, как результат рефлюкс-эзофагита, способного переходить в близко расположенную стенку левого предсердия, что не исключает возможность возникновения фибрилляций предсердий. Обоснованно указано на возможность неверной трактовки variability клинических симптомов с учетом локализации и характера болевого синдрома пациента [15]. Назначаемые в данной ситуации блокаторы кальциевых каналов и нитраты, при лечении болей в грудной клетке, расслабляют нижний пищеводный сфинктер с последующим увеличением кислотного рефлюкса [14]. Последствия, связанные с несвоевременной диагностикой причин и динамики возникновения аритмий у больных грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, могут быть весьма негативными, а выявление которых влияет на надлежащий оптимальный и, что немаловажно, своевременный, выбор тактики лечения.

Целью исследования явилось определение возникновения аритмии как одного из проявлений гастрокардиального синдрома у больных грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагитом и оценка результатов антирефлюксной операции в динамике регрессии аритмий.

Материал и методы. Проанализирована 101 история болезни пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и рефлюкс-эзофагитом в возрасте от 28 до 83 лет. Критериями исключения являлись острый инфаркт миокарда в течение последних двух месяцев, злокачественные новообразования, обострение сопутствующих заболеваний, порок сердца. В мероприятиях по диагностике пациента использовали данные, полученные рентгенологическим методом, являющимся наиболее информативным и основным методом исследования. С целью анализа сердечных функций применяли следующие диагностические процедуры - электрокардиограмму и холтеровское мониторирование.

Полученные результаты обрабатывались с помощью методов математической статистики с использованием стандартного пакета программного обеспечения «Statistica 6.1 for Windows».

Результаты и обсуждение. Проанализированы клини-

ческие проявления гастрокардиального синдрома больных грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагитом (диаграмма 1).

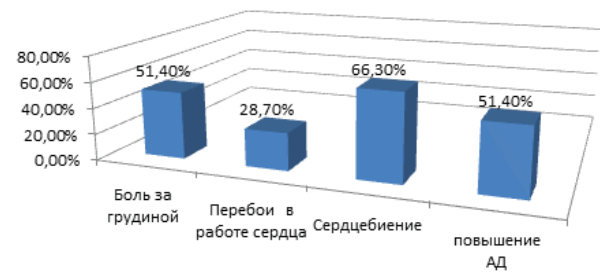


Диаграмма 1. Жалобы больных грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагитом

Боли за грудиной выявлены у 52 (51,4%) больных, перебои в работе сердца - у 29 (28,7%), сердцебиение - у 67 (66,3%), повышение АД - у 52 (51,4%) больных. При тщательном сборе анамнеза у 83,2% больных проявление кардиальных симптомов связано с провоцирующими факторами, в частности приемом пищи, горизонтальным положением тела.

В результате рентгенологического обследования установлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, проведено распределение согласно классификации грыж Б.В. Петровского и Н.И. Каншина [7]. Используя данные, полученные рентгенологическим методом, проведен анализ частоты возникновения аритмий у обследованных больных (таблица 1).

Статистически ($p > 0,05$), подтверждается, что аритмии характерны для кардиофундальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы и больших ГПОД (ПОД > 6).

Совершенно справедлив вывод А.Ф. Черноусова об оценке приобретенного укорочения пищевода, как закономерности осложнения рефлюкс-эзофагита на фоне скользкой грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [10], путем использования классификации А.Ф. Черноусова по степени укорочения пищевода, согласно которой при I степени укорочение кардия фиксирована не выше 4 см над диафрагмой, при II степени выше 4 см, соотнесли число аритмий (таблица 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Вариант ГПОД	n	Аритмия
кардиальные ГПОД	45	8 (18,1%)
кардиофундальные ГПОД	40	16 (40%)
субтотальные ГПОД	15	10 (66,6%)
тотальные ГПОД	1	1 (100%)
Всего	101	35

Таблица 2. Наличие аритмии по основному заболеванию в зависимости от степени укорочения пищевода.

Виды ГПОД	Укорочение пищевода I степени	Укорочение пищевода II степени
кардиальные ГПОД	6 (18,7%)	2 (25,0%)
кардиофундальные ГПОД	5 (31,2%)	11 (68,7%)
субтотальные ГПОД	4 (40,0%)	6 (60,0%)
тотальные ГПОД	0	1 (100,0%)

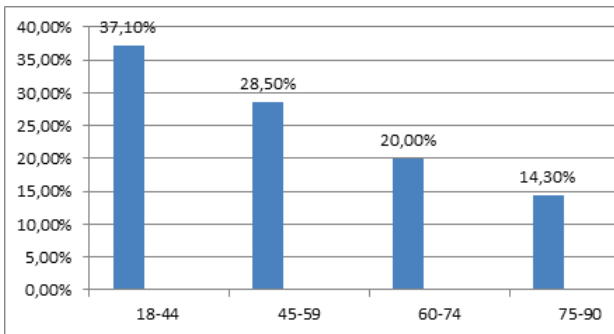


Диаграмма 2. Возрастная категория аритмий

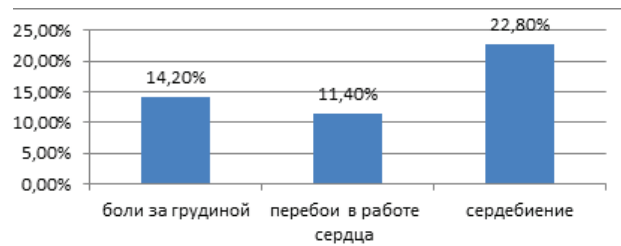


Диаграмма 3. Жалобы больных после антирефлюксной операции

Таблица 3. Результаты ЭКГ в послеоперационном периоде

Нарушения автоматизма	Сунусовая тахикардия	5 (14,2%)
	Синусовая брадикардия	15 (42,8%)
Нарушения проводимости	Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	4 (11,4%)
	АВ-блокада I ст.	8 (22,8%)
	Блокада правой ножки пучка Гиса	2 (5,7%)
Нарушения возбудимости	Предсердная экстрасистолия	9 (25,7%)
	Желудочковая экстрасистолия	3 (8,5%)
	Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	2 (5,7%)

Достоверно ($p>0.05$), что аритмии характерны для грыж пищеводного отверстия диафрагмы с укорочением пищевода II степени. Таким образом, клинические проявления аритмии зависят от степени укорочения пищевода, чем выше степень, тем чаще проявления аритмии.

Взаимосвязь распространения аритмии, согласно классификации возрастов, принятой Всемирной Организацией Здравоохранения, приведена на диаграмме 2.

Из данных диаграммы 2 следует, что аритмия характерна для молодого возраста ($p>0.05$).

Установлено взаимоотягочающее влияние длительно существующего рефлюкс-эзофагита и ГПОД на развитие аритмии: у пациентов с длительностью заболевания до 1 года аритмия выявлена в 4 (11,4%) случаях, от 1 года до 5 лет - в 6 (17,1%), от 5 до 10 лет - в 10 (28,5%), более 10 лет - в 15 (42,8%) случаях. Отмечена взаимосвязь со более длительным анамнезом ГПОД ($p>0.05$).

У 35 пациентов с диагностированными нарушениями ритма отмечались изменения на ЭКГ. Обнаружено, что нарушения автоматизма: синусовая тахикардия наблюдалась у 8 (22,8%) пациентов, синусовая брадикардия - у 23 (65,7%). Нарушения проводимости: АВ-блокада - у 15 (42,8%) пациентов, неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса - у 8 (22,8%) пациентов, блокада правой ножки пучка Гиса - у 5 (14,2%). Нарушения возбудимости: предсердная экстрасистолия выявлена у 17 (48,5%) пациентов, желудочковая экстрасистолия - в 7 (20,0%) случаях, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия - у 5 (14,2%). По данным холтеровского мониторирования, паузы, связанные с синусовой аритмией выявлены у 35 (100,0%), одиночные наджелудочковые - у 28 (80,0%) и желудочковые экстрасистолы - у 16 (45,7%) больных. С жалобами на боли за грудиной пациенты за медицинской помощью обращались к терапевтам, кардиологам. С целью купирования болевого синдрома назначали антиангинальные препараты - б-адреноблокаторы,

нитраты, блокаторы Са-каналов.

Всем 35 пациентам с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и аритмиями выполнена антирефлюксная операция, так как коррекции рефлюкс-эзофагита осуществляется только хирургическим путем [6]. Пациенты в послеоперационном периоде продолжали получать назначенную антиангинальную терапию. Эндовидеохирургически прооперирован 21 больной, по лапаротомному доступу - 14 пациентов. При укорочении пищевода I степени или без него выполняли фундопликацию по методике А.Ф. Черноусова, при укорочении II степени - клапанную гастропликацию. Фундопликация выполнена у 15 (42,8%), клапанная гастропликация - у 20 (57,1%) пациентов. Задняя крурорафия с целью профилактики миграции содержимого брюшной полости выполнена у 8 (22,8%) пациентов, передняя крурорафия - у 2 (5,7%). Конверсии доступа не отмечено. После проведенного антирефлюксного оперативного лечения признаков рефлюкс-эзофагита рентгенологически не определялось. В послеоперационном периоде клинические проявления у 35 больных с выявленными аритмиями значительно уменьшились (диаграмма 3).

У 5 (14,2%) больных из 35 прооперированных с аритмиями отмечались боли за грудиной, у 3 (11,4%) - перебои в работе сердца, у 8 (22,8%) - сердцебиение отмечали. Достоверно ($p>0.05$) отмечается снижение клинических проявлений.

В послеоперационном периоде 35 пациентам с выявленными аритмиями после антирефлюксной операции выполнялась ЭКГ, на которой отмечалось достоверное ($p>0.05$) снижение показателей нарушения автоматизма, проводимости и возбудимости (таблица 3).

По данным выполненного холтеровского мониторирования в послеоперационном периоде паузы, связанные с синусовой аритмией выявлены у 15 (42,8,0%), одиночные наджелудочковые - у 13 (37,1%) и желудочковые экстраси-

стола - у 7 (20,0%), что указывает на достоверное ($p > 0.05$) снижение.

Антирефлюксное оперативное лечение у больных грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и выявленной при данном заболевании аритмии было эффективным, на что указывают результаты инструментальных методов обследования и качество жизни пациентов до и после оперативного вмешательства.

Выводы. В заключение следует подчеркнуть, что аритмии на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, связанные с анатомопографическими и физиологическими особенностями, являются частой клинической ситуацией, характеризующейся взаимоотношающим влиянием обоих заболеваний на течение друг друга. Инструментальное исследование состояния сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта показало, что наблюдается улучшение показателей нарушенного сердечного ритма, связанных с основным заболеванием, коррекция которых возможна только при хирургическом лечении основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.П., Пикулев Д.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца — существует ли синдром взаимного отягощения? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. № 29 (4). С.66–73.
2. Антропова О.Н., Пырикова Н.В., Осипова И.В. Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. 2019. №7. С.103-109.
3. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011; 21 (3): 4–12.
4. Вострякова Т.В., Шлейкова Е.Н., Пышкин С.А. Частота выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 11 (111). С. 94.
5. Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Рябова Е.А. Вариабельность сердечного ритма у больных ГЭРБ. Мед. альманах. 2013; 25 (1): 37–40.
6. Можаровский ВВ, Цыганов АА, Можаровский КВ, Тарасов АА. Оценка эффективности хирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Хирургия Журн им НИ Пирогова. 2017;(6):28-32. doi: 10.17116/hirurgia2017628-32.
7. Петровский Б.В., Каншин Н.Н. Классификация грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Вестник рентгенологии и радиологии — 1966. — №5. — С. 3 - 7.
8. Кач С.М. Современные подходы к инициальному и противоречивому лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология. 2015. Т. 57. № 3. С.142-146.
9. Федосеева О.С. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца: особенности клинического течения и инструментальной диагностики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 30 с.
10. Черноусов А. Ф. Клиника и хирургическое лечение приобретенного короткого пищевода: Автореферат дис. на

соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Науч.-исслед. ин-т клинич. и эксперим. хирургии М-ва здравоохранения РСФСР. - Москва : [б. и.], 1965. - 14 с.

11. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014;63:871–80.
12. Huddy J.R., Markar S.R., Ni M.Z., M. Morino, Targarona E.M., Zaninotto G., Hanna G.B. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A metaanalysis and European survey study. Surgical Endoscopy. 2016;12:5209–5221.
13. Dickman R., Maradey-Romero C., Gingold-Belfer R., Fass R. Unmet Needs in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease // J Neurogastroenterol Motil. 2015 Jul; 21(3): 309–319. Published online 2015 Jul 3.
14. Maradey-Romero C., Fass R. New therapies for non-cardiac chest pain // Curr Gastroenterol Rep. 2014. №16. P. 390
15. Dave S., Witkiewitz K., Mc Mahon J., Pinderhughes E. Indirect effects of the fast track intervention on conduct disorder symptoms and callous/unemotional traits: distinct pathways involving discipline and warmth. Journal of abnormal child psychology. 2016. - № 3. - P. 587–597

SUMMARY

ARRHYTHMIAS IN PATIENTS OPERATED ON FOR HIATAL HERNIA

Khorobrykh T., Voevodina A., Korotky V., Gogokhia T., Patalova A., Klaushuk A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation. N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russian Federation

The purpose of this publication is to identify the prevalence of arrhythmias as one of the manifestations of gastrocardial syndrome in patients with hernias of the esophageal orifice of the diaphragm and reflux esophagitis. To evaluate the results of anti-reflux surgery in the dynamics of arrhythmia regression.

Materials and methods: the study included 101 patients with hiatal hernias who were undergoing inpatient examination and treatment.

Arrhythmia was detected in 35 (34.6%) of 101 patients with hernias of the esophageal orifice of the diaphragm. Arrhythmias are characteristic of cardiofundal (40%), subtotal (66.6%) and total (100.0%) hernias of the esophageal orifice of the diaphragm, were recorded at a younger age, were dependent on the duration of the underlying disease. Clinical manifestations of arrhythmia depended on the degree of shortening of the esophagus, most often arrhythmias occurred with shortening of the esophagus of the II degree in cardiofundal hernias (68.7%), subtotal (60.0%) and total (100.0%). As a result of antireflux surgery, clinical manifestations of arrhythmia regressed in 19 (54.3%), in 26 (74.2%) patients, electrocardiogram and Holter monitoring indicators decreased or were absent altogether.

In conclusion, it should be emphasized that arrhythmias on the background of hernia of the esophageal orifice of the diaphragm, associated with anatomotopographic and physiological features, are a frequent clinical situation characterized by the mutually aggravating effect of both diseases on each other. An instrumental study of the state of the cardiovascular system in the pathology of the upper gastrointestinal tract showed that there is an

improvement in the indicators of cardiac arrhythmias associated with the underlying disease, the correction of which is possible only with surgical treatment of the underlying disease.

Keywords: hiatal hernias, reflux esophagitis, arrhythmia.

РЕЗЮМЕ

АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

Хоробрых Т.В., Воеводина А.А., Короткий В.И., Гогохия Т.Р., Паталова А.Р., Клаушук А.Е.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

Целью исследования явилось определить частоту развития аритмии как одного из проявлений гастрокардиального синдрома у больных грыжами пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагитом и оценить результаты антирефлюксной операции в динамике регрессии аритмий.

В исследование включен 101 пациент с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, находившийся на стационарном обследовании и лечении.

У 35 (34,6%) из 101 пациента с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы выявлена аритмия. Аритмии характерны для кардиофундальных (40%), субтотальных (66,6%) и тотальных (100,0%) грыж пищеводного отверстия диафрагмы, зарегистрированы в более молодом возрасте, имеют зависимость от длительности основного заболевания. Клинические проявления аритмии зависят от степени укорочения пищевода, чаще аритмии встречаются с укорочением пищевода II степени при кардиофундальных грыжах (68,7%), субтотальных (60,0%) и тотальных (100,0%).

В результате антирефлюксной операции клинические проявления аритмии регрессировали у 19 (54,3%) пациентов, у 26 (74,2%) показатели электрокардиограммы и холтеровского мониторирования снизились или отсутствовали вовсе.

В заключение, следует подчеркнуть, что аритмии на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, связанные с анатомографическими и физиологическими особенностями, являются частой клинической ситуацией, характеризующейся взаимоотношениями влияния обоих заболеваний на течение друг друга. Инструментальное исследование состояния сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта показало, что коррекция нарушений сердечного ритма, связанных с основным заболеванием, возможна только при хирургическом лечении основного заболевания.

რეზიუმე

არითმიები დიაფრაგმის საყლაპავის ხერეღის თიაქრის გამო ნაოპერაციებ პაციენტებში

ტ.ხორობრიხი, ა.ვოეოდინა, ვ.კოროტკი, ტ.გოგოხია, ა.პატალოვა, ა.კლაუშუკი

მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სეჩენოვის უნივერსიტეტი); ნ.სკლიფოსოვსკის სახ. კლინიკური მედიცინის ინსტიტუტი, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არითმიის, როგორც გასტროკარდიული სინდრომის ერთ-ერთი გამოვლინების, განვითარების სიხშირის განსაზღვრა პაციენტებში დიაფრაგმის საყლაპავის ხერეღის თიაქრით და რეფლუქს-ეზოფაგიტით და ანტირეფლუქსური ოპერაციის შედეგების შეფასება არითმიების რეგრესის დინამიკაში.

კვლევაში ჩართული იყო სტაციონარულ კვლევასა და მკურნალობაზე მყოფი 101 პაციენტი დიაფრაგმის საყლაპავის ხერეღის თიაქრით.

დიაფრაგმის საყლაპავის ხერეღის თიაქრის მქონე 35 (34,6%) პაციენტს გამოუვლინდა არითმია. არითმიები დამახასიათებელია დიაფრაგმის საყლაპავის ხერეღის კარდიოფუნდური (40%), სუბტოტალური (66,6%) და ტოტალური (100,0%) თიაქრებისათვის, რომელიც დადგენილია უფრო ახალგაზრდა ასაკში და დამოკიდებულია ძირითად დაავადების ხანგრძლივობაზე. არითმიების კლინიკური გამოვლინებანი დამოკიდებულია საყლაპავის დამოკლების ხარისხზე; არითმიები უფრო ხშირია საყლაპავის II ხარისხის დამოკლების შემთხვევაში კარდიოფუნდური (68,7%), სუბტოტალური (60,0%) და ტოტალური (100,0%) თიაქრების დროს.

ანტირეფლუქსური ოპერაციის შედეგად არითმიების კლინიკური გამოვლინებები რეგრესირდა 19 (54,3%) პაციენტში, 26 (74,2%) პაციენტში კი ელექტროკარდიოგრაფიული და ჰოლტერ-მონიტორინგის მაჩვენებლები შემცირდა, ან საერთოდ არ იყო გამოხატული.

ავტორები დაასკვნიან, რომ არითმიები დიაფრაგმის საყლაპავის ხერეღის თიაქრის ფონზე, დაკავშირებული ანატომიურ-ტოპოგრაფიულ და ფიზიოლოგიურ თავისებურებებთან, ხშირ კლინიკურ სიტუაციას წარმოადგენს, ახასიათებს ურთიერთდამამძიმებელი მოქმედება ორივე დაავადების მიმდინარეობაზე. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ინსტრუმენტულმა კვლევამ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა განყოფილების პათოლოგიის დროს აჩვენა, რომ ძირითად დაავადებასთან დაკავშირებული გულის რიტმის დარღვევების კორექცია შესაძლებელია მხოლოდ ძირითადი დაავადების ქირურგიული მკურნალობის პირობებში.

FEATURES OF EJACULATE MICROBIOCENOSIS IN MEN WITH IMPAIRED FERTILITY, DEPENDING ON THE TYPE OF CONSUMED ALCOHOLIC BEVERAGES

Vorontsova L., Kozachuk A., Kovalenko V.

Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Laboratory Immunology, State Institution "Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine", Zaporozhye, Ukraine

Male fertile damage is a crucial factor in conjugal sterility; according to certain statistics, male factor may occur in 50 percent of situations when a married couple is unable to produce a child [2, 20].

Routine analysis is the most common method for diagnosing male infertility, but it does not always allow for a definitive diagnosis because morphofunctional indices of sperm in around 15% of infertile guys correspond to normal values [7,11, 22].

Infectious and toxic substances are the most common causes of male infertility, according to updated sources [13,16].

Human normal microflora is a collection of microbiocenoses found in a healthy person's body. Though the host organism's close association with microflora cannot be avoided, conflicts might arise when protective, regulatory, and purifying activities are critical [4,21].

All issues relating to the imbalance of a microorganism's microflora as an integral system have gained critical importance in recent years [1].

Under the right circumstances, relatively pathogenic bacteria can cause autoinfection in people with little resistance or in people who have moved to a rare biotope. Autoflora activation happens in response to a variety of harmful impacts on the human body [6]. Alcohol is one of the external factors capable of significantly altering the taxonomic and functional composition of microflora, hence promoting the development of many illnesses [19].

Toxins that are exotoxins Dysbacteriosis is caused by alcoholic beverages, which causes endotoxins to flow more quickly into the lymphatic system, portal and systemic blood flow, and the abdominal cavity. Endotoxemia thus became the most common cause of erectile dysfunction [9].

According to the WHO, the overall annual consumption of alcohol in litres of pure ethanol per person (aged 15 and older) in Ukraine is 13.9 litres, with yearly consumption by kind of alcoholic drink being as follows: Strong alcoholic drinks accounted for 48%, bear for 40%, wine for 9%, and others for 3% [23].

But despite the interest for investigations aimed at these problems, we haven't yet data on homeostasis changes concomitant dysbiosis of the urogenital tract in men with a damaged reproductive function depending on peculiarities of alcoholic anamnesis. Hence above-mentioned, the aim of our research is to study the influence of ejaculate microbiocenoses on nonspecific immunity factors in males suffering from damages of fertile function depending on the kind and amount of alcohol consumed.

Material and methods. 73 men aged between 24 and 45 years old (average age is 35) have been examined. They presented their written informed agreement for participation in this study. The agreement has been approved by Committee of Bioethics at State Establishment "Zaporozhye medical Academy of postgraduate education of Health Ministry of Ukraine" and it was drawn in conformity with ethical, moral and legal requirements of Ministry of Health of Ukraine № 281 on 01. 11. 2000.

Any concomitant pathology neither in organs nor in systems have been revealed. All patients picked out for study had no allergic, autoimmune, oncologic diseases, tuberculosis, viral hep-

atitis B and C and VHI infection.

Difference in weight amid men under research has not been noticed, because groups have been composed without regard for this criterion

All patients have been divided into three groups. The first (control one) included 17 healthy fertile men, who don't consume any alcoholic drinks and have 1-2 children aged between 1 to 5 years old. The second group (comparison) included 17 men fertile damages free, who consume all kinds of alcoholic drinks but don't abuse them (1 - 2 alcohol doses approximately once per 1 - 3 months). The third group has been composed of 39 men with ejaculate fertile damages, who drink excess alcohol (6 and more alcohol units for once only or 22 and more doses weekly). Depending on the kind of alcohol this group has been divided in three subgroups: IIIa included 12 patients drinking excess strong alcohol; IIIb included 15 patients drinking excess bear. IIIc (combined group) numbered 12 patients drinking excess both bear and strong alcohol.

All men have been submitted to complex examination, including interrogation, spermiological analysis, studying condition of cellular agents in innate immunity, bacteriological examination of ejaculate and statistical interpretation of data obtained.

To assess alcohol consumption, the interrogation has been carried out with screening test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) elaborated by WHO, where alcohol consumption has been assessed during last year [17,18].

According to WHO criteria alcohol dose is equal 10.0 pure alcohol (12.7ml spirit).

Proceeding from data obtained and WHO recommendations we have determined the following risks for using alcohol: higher (6 and more doses daily or more than 42 doses a week), middle (no more 5 doses a day or 22 - 41 doses a week); lower subgroup (no more than 3 - 4 doses a day or less than 22 doses a week) [24].

After interrogation performed it has been established that in the third group under research (III) 25% males used strong alcohol (vodka, cognac, whisky, spirit), 32% drank excess bear and 43 % used simultaneously excess bear and strong alcohol. It has been determined, that all men examined had northern type in drinking alcohol, that means: great doses for short time.

Semen analysis was performed over standard technique recommended by WHO, 1999. During ejaculate analysis volume, color, consistency, pH, concentration of spermatozoa in 1 ml ejaculate and their total amount, degree of motility and microscopic investigation of stained specimen have been assessed.

Taking material for bacteriological investigation has been performed in conformity to standard technique for all patients (ejaculate has been taken in sterile container). The material has been delivered to laboratory, where inoculation on bloody, yolk - saline agar, medium Endo and medium Saburo has been carried out. Inoculations have been placed in thermostat at 37° C for 24 - 72 hours [12].

The assessment of findings after examination included quantitative count (titer), that is, evaluation of number for colony forming units (CFU/ml) in 1 ml and specification of all signifi-

cant morphotypes. Considered as significant was number of bacteria exceeding CFU/ml.

The indices for phagocytic link of immune system have been studied in all patients

Assessment for phagocytic activity of neutrophils in the blood based on the method for determination of absorptive and digestive capacity to microbe test-culture after joint preincubation [15] has been carried out.

Assessment for oxygen-dependent metabolism of neutrophils (NBT-test) and functional cell reserve (NBT-test induced) has been performed [3].

Statistical analysis of data obtained was performed using computer programs set STATISTICA (StatSoft Statistics v.7.0.). Statistical significance of compared values with distribution different from standard, assessed by Kolmogorov-Smirnov test, has been established using Wald-Wolfowitz runs test at the significance level of 0,05. The data under consideration are presented as median (Me) and interquartile scope (RQ), presenting difference between meanings of 75 and 25 percentiles (RQ=75% UQ – 25% LQ), where UQ is upper quartile and LQ is lower quartile.

Results and discussion. Microbial association plays a key role in maintaining normal homeostasis, that is why microflora is considered as an aggregate of great number of microbiocenoses, those damages may lead to severe complications in human body [10].

The findings of microbiological examination of ejaculate with account for kind and amount of alcohol used have shown that in men of all groups under research bacteria such as G⁻ (Enterobacter), G⁺ (Enterococcus, Streptococcus, Staphylococcus), as well as fungi Candida have been revealed.

The first (control) group was characterized by ejaculate fertility preserved accordingly to the standard values, recommended by WHO (Table 1). Microbiological examination of ejaculate in the first group has shown the growth for Streptococcus mitis in 7 (41%) from 17 cases and Enterococcus faecalis in 1 case (6%), but the number of each was less than CFU/ml; that, evidently

didn't affect male fertile function because children were born in their marriage without using assisted reproductive technologies. In 9 (53%) samples of ejaculate the growth of bacteria was not observed.

While examining native and stained specimen under microscope in II group patients active and not motile spermatozoa decreased by 12% on average and fixed forms increased by 91% compared to control group values. Concentration of spermatozoa in 1 ml and their total amount in ejaculate has been decreased by 25% on average and 6% compared to the values of control group. Pathologic forms increased by 109% secondary to decreasing standard forms of spermatozoa by 31% concerning values of control group.

Microbiological examination of ejaculate in second group has shown in 11 cases (65%) relatively pathogenic flora presented only by Enterococcus faecalis - CFU/ml. In 6 samples of ejaculate (35%) the growth of bacteria was not observed.

In men of IIIa group decreasing amount of active and not motile spermatozoa was noted by 23% respectively to I group. An amount of fixed spermatozoa has considerably increased on average by 135% comparatively to values in control group; dyskinetic spermatozoa invisible in other groups have been revealed. Spermatozoa concentration for 1ml and total spermatozoa amount in ejaculate have been decreased by 50% and 35% in regard to values in control group, respectively.

Microscopic investigation of stained specimen in patients of IIIa group has shown decreasing standard spermatozoa amount on average by 45%, as well as increasing amount of pathologic forms by 187% comparatively with values in control group.

Microbiological examination of ejaculate in IIIa group has revealed in 3 (25%) from 12 cases Staphylococcus haemolyticus, whereas in 2 cases (17%) in number CFU/ml, in 1 (5%) in number CFU/ml; in 3 samples (25%) Staphylococcus epidermidis in number CFU/ml and in 5 cases (42%) Enterococcus faecalis, whereas in 4 samples (33%) in number CFU/ml and in 1 case (9%) with > CFU/ml. In 1 sample of ejaculate (8%) the growth of bacteria was not observed.

Table 1. The main values of spermogram in men depending on kind and amount of alcohol consumed Me (75% UQ – 25% LQ = RQ)

Values, units	I group (n=17)	II group (n=17)	IIIa group (n=12)	IIIb group (n=15)	IIIc group (n=12)
Spermatozoa active and not mobile (%)	89 (91-88=3)	78* (80-76=4)	69** (72-64=8)	68* (74-55=19)	63*** (68-53=15)
Dyskinesis (%)	0 (0-0=0)	0* (2-0=2)	4** (9-2=7)	5* (9-2=7)	7** (9-4=5)
Spermatozoa fixed (%)	11 (12-9=3)	21* (23-19=4)	26* (31-23=8)	25** (36-22=14)	31*** (38-26=12)
Spermatozoa concentration on (×10 ⁶ /ml)	95 (108-79=29)	72 (112-62=50)	48** (59-29=30)	59 (103-24=79)	44*** (76-22=54)
Total spermatozoa amount in ejaculate (×10 ⁶)	285 (390-231=159)	268 (393-166=227)	186 (224-88=136)	264 (328-63=265)	126** (234-79=155)
Standard spermatozoa (%)	78 (80-75=5)	54* (60-49=11)	43* (46-28=18)	30** (38-27=11)	29** (39-19=20)
Total amount of pathologic spermatozooids (%)	22 (25-20=5)	46* (51-40=11)	63** (72-56=16)	70** (73-62=11)	71** (81-61=20)

notes: * – statistically significant difference compared to control group (p<0.05), ** – statistically significant difference compared to II group (p<0.05), *** – statistically significant difference compared to IIIb group (p<0.05)

Table 2. Functional and metabolic status of neutrophils in men depending on kind and amount of alcohol used Me (75%Q – 25%Q = RQ)

Value, units	Group I (n=17)	Group II (n=17)	Group IIIa (n=12)	Group IIIb (n=15)	Group IIIc (n=12)
NPI at 30 min, %	66 (68-66=2)	52* (60-45=15)	55 (72-38=34)	49* (53-34=19)	48* (61-29=32)
NPN at 30 min., c.u.	2,2 (2,3-2=0,3)	1,4* (1,7-1,3=0,4)	1,45* (1,5-1,4=0,1)	1,5* (1,7-1,4=0,3)	1,7* (1,8-1,4=0,4)
NPI at 120 min, %	56 (57-55=2)	50* (57-42=15)	51 (70-32=38)	40 (55-32=23)	50* (60-29=31)
NPN at 120 min., c.u.	3 (3,1-2,9=0,2)	1,3* (1,5-1,2=0,3)	1,25* (1,3-1,2=0,1)	1,7* (1,8-1,3=0,5)	1,5* (1,7-1,4=0,3)
NBTsp., c.u.	2 (2,1-1,9=0,2)	1,7 (1,8-1,5=0,3)	1,9 (1,9-1,9=0)	1,7 (2-1,5=0,5)	1,7*** (1,7-1,3=0,4)
NBTst., c.u.	2 (2,1-1,9=0,2)	2 (2,1-1,9=0,2)	2,2 (2,4-2=0,4)	1,9 (2-1,5=0,5)	1,9 (2-1,5=0,5)

notes: * – statistically significant difference compared to control group ($p < 0.05$),

** – statistically significant difference compared to group IIIa ($p < 0.01$)

Revealing association Staphylococcus haemolyticus - Staphylococcus mitis in 2 (14%) from 12 males of IIIa group with associate number CFU/ml was very important.

While investigating spermatozoa motility in IIIb group men reliable amount of active and not motile spermatozoa decreased on average by 24% and increased fixed spermatozoa on average by 127% comparatively control group. Concentration values of spermatozoa in 1 ml ejaculate for men from IIIb group have been decreased on average by 38% respectively to control group. The amount of pathologic spermatozoa has been increased compared to analogous values in control group by 218% secondary to decreasing standard spermatozoa on average by 62%.

Microbiological examination of males ejaculate in IIIb group has shown the growth for Staphylococcus epidermidis CFU/ml in 4 (27%) cases from 15, in 3 (18%) cases Enterococcus faecalis (CFU/ml) and Escherichia coli in 4 (27%) cases whereas in 3 men (18%) in number CFU/ml and in 1 men (9%) with >CFU/ml. In 4 samples of ejaculate (28%) the growth of bacteria was not observed.

Associations including various microorganisms in ejaculate have been revealed in 5 (32%) cases as: Enterococcus faecalis - Candida albicans in 2 samples (13%); Enterococcus faecalis - Streptococcus agalactiae in 1 (7%) case; Enterococcus faecalis - Staphylococcus epidermidis in 2 samples (13%), whereas the number of each associate was more than CFU/ml.

When investigating under microscope the main values of spermogram in men of IIIc group decreasing active and not motile spermatozoa have been observed on average by 29% and increasing amount of fixed forms by 177% respectively analogous values in control group. Increasing dyskinetic forms in IIIc group was observed on average by 75% and 40% compared to IIIa and IIIb groups, respectively. Decreasing spermatozoa concentration in 1 ml of ejaculate on average by 53% and consequently, total amount of spermatozoa in ejaculate by 56% relatively values in control group have been observed.

The amount of pathologic spermatozoa in IIIc group reliably increased by 222% and the amount of standard spermatozoa decreased on average by 63% comparatively analogous to values in control group.

Microbiological examination of ejaculate in men from IIIc group has revealed in 3 (29%) from 12 cases Escherichia coli (3000 CFU/ml); in 2 (14%) – Enterococcus faecalis (CFU/ml);

in 2 (14%) – Klebsiella pneumoniae (CFU/ml) and in 2 (14%) cases Staphylococcus epidermidis > CFU/ml.

Associations of different microorganisms have been revealed in 3 (29%) cases in ejaculate of men amid IIIc group. They were presented by the following associations: Enterococcus faecalis - Staphylococcus haemolyticus in 1 case (8%); Enterococcus faecalis - Staphylococcus epidermidis in 2 cases (17%), whereas the number of each was more than CFU/ml.

Thus, the low level of alcoholic drink consumption was accompanied by fluctuations of spermatogenesis values in admissible limits of standards recommended by WHO. Mild teratozoospermia and dyskinesia were observed in abusing strong alcohol, mild dyskinesia was observed secondary to pronounced teratozoospermia in abusing beer; abundance of mixed alcoholic drinks led to subsequent intensification of oligo-asthenoteratozoospermia and dyskinesia aggravating disorders of ejaculate fertile properties.

At the same time, it was found that G⁺ flora only (Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis) was observed in drinking excess strong alcohol but in drinking excess bear and mixed alcohol both G⁺ microflora (Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus faecalis) and G⁻ (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae) were revealed, whereas microorganisms associations were revealed in men of all groups under research and their greatest amount was observed in drinking excess bear.

Agents of pathogenicity, including relatively pathogenic ones affect in different manner mechanisms developed evolutionally for regulating immune protection of microorganism [5], that plays a key part in providing its homeostasis and minimization for consequences of any pathological process, those result depends mostly on adequate function in different links of immunity [4]. Thus, studying cellular factors of innate immunity became the following stage of our research.

On basis of our study on functional and metabolic status of neutrophils in men from II, IIIa, IIIb, IIIc it has been revealed lowering absorbing function of neutrophils (NPI) as both at 30 min. by 21%, 17%, 26%, 27% and at 120 min. by 11%, 9%, 29% and 11%, respectively, and digesting capacity of neutrophils (NPN) both at 30 min. by 37%, 34%, 32% and 23% and at 120 min. by 57%, 58%, 43% and 50% with regard to values in control group respectively (Table 2).

NBT (spontaneous) values in men of all groups under research have been lowered by 15%, 5%, 15%, and 15% compared to values in control group while the values for NBT stimulated in men of second group were the same as in control group, but in males of IIIb and IIIc groups lowering by 5 %, and increasing by 10% in males of IIIa group were observed.

Thus, the findings of our research have shown that incompleteness of phagocytosis in neutrophil link was observed in all groups under research (II, IIIa, IIIb, IIIc) secondary to functional and metabolic reserve retained in II and IIIa groups but its exhaustion in IIIb and IIIc groups.

The data obtained on condition of neutrophils functional and metabolic status coincide with the findings of other researchers [5] and confirm opinion that bacteria have cultivated different protective mechanisms against phagocytosis. This point of view is confirmed by damages revealed in phagocytes functional activity, just in their digesting capacity [14].

Proceeding from the data obtained it should be supposed, that alcoholic drinks may be the factor causing incompetence of nonspecific protection, that results in ejaculate microbiocenoses damages revealed and male fertility reduced.

Conclusion

1. The most evident changes in ejaculate fertile properties were being observed at middle and high risk in consumption of beer and alcohol mixed, as astenoteratozoospermia.

2. G⁺ flora only (Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis) was observed in drinking excess strong alcohol but in drinking excess bear and mixed alcohol both G⁺ microflora (Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus faecalis) and G⁻ (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae) were revealed, whereas microorganisms associations were revealed in men of all groups under research and their greatest amount was observed in drinking excess bear.

3. Phagocytosis incompleteness of neutrophils link was observed in all groups under research with retaining functional and metabolic reserve in drinking strong alcohol and its exhaustion in drinking excess mixed alcohol.

4. Obviously, drinking alcohol is an important agent causing damages of nonspecific protection resulting in damages revealed in ejaculate microbiocenoses and consequently leads to male fertility reduced.

5. Studying microbiocenoses in ejaculate with assessment for nonspecific immunity factors in men suffering from infertility depending on kind of alcoholic drinks used is indispensable part in complex examination because it contributes to improvement for diagnosis in male infertility and development of tactics pathogenetically grounded in therapy.

REFERENCES

1. Алиева Е.В., Первушин Ю.В. Современное представление о микробиоте человеческого тела. Национальные дни лабораторной медицины России. // Российский конгресс лабораторной медицины «Лабораторная медицина и клиническая практика». М., 2015. С. 65.
2. Баденюк А.Д., Твердохліб В.В., Мисак А.І., Нестерук С.О. Шляхи поліпшення показників сперматогенезу в комплексному лікуванні чоловічого безпліддя. // Досягнення клінічної та експериментальної медицини. 2019. № 2. С. 83-87.
3. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рекомендации. Казань: Казанский НИИЭМ. 1979. 21 с.

4. Воробьев А.А., Быков А.С., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник. М.: МИА. 2012. 702 с.
5. Габидуллин З.Г., Ахтариева А.А., Туйгунов М.М. Взаимодействие бактерий семейства Enterobacteriaceae с антиген-презентирующими клетками иммунной системы. // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. Т. 4, № 5. С. 78 – 86.
6. Джораева С.К., Гончаренко В.В., Щеголова Е.В. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений. // Дерматология та венерология. 2015. № 2 (68). С. 5 – 12.
7. Жилкова С.С., Тищенко А.А., Феськов В.А., Феськов А.М., Федота О.М. Вплив фрагментації ДНК у сперматозоїдах на розвиток ембріонів у програмах екстракорпорального запліднення. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. № 1. С. 38-42.
8. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями. Киев: Медицина. 2012. 520 с.
9. Кнышова Л.П., Яковлев А.Т., Ларионов С.С. Экзо- и эндогенные этиологические факторы нарушения микробиоценоза. // Современные инновации. 2016. № 5 (7). С. 53 – 57.
10. Лазарева Е.В., Евдокимова Н.В., Гришин А.В. Особенности микробиоценозов у больных с нарушениями мезентерального кровообращения. Национальные дни лабораторной медицины России 2015 г. Российский конгресс лабораторной медицины «Лабораторная медицина и клиническая практика». М, 2015. С. 83.
11. Лучицкий В.С., Лучицкий С.В., Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І., Гулеватий С.В. Фрагментація ДНК сперматозоїдів у чоловіків із безпліддям. // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018. № 3. С. 285-290.
12. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в Клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ № 535 от 22.04.1985 г. Минздрав СССР. М., 1985. 126 с.
13. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И. Сравнительный анализ клеточных культур и молекулярно-генетическое тестирование микробиоты спермы при мужском бесплодии. // Андрология и генитальная хирургия. 2019. Т. 20, № 2. С. 40-47.
14. Феклисова Л.В., Мескина Е.В., Галкина Л.А. Современные подходы к коррекции микробиоценоза ротоглотки. // Лечащий врач. 2009. № 10. С. 71 – 73.
15. Фримель Н. Иммунологические методы. М.: Медицина. 1984. 472 с.
16. Чигринцев С.В., Брюхин Г.В. Связь микробиоты уретры с качеством эякулята и содержанием эндокринных дисрапторов в семенной жидкости у мужчин. // Андрология и генитальная хирургия. 2018. № 19(4). С. 60-66.
17. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C. Brief intervention for hazardous and harmful drinking. A manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization. 2001.
18. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. The alcohol use disorders identification test, guidelines for use in primary care: second edition. Geneva: World Health Organization. 2001.
19. Bode C., Bode J.C. Effect of alcohol consumption on the gut. // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2003. № 4. P. 575-592.
20. Carrell D.T., Aston K.I., Oliva R. The “omics” of human male infertility: integrating big data in a systems biology ap-

- proach. // Cell and Tissue Research. 2016. № 363(1). P. 295-312.
21. Percival S.L., Emanuel C., Cutting K.F. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. // Int. Wound J. 2012. Vol. 9, № 1. P. 14-32.
22. Polis C.B., Cox C.M., Tunçalp Ö., McLain A.C., Thoma M.E. Estimating Infertility Prevalence in Low-To-Middle-Income Countries: An Application of a Current Duration Approach to Demographic and Health Survey Data. // Hum Reprod. 2017. Vol. 32, № 5. P. 1064-1074.
23. World Health Organization (WHO) Global status report on alcohol and health. 2014; Available from: URL: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_3.pdf
24. World Health Organization (WHO) International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. 2000; Available from: URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_msd_msb_00.4.pdf/

SUMMARY

FEATURES OF EJACULATE MICROBIOCENOSIS IN MEN WITH IMPAIRED FERTILITY, DEPENDING ON THE TYPE OF CONSUMED ALCOHOLIC BEVERAGES

Vorontsova L., Kozachuk A., Kovalenko V.

Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Laboratory Immunology, State Institution "Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine", Zaporozhye, Ukraine

Due to the lack of both common conception concerning etiology of male infertility and data about disorders of immune homeostasis concomitant with dysbiosis of urogenital tract in men with damages of reproductive function depending on features of alcoholic anamnesis, the aim of our research is studying influence of microbiocenoses in ejaculate on nonspecific immune factors in males suffering from fertile function damages depending on kind and amount of alcohol used.

This article deals with findings concerning condition of semen analysis, cellular agents in innate immunity, bacteriological investigation of ejaculate in 73 males divided in 5 groups, depending on amount and kind of alcohol.

According to data obtained it was established that all patients in groups under research suffered from incomplete phagocytosis in neutrophils links secondary to retaining functional and metabolic reserve in using strong alcoholic drinks and in its exhaustion in drinking excess beer and mixed alcohol. Studying microflora in ejaculate has shown presence only G⁺ flora (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) in drinking excess strong alcohol but in drinking excess beer and mixed alcohol both G⁺ microflora (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) and G⁻ microflora (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) have been observed. Associations of microorganisms have been revealed in males of all groups under research, in this case the most number of them has been revealed in drinking excess beer. In turn, the semen analysis showed that the most evident changes in ejaculate fertile properties were being observed at middle and high risk in consumption of beer and alcohol mixed, as astenozoospermia.

Proceeding from the data obtained one may suppose that drinking alcohol mixed is the factor causing development of

incompetence for nonspecific protection, because it might lead to damages of microbiocenoses in ejaculate and male fertility reduced consequently.

Keywords: immune system, microflora, male infertility, alcohol.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ЭЯКУЛЯТА У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА УПОТРЕБЛЯЕМЫХ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ

Воронцова Л.Л., Козачук А.С., Коваленко В.А.

Государственное заведение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», кафедра клинической лабораторной диагностики и лабораторной иммунологии, Украина

Ввиду отсутствия ясности в вопросе этиологии мужского бесплодия и данных о сопутствующих дисбиозу уrogenитального тракта изменениях иммунного гомеостаза у мужчин с нарушением репродуктивной функции в зависимости от особенностей алкогольного анамнеза, целью исследования явилось определение влияния микробиоценоза эякулята на неспецифические факторы иммунитета у мужчин с нарушением репродуктивной функции в зависимости от типа и количества употребляемого алкоголя.

В статье отражены данные изучения спермограмм, состояния клеточных факторов врожденного иммунитета, бактериологическое исследование эякулята 73 мужчин, которые были разделены на пять групп в зависимости от дозы и типа употребляемого ими алкоголя.

Согласно полученным данным, установлено, что у пациентов всех исследуемых групп наблюдалась незавершенность фагоцитоза нейтрофильного звена на фоне сохранения функционально-метаболического резерва при потреблении крепких алкогольных напитков и истощения его при злоупотреблении пивом и смешанными алкогольными напитками. Анализ микрофлоры эякулята показал, что при злоупотреблении крепкими алкогольными напитками отмечалось присутствие только G⁺ флоры (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*), при злоупотреблении пивом и смешанными алкогольными напитками отмечена как G⁺ (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*), так и G⁻ (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) микрофлора. Ассоциации микроорганизмов обнаружены у мужчин всех исследуемых групп, при этом наибольшее их количество выявлено при злоупотреблении пивом. Анализ спермограмм показал, что наиболее выраженные изменения фертильных свойств эякулята наблюдаются при среднем и высоком риске потребления пива и смешанных алкогольных напитков, при которых отмечается выраженная астенозооспермия.

Исходя из полученных результатов следует заключить, что фактором, вызывающим развитие несостоятельности неспецифической защиты, выступает употребление смешанных алкогольных напитков, следствием чего являются обнаруженные изменения микробиоценоза эякулята и снижение мужской фертильности.

რეზიუმე

ეკულატის მიკრობიოცენოზის თავისებურებები ფერტილობის დარღვევებით მამაკაცებში მოხმარებული ალკოჰოლური სასმელების ტიპზე დამოკიდებულებით

ლ.ვორონცოვა, ა.კოხანუკი, ვ.კოვალენკო

ზაპროლევის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, კლინიკურ-ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის და ლაბორატორიული იმუნოლოგიის კათედრა, უკრაინა

მამაკაცების უშიშროების ეტიოლოგიის საკითხში სიცხადის ნაკლებობის და მონაცემების არარსებობის გათვალისწინებით რეპროდუქციული დარღვევებით მამაკაცებში უროგენიტალური ტრაქტის დისბიოზის თანმხლები იმუნური პოპულაციის ცვლილებების შესახებ ალკოჰოლური ანამნეზის თავისებურებების ჭრილში, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ეკულატის მიკრობიოცენოზის გავლენის შეფასება რეპროდუქციული დარღვევებით მამაკაცების იმუნიტეტის არასპეციფიკურ ფაქტორებზე მოხმარებული ალკოჰოლის ტიპსა და რაოდენობაზე დამოკიდებულებით.

სტატიაში მოცემულია მონაცემები 73 მამაკაცის სპერმოგრამის, თანდაყოლილი იმუნიტეტის უჯრედული ფაქტორების მდგომარეობის და ეკულატის ბაქტერიოლოგიური კვლევის შესახებ. პაციენტები, მათ მიერ მოხმარებული ალკოჰოლის დოზისა და ტიპისაგან დამოკიდებულებით, დაიყო ხუთ ჯგუფად.

მიღებული შედეგების მიხედვით დადგინდა, რომ

ყველა გამოკვლეული ჯგუფის პაციენტებს აღენიშნებოდა ფაგოციტოზის ნეიტროფილური რგოლის არასრულყოფილება ფუნქციურ-მეტაბოლური რეზერვის შენარჩუნების ფონზე მაგარი ალკოჰოლური სასმელების მოხმარების პირობებში და მათი ამოწურვის ფონზე - ლუდის და შერეული ალკოჰოლური სასმელების ჭარბად მოხმარების პირობებში. ეკულატის მიკროფლორის ანალიზმა აჩვენა, რომ მაგარი ალკოჰოლური სასმელების ჭარბად მოხმარების დროს აღინიშნება მხოლოდ G⁺ ფლორის (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) არსებობა, ლუდის და შერეული ალკოჰოლური სასმელების ჭარბად მოხმარების დროს აღინიშნება როგორც G⁺ ფლორა (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*), ასევე, G⁻ ფლორა (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). მიკროორგანიზმების ასოციაციები აღმოჩენილია ყველა გამოკვლეული ჯგუფის მამაკაცებში, ამასთან, ყველაზე მეტი რაოდენობით - ლუდის ჭარბად მოხმარებლებში. სპერმოგრამის ანალიზმა აჩვენა, რომ ეკულატის ფერტილური თვისებების ყველაზე გამოხატული ცვლილებები აღინიშნება ლუდის და შერეული ალკოჰოლური სასმელების მოხმარების საშუალო და მაღალი რისკის პირობებში, როდესაც ვითარდება გამოხატული ასტენოზოსპერმია. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, ავტორები დაასკენიან, რომ არასპეციფიკური დაცვის უკმაბისობის განვითარების განმაპირობებელ ფაქტორს წარმოადგენს შერეული ალკოჰოლური სასმელების მოხმარება, რასაც შედეგადად მოსდევს ეკულატის მიკრობიოცენოზის ცვლილებები და მამაკაცის ფერტილობის დაქვეითება.

THE QUALITY OF LIFE OF OVARIAN CANCER PATIENTS AS AN INDICATION OF THE EFFECTIVENESS OF PLATINUM-BASED ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Bondar O., Rybin A., Patskov A., Varabina A.

Odessa National Medical University, Ukraine

Malignant ovarian tumors remain one of the main causes of death in oncogynecological practice. In the world, more than 200000 women are diagnosed with ovarian cancer (OC) every year and 100000 women die of this disease every year. The intravital risk of ovarian cancer is assessed by experts as 1/70 [1,4,5,7].

Most often, ovarian cancer is diagnosed in women aged 55-64 years. OC incidence ranges from 3.1 cases per 100000 women in Japan to 21 cases per 100000 women in Sweden. In general, the highest incidence rates are inherent in the countries of Scandinavia, Germany, Benelux, Great Britain, Canada and the United States. Instead, in Asian countries, OC is much less common, as well as among immigrants from Asian countries in the economically developed countries of Europe and North America.

The Hippisley-Cox-Coupland model describes the risk of RI occurrence, according to which two-thirds of cases occur within 2 years in 10% of women with the highest risk of developing RI [1,2,5,6]. At the same time, infertility and childlessness, early menarche and late menopause, the use of oral contraceptives, a burdened hereditary history of ovarian and breast tumors, long-term hormone therapy, lactose consumption and occupational hazards are the risk factors associated with the influence of carcinogens and mutagens.

In general, the problem of OC has considerable medical and social significance. Only in recent years, some progress has been made in increasing the five-year survival rate of patients with RI, mainly due to the introduction of effective chemotherapy regimens [8]. However, about 40% of patients are primary-re-

sistant to platinum preparations, which are considered as first-line drugs. Depending on the timing of disease progression distinguish platinosensitive tumors (progress more than 6 months after first-line therapy), platino-resistant (progress within 6 months after first-line therapy) and platinorefractory (progress during first-line chemotherapy with inclusion of platinum preparation) [9]. At the same time, the functional assessment of the effect of antitumor therapy in patients with RI on the quality of life until recently was given insufficient attention.

The quality of life (QL) today is considered as one of the most informative indicators characterizing the degree of adaptation of a person to living conditions and the general state of his health and allow to determine the need for medical and psychosocial adaptation. In recent years, the study of health related quality of life, HRQL, has developed as a separate medical science, which has its own research methods, evaluation criteria, scope, etc. It is based on the definition of the World Health Organization (WHO) as an individual correlation of its position in community life in the context of culture and system of values of society with the goals of this individual, its plans, opportunities and degree of general disarrangement [12]. That is, a person's perception of his position in life, including physical, mental and social well-being, regardless of the quality of the environment in which he lives, the degree of satisfaction with a specific standard of living and other components of psychological comfort [7,9].

One of the most popular instruments for determining YES in oncological practice is a questionnaire of the European Organization for Research and Cancer Treatment - EORTC QLQ-C30 - developed by the Quality of Life Assessment Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC Quality of Life Study Group) [12]. The modern version of the 3rd revision consists of 30 issues and includes 5 functional scales (physical functioning (PF), role functioning (RF), cognitive functioning (CF), emotional functioning (EF) and social functioning (SF)); 3 symptomatology scales - weakness (FA), nausea (NV) and pain (PA); as well as 6 additional criteria: sleep disturbance (SL), anorexia (AR), constipation (CO), diarrhea (DI), dyspnea (DY), financial difficulties (FI). Another popular diagnostic tool is a questionnaire for evaluating the functions of an oncological patient, Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) - developed by D. Gellaetal [7,12]. The modern version of FACT-G includes 27 questions and assesses the quality of life on 4 scales: physical, social, emotional functioning and well-being in everyday life. Both questionnaires (EORTC QLQ-C30 and FACT-G) are modular, i.e. include a basic questionnaire to which specific question taking into account this or that type of tumor or treatment program. However, there is still no study in which to analyze the characteristics of QL in patients with OC with varying degrees of sensitivity to platinum preparations.

HPRelevance: The aim of the work is to assess the quality of life in platino-resistant patients with ovarian cancer, depending on the degree of pharmacoresistance and differentiated use of chemotherapy.

Material and methods. The article is a fragment of the research work of the Department of Radiation Diagnostics, Therapy and Oncology of the Odessa National Medical University concerning the study of the quality of life of patients with oncological pathology.

The study was conducted on the basis of the University Clinic of the Odessa National Medical University during 2014 - 2020 years. 350 patients with adenocarcinoma of the ovaries of III-IV stage were examined, who performed cytoreductive operations,

and of which the following clinical groups were formed: group I (control, n=50) — patients with RI who received standard first-line adjuvant chemotherapy (cisplatin — 75-100 mg/m² intravenously with hydration and diuresis formed every 3 weeks); Group II (n=100) - patients with probable platinorefracton who received second-line therapy (doxorubicin — 75-100 mg/m² intravenously droplets once every three weeks); Group III (n=100) — patients with probable platinoresistance who received drug correction of disregulatory disorders against the background of standard first-line therapy (donators of nitric oxide, detoxicants, antiuricemic agents); Group IV (n=100) — patients with predicted platinosensitivity (standard therapy of the first lines after the previous preventive course: 20 mg dexamethasone for 12 and 6 hours before the administration of platinum preparations, 300 mg cimetidine or 50 mg ranitidine and 50 mg of dimedrol for 30-60 minutes. Examination of patients was carried out in accordance with the requirements of the clinical protocol approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine № 554 from 17.09.2007 “On approval of protocols of medical care in the specialty “oncology”” [1]. Additionally, QL was determined using standard questionnaires EORTC QLQ-C30 and FACT-G [12]. QL was examined 6 and 12 months after the completion of treatment. Determination of the probability of differences between the compared groups was carried out using criterion χ^2 , taking into account the Yets amendment for paired comparisons and Bonferoni corrections for multiple comparisons. Statistical processing was carried out using software STATISTICA 13.0 (Dell Stat Soft Inc., USA) [4].

Results and discussion. It was established that patients of different age groups did not differ, the average age in groups was 55.3±3.9 years. The structure of the groups by stage of OC also did not differ, patients with stage IIIS prevailed - on average there were 64.9% in the total sample (Fig. 1). The clinical picture of the disease was stereotypical. Most patients complained of bloating and discomfort in the lower abdomen, a feeling of pressure in the bladder and rectum, constipation. Every tenth of the examined woman had vaginal bleeding. Dyspeptic manifestations, shortness of breath, general weakness, fatigue, weight loss of thawed and a feeling of rapid saturation when consuming a small amount of food were frequent. 12.6% of patients had swelling of the lower extremities, 5.4% had signs of ascites. At the same time, 17.4% of patients were not accompanied by subjective manifestations and was diagnosed during ultrasonographic screening.

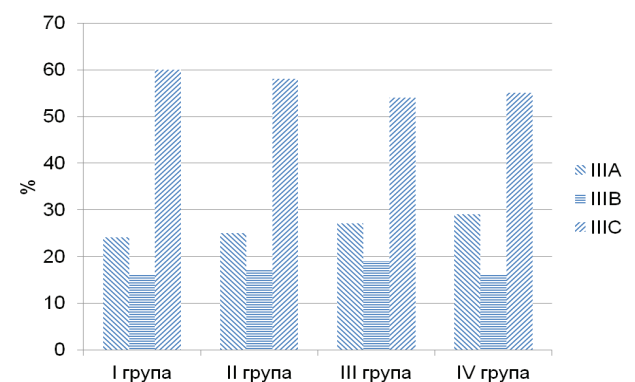


Fig. 1. Structure of the studied clinical groups according to the stage of OC

During ultrasound, multilocular dense hyperechoic formations larger than 10 cm and increased intra-ovarian blood flow

Table 1. Results of the evaluation of QL by the questionnaire EORTC QLQ-C30 ($\pm M m$)

Subscales	Group I (n=50)			Group II (n=100)			Group III (n=100)			Group IV (n=100)		
	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment
PF	72,2 \pm 3,2	77,1 \pm 4,3	84,8 \pm 3,6	71,9 \pm 2,5	79,3 \pm 2,4	85,5 \pm 2,8	71,4 \pm 2,9	85,8 \pm 2,3	85,4 \pm 1,7	72,5 \pm 2,8	87,9 \pm 3,1	86,7 \pm 1,4
RF	67,4 \pm 3,4	75,2 \pm 3,8	76,3 \pm 3,5	68,3 \pm 2,2	80,1 \pm 2,9	81,5 \pm 2,6	66,7 \pm 3,3	85,4 \pm 2,2	85,8 \pm 2,9	65,9 \pm 2,9	86,3 \pm 3,2	85,9 \pm 3,3
CF	80,1 \pm 3,2	87,0 \pm 3,2	87,2 \pm 3,2	82,2 \pm 2,4	85,5 \pm 2,5	85,3 \pm 3,3	79,8 \pm 2,8	86,3 \pm 2,5	85,9 \pm 1,9	80,6 \pm 3,7	85,8 \pm 2,9	84,6 \pm 2,4
EF	32,7 \pm 3,2	63,9 \pm 2,9	62,6 \pm 3,2	33,9 \pm 2,6	66,3 \pm 2,3	70,4 \pm 2,4	34,1 \pm 2,7	70,8 \pm 2,2	78,5 \pm 1,4	31,5 \pm 1,8	71,8 \pm 2,4	78,8 \pm 2,2
SF	77,7 \pm 3,2	81,7 \pm 2,5	82,2 \pm 3,2	76,2 \pm 2,4	81,4 \pm 2,4	80,8 \pm 2,6	78,2 \pm 2,4	82,5 \pm 2,4	82,8 \pm 1,6	75,3 \pm 2,2	81,7 \pm 3,2	82,2 \pm 3,2
FA	29,3 \pm 3,2	33,3 \pm 3,2	40,2 \pm 3,2	28,7 \pm 2,2	34,1 \pm 3,4	39,9 \pm 1,2	30,1 \pm 2,5	41,4 \pm 2,4	42,8 \pm 2,2	29,9 \pm 2,3	42,2 \pm 2,2	43,3 \pm 1,2
NV	2,1 \pm 0,3	4,3 \pm 0,4	5,1 \pm 0,4	2,1 \pm 0,2	6,4 \pm 0,3	7,0 \pm 0,2	2,4 \pm 0,2	6,3 \pm 0,2	7,5 \pm 0,2	1,9 \pm 0,2	6,6 \pm 0,2	7,0 \pm 0,1
PA	27,3 \pm 2,4	34,2 \pm 3,2	38,8 \pm 3,2	27,5 \pm 2,2	33,3 \pm 2,3	37,7 \pm 2,1	25,6 \pm 1,5	36,3 \pm 1,2	39,6 \pm 1,8	25,9 \pm 1,2	35,5 \pm 1,4	38,1 \pm 1,4
SL	18,9 \pm 2,8	22,2 \pm 3,2	23,2 \pm 3,2	18,5 \pm 2,4	21,7 \pm 2,6	21,5 \pm 2,2	16,7 \pm 1,7	21,1 \pm 1,1	22,7 \pm 1,2	17,1 \pm 2,4	20,6 \pm 1,3	21,9 \pm 1,1
AR	14,0 \pm 2,2	19,3 \pm 2,8	20,8 \pm 3,2	14,4 \pm 2,4	18,8 \pm 2,4	19,9 \pm 2,4	14,6 \pm 2,3	18,5 \pm 1,6	18,9 \pm 1,2	13,8 \pm 2,6	19,7 \pm 2,4	21,2 \pm 1,6
CO	18,1 \pm 1,2	9,3 \pm 3,2	7,1 \pm 1,2	17,7 \pm 1,6	10,5 \pm 1,4	9,9 \pm 1,6	16,9 \pm 1,4	10,4 \pm 1,2	6,1 \pm 1,2	17,9 \pm 1,6	10,2 \pm 1,2	9,8 \pm 1,4
DI	4,2 \pm 0,3	2,1 \pm 0,3	1,9 \pm 0,3	4,3 \pm 0,3	1,9 \pm 0,2	1,8 \pm 0,2	4,0 \pm 0,2	2,0 \pm 0,2	1,9 \pm 0,2	3,9 \pm 0,3	1,9 \pm 0,1	1,9 \pm 0,2
FI	39,0 \pm 3,4	40,8 \pm 2,9	39,5 \pm 2,6	38,3 \pm 2,8	40,2 \pm 2,2	39,5 \pm 1,8	39,0 \pm 2,2	40,8 \pm 1,7	39,9 \pm 1,9	37,7 \pm 2,1	40,9 \pm 1,7	36,8 \pm 3,3

Table 2. Results of the evaluation of QL on the FACT-G questionnaire

Subscales	Group I (n=50)			Group II (n=100)			Group III (n=100)			Group IV (n=100)		
	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment
PWB	17,8 \pm 1,1	18,6 \pm 1,2	17,9 \pm 1,2	17,5 \pm 0,9	18,3 \pm 0,8	17,5 \pm 0,9	16,9 \pm 0,8	18,8 \pm 0,9	19,2 \pm 0,8	17,3 \pm 0,9	19,3 \pm 0,9	19,5 \pm 0,9
EWB	19,6 \pm 1,3	19,8 \pm 1,4	19,9 \pm 1,2	18,6 \pm 0,9	20,3 \pm 0,9	18,6 \pm 0,9	19,3 \pm 0,9	20,9 \pm 0,9	20,7 \pm 0,8	18,9 \pm 0,8	21,1 \pm 0,9	20,9 \pm 0,8
FWB	19,4 \pm 1,4	20,3 \pm 1,6	19,3 \pm 1,6	18,8 \pm 0,8	20,5 \pm 0,9	18,8 \pm 0,8	19,0 \pm 1,1	20,5 \pm 0,8	21,1 \pm 0,9	19,5 \pm 0,9	20,7 \pm 0,9	20,5 \pm 0,9
SWB	14,8 \pm 1,2	14,9 \pm 1,2	15,0 \pm 1,2	15,3 \pm 1,1	16,6 \pm 0,9	16,7 \pm 1,1	15,1 \pm 0,9	16,9 \pm 0,9	16,8 \pm 0,9	15,0 \pm 0,8	17,2 \pm 0,9	17,0 \pm 0,8
Total	71,5 \pm 1,4	73,6 \pm 1,3	72,2 \pm 1,2	70,2 \pm 0,9	75,7 \pm 0,8	71,6 \pm 0,9	70,3 \pm 0,9	77,1 \pm 0,9	77,8 \pm 0,9	70,8 \pm 0,8	78,3 \pm 0,8	77,9 \pm 0,8

note: * - the differences with the baseline are reliable ($p < 0.05$)

were determined. In biochemical screening, high figures of CA-125 content were determined in 44.6% of the surveyed, which does not allow to consider this method as quite specific for the needs of early diagnosis of OC.

During the period of treatment in different clinical groups, patients made complaints of nausea, taste disorders, immediately before eating, dizziness, general weakness. 6.0% of patients referred to the control group and 2.0% of patients group IV had visual impairment. In one case, the patient had signs of peripheral polyneuropathy and Lermitt symptom. For the general analysis of blood on the background of therapy with platinum preparations, there were signs of moderate leukopenia, and at least anemia. A frequent occurrence was arterial hypotension. During treatment, patients of group I and IV also complained of cough, erythematous rash, and extravasates at the injection site.

As for patients of group II, against the background of therapy with doxorubicin, they determined signs of subfebrile, palpitation, thrombocytopenia and leukopenia, nausea, vomiting, signs of stomatitis, diarrhea. At the beginning of treatment, patients of group II noted a change in the color of urine with the appearance of a reddish hue. Common phenomenon was alopecia, darkening of soles and palms, sometimes - palmar erythema, changes in the shape of nails, skin itching and rash. Individual patients determined the phenomena of photophobia and enlarged lacrimation by the type of epiphorus. The least number of subjective complaints during treatment was observed in patients of groups III and IV who received pathogenetically conditioned metabolic support complex.

Further analysis showed that the initial values of the subscales of the questionnaires EORTC QLQ-C30 and FACT-G in patients assigned to different clinical groups were compared (Table 1 and 2). However, during repeated visits at the catamnestic stage, certain differences were determined at the level of QL. When using a differentiated approach in the treatment of patients with OC, the indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF) were significantly improved. In addition, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV. The described differences were kept throughout the period of catamnestic observation.

Changes in other indicators according to the scale of the questionnaire EORTC QLQ-C30 were fluctuating in nature and, obviously, reflect the heterogeneous structure of the investigated contingent on the adaptation potential and the transfer of chemotherapy. Similar dynamics was observed on the scales of the FACT-G questionnaire (Table 1, 2).

With undifferentiated use of chemotherapeutic agents without metabolic support, the growth of EWB subscale was from 19.6 ± 1.3 to 19.9 ± 1.4 points in the first group and from 18.6 ± 0.9 to 19.3 ± 0.9 points - in the second group, whereas in the III group the same indicator one year after treatment was 20.7 ± 0.8 points, and in the IV group - 20.9 ± 0.8 points. In the case of differentiated use of chemotherapeutic agents with metabolic support, the total score according to the FACT-G questionnaire was 77.8 ± 0.9 points in group III, and 77.9 ± 0.8 points in group IV, which significantly exceeds the received in groups I and II - 72.2 ± 1.2 and 71.6 ± 0.9 points. In general, the analysis of the dynamics of indicators of LI on different scales indicates that the differentiated approach to the appointment of chemotherapy of patients with RI III-IV stage allows to improve physical and emotional functioning, reduces the severity of side effects, while the period of preservation of positive clinical effect on QL is kept for at least 12 months.

Conclusions.

1. Application of the differentiated approach in the treatment of patients with OC significantly improved the indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF).
2. After treatment, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV.
3. The described differences were retained for 12 months after the completion of the course of treatment.
4. Prospects for further research are related to the study of the dynamics of life quality of patients with OC at the subsequent stages of catamnestic observation.

REFERENCES

1. Cortez AJ, Tudre P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018; 81(1): 17–38. doi: 10.1007/s00280-017-3501-8
2. Rybin A.I., Demydchik R.Ia. Yakist zhyttia khvorykh na rak yaiechnykh pislia provedenoi tsytoreduktivnoi khirurgii ta khimioterapii / Aktualnie problemi transportnoi medytsyni. – 2018. - №4 (54). – S. 59-63.
3. Diaby, Muallem MZ. Targeted Therapy in Ovarian Cancer. A Comprehensive Systematic Review of Literature. // *Anticancer Research* June 2017, 37 (6) 2809-2815. doi: 10.21873/anticancer.11631.
4. Chandra A, Pius P, Nabeel M, Nair M, Vishwanatha JK. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. // *Cancer Med*. 2019 Nov; 8(16): 7018–7031. doi: 10.1002/cam4.2560
5. Poisson LM, Munkarah A, Madi H et al. A metabolomic approach to identifying platinum resistance in ovarian cancer. // *J Ovarian Res*. - 2015 – Vol. 8 – P. 13.
6. Bondar O., Rybin A. The experience and results of cytoreductive surgery and HIPEC used in advanced ovarian cancer / *Science Rise*. – 2020. - №5. – P. 19-23
7. Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N et al. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. // *Bull World Health Organ*. - 2010 – Vol. 88(11) – P. 815-823.
8. Medina-Lara A, Grigore B, Lewis R, Peters J, Price S, Landa P, Robinson S, Neal R, Hamilton W, Spencer AE. Cancer diagnostic tools to aid decision-making in primary care: mixed-methods systematic reviews and cost-effectiveness analysis. // *Health Technol Assess*. 2020 Nov; 24(66):1-332. doi: 10.3310/hta24660.
9. Funston G, Hardy V, Abel G, Crosbie EJ, Emery J, Hamilton W, Walter FM. Identifying Ovarian Cancer in Symptomatic Women: A Systematic Review of Clinical Tools // *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 8; 12(12):3686. doi: 10.3390/cancers12123686.
10. Green A. E., Garcia A. A., Ahmed S. Ovarian Cancer. Electronic resource: <http://emedicine.medscape.com/article/255771-overview>.
11. Alkema NG, Wisman GB, vander Zee AG et al. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different models for different questions. // *Drug Resist Updat*. - 2016 – Vol. 24 – P. 55-69.
12. Armbrust R, Richter R, Woopen H, Hilpert F, Harter P, Schouli J. Impact of health-related quality of life (HRQoL) on short-term mortality in patients with recurrent ovarian, fallopian or peritoneal carcinoma (the NOGGO-AGO QoL Prognosis-Score-Study): results of a meta-analysis in 2209 patients. // *ESMO Open*. 2021 Mar 17; 6(2):100081. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100081.

SUMMARY

THE QUALITY OF LIFE OF OVARIAN CANCER PATIENTS AS AN INDICATION OF THE EFFECTIVENESS OF PLATINUM-BASED ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Bondar O., Rybin A., Patskov A., Varabina A.

Odessa National Medical University, Ukraine

The aim of the work is to assess the quality of life in platinum-resistant patients with ovarian cancer (OC), depending on the degree of pharmacoresistance and differentiated use of chemotherapy.

The study was conducted on the basis of the University Clinic of the Odessa National Medical University during 2014 - 2020 years. 350 patients with adenocarcinoma of the ovaries of III-IV stage were examined, who performed cytoreductive operations.

It is shown that the initial values on the subscales of the questionnaires EORTC QLQ-C30 and FACT-G in patients classified as different clinical groups were compared. When using a differentiated approach in the treatment of patients with OC, the indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF) were significantly improved. In addition, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV. In the case of differentiated use of chemotherapeutic agents with metabolic support, the total score according to the FACT-G questionnaire was 77.8 ± 0.9 points in group III, and 77.9 ± 0.8 points in group IV, which significantly exceeds the received in I and II groups - 72.2 ± 1.2 and 71.6 ± 0.9 points. The described differences were kept throughout the period of catamnestic observation.

The use of a differentiated approach in the treatment of patients with RI significantly improved indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF). After treatment, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV. The described differences were retained for 12 months after the completion of the course of treatment. Prospects for further research are related to the study of the dynamics of life quality of patients with OC at the subsequent stages of catamnestic observation.

Keywords: ovarian cancer, treatment, chemotherapy, platinum-resistance, platinorefraction, quality of life.

РЕЗЮМЕ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ПЛАТИНЫ

Бондарь О.В., Рыбин А.И., Пацков А.О.,
Варабина А.О.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилась оценка качества жизни платинорезистентных пациенток с раком яичников в зависимости от степени фармакорезистентности и дифференцированного применения химиотерапии.

Исследование проводилось на базе Университетской клиники Одесского национального медицинского университета за 2014-2020 гг. Обследовано 350 пациенток с аденокарциномой яичников III-IV стадии, которым выполнены циторедуктивные операции.

Сравнивались исходные значения по подшкалам опросников EORTC QLQ-C30 и FACT-G у пациенток, отнесенных к разным клиническим группам. При использовании дифференцированного подхода в лечении пациенток с раком яичников (РЯ) значительно улучшились показатели по шкалам физического (PF), ролевого (RF) и эмоционального функционирования (EF). У пациенток III и IV групп снизилась интенсивность тошноты (NV) и общей слабости (FA). Описанные различия сохранялись в течение 12 месяцев после завершения курса лечения. При дифференцированном применении химиотерапевтических средств с метаболической поддержкой общий балл по опроснику FACT-G составил $77,8 \pm 0,9$ балла в III группе и $77,9 \pm 0,8$ балла в IV группе, что значительно превышает полученные в I и II группе показатели - $72,2 \pm 1,2$ и $71,6 \pm 0,9$ балла. Отмеченные различия сохранялись на протяжении всего периода катamnестического наблюдения.

Перспектива дальнейших исследований связана с изучением динамики качества жизни пациенток с РЯ на последующих этапах катamnестического наблюдения.

რეზიუმე

საკვრცხის კიბოს მქონე პაციენტთა სიცოცხლის ხარისხი, როგორც პლატინის საფუძველზე ადოუვანტური ქიმიოთერაპიის ეფექტურობის მაჩვენებელი

ო.ბონდარი, ა.რიბინი, ა.პაცკოვი, ა.ვარაბინა

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საკვრცხეების კიბოს მქონე პლატინორეზისტენტული პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შეფასება ფარმაკორეზისტენტობის ხარისხისა და ქიმიოთერაპიის დიფერენცირებული გამოყენების გათვალისწინებით.

კვლევა ჩატარდა 2014-2020 წწ. ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტის საუნივერსიტეტო კლინიკის ბაზაზე. გამოკვლეულია 350 პაციენტი საკვრცხეების ადენოკარცინომის III-IV ხარისხით, რომელთაც ჩაუტარდა ციტორედუქციული ოპერაციები. სხვადასხვა კლინიკური ჯგუფის პაციენტებში შედარებული იყო საწყისი მაჩვენებლები EORTC QLQ-C30 და FACT-G კითხვარების ქვესკალების მიხედვით. საკვრცხეების კიბოს მქონე პაციენტების მკურნალობის დიფერენციული მიდგომის გამოყენებისას მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა მაჩვენებლები ფიზიკური (PF), როლური (RF) და ემოციური (EF) ფუნქციონირების სკალების მიხედვით. III და IV ჯგუფის პაციენტებში შემცირდა გულის რევის (NV) და საერთო სისუსტის (FA) ინტენსიობა. აღწერილი განსხვავებანი შენარჩუნებული იყო მკურნალობის კურსის დასრულებიდან 12 თვის განმავლობაში. მეტაბოლური მხარდაჭერის მქონე ქიმიოთერაპიული საშუალებების დიფერენციული გამოყენებისას საერთო ქულამ FACT-G კითხვარის მიხედვით III ჯგუფში შეადგინა $77,8 \pm 0,9$ ქულა, IV ჯგუფში კი - $77,9 \pm 0,8$ ქულა, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება I და II ჯგუფების მაჩვენებლებს - $72,2 \pm 1,2$ და $71,6 \pm 0,9$ ქულა. აღნიშნული განსხვავებანი შენარჩუნებული იყო კატამნეზური დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში. შემდგომი კვლევების პერსპექტივა დაკავშირებულია საკვრცხეების კიბოს მქონე პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის დინამიკის შესწავლასთან კატამნეზური დაკვირვების შემდგომ ეტაპებზე.

MULTIPLE INTERVAL DEBULKING SURGERY IN RECURRENT UTERINE SARCOMA (CASE REPORT)

Chetverikov S., Maksymovskiy V., Atanasov D., Chetverikov M., Chetverikova-Ovchynnyk V.

*Center of Reconstructive and Renovative Medicine (University Clinic)
of Odesa National Medical University, Surgery Department №3, Ukraine*

For some primary localizations of abdominal tumors (for example, ovarian cancer, colorectal cancer), the effectiveness of cytoreductive surgery has been proven, which creates a favorable basis for further anti-tumor drug or radiation therapy. But often there is a question of feasibility and possibility of cytoreductive surgery, especially in somatically severe condition patients and patients with tumor-related complications. Another group of patients in whom cytoreductive surgery is debatable are patients with radio- and chemoresistant tumors of the abdominal cavity, radical removal of which is not possible, and there is no alternative therapy. Uterine leiomyosarcoma is a rare gynecologic malignancy associated with a high recurrence rate and a poor prognosis. The role of cytoreductive surgery at first recurrence has rarely been studied before and has been proven in many studies [1-6] and there were reported a significant overall survival (OS) decrease after second relapse. There is no information in the literature about OS after third and more relapses. Currently, there is no single view on the systemic treatment of recurrent uterine sarcomas. The use of various chemotherapeutic treatment regimens did not allow to achieve good oncological results in the treatment of these patients according to the literature [7-10]. The use HIPEC in recurrent uterine sarcomas is also still controversial, single literature data [11-13] do not allow to include it to the treatment guidelines.

Case Report/Case Presentation. We report a case of a 61-year-old woman, who had been suffering from multiple relapses of uterine sarcoma treated by multiple cytoreduction operations.

1992-01-01 - According to the data of pelvic ultrasound there were signs of subserosal myoma up to 13 mm in diameter.

1998-07-12 - Another pelvic ultrasound was without any dynamics.

2011-05-04 - As stated in the pelvic ultrasound: *"Intramural node measuring 92x85x79 mm in the anterior wall of the uterus, the presence of free fluid up to 50 ml in the Douglas space."* The patient was offered surgery at another medical center.

2015-05-11 - Went to the doctor with complaints of acute pain in the hypogastric region, fever up to 38°C.

2015-05-11 - The ultrasound revealed: *"The myometrium is inhomogeneous with an echopositive formation on the anterior wall measuring 92x89 mm and another in the area of the uterine fundus measuring 116x94 mm. The echostructure of the nodes is heterogeneous."*

2015-05-12 - She was hospitalized for urgent surgical treatment. The operation volume was: *"Laparotomy. Uterine tumor biopsy with urgent intraoperative histological examination. (Study result: leiomyosarcoma of the uterus). Hysterectomy with ovaries. Omentectomy"*.

2015-05-22 - According to postoperative histological examination: *"20x12x10 mm G-2 uterine leiomyosarcoma with necrosis and hemorrhage, metastatic leiomyosarcoma in the right ovary"*.

2015-05-29 - As stated in tumor immunohistochemistry: *"Ki67 = 20%, Smooth Muscle Actine (I44) - Actine positive reaction"*.

2015-10-03 - The ultrasound revealed: *"On the right side of the abdominal cavity at the level of the upper anterior iliac bone under the aponeurosis there is hypoechogenic ovoid formation with distinct borders and homogeneous structure."*

2015-12-03 - Went to the doctor with complaints of abdominal pain, bloating, delayed stool, episodes of dizziness, difficulty breathing and palpitations after lying down. Went to the computed tomography (CT), Fig. 1.

2015-12-05 - At the Ukrainian National Cancer Institute, she underwent the first cytoreductive operation: *"Removal of a tumor of the retroperitoneal space, retroperitoneal tissue. Resection the loop of the small intestine. Appendectomy. Cystectomy of liver cyst."*

2016-04-06 - The patient was admitted to the surgical department of the Center of Reconstructive and Renovative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University (UC ONMedU) with a similar clinical picture. The CT was performed (Fig.2).

2016-04-07 - The operation was performed: *"Removal of a giant tumor of the pelvis, abdominal cavity and retroperitoneal space. Right hemicolectomy. Removal of tumor metastasis in the postoperative scar along with the skin, parietal peritoneum and paravesical tissue."*

2016-06-08 - 2 courses of polychemotherapy according to the CYVADIC scheme were conducted (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dacarbazine).

2016-06-25 - She was hospitalized to the UC ONMedU, according to ultrasound of the pelvis: *"Multiple formations up to 15 mm in diameter."* The operation was performed: *"Laparoscopy. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) - (doxorubicin 20 mg, cisplatin 80 mg)."*

2016-12-02 - The patient was admitted to the UC ONMedU with the complaints of pain in the hypogastrium. CT: *"Tumor of the right iliac region up to 70mm."* The operation was performed: *"Laparotomy. Removal of the tumor of the right iliac region. Ventral hernia repair."*

2017-07-06 - As stated in CT: *"Carcinomatosis of the peritoneum, ascites. Cyst of the right lobe of the liver. Cholecystolithiasis."*

2017-07-08 - She was hospitalized to the UC ONMedU with the complaints of pain in the hypogastric and mesogastric regions, weight loss, weakness. The operation was performed: *"Removal of recurrent tumors of the abdominal cavity. Resection of the small intestine."*

2017-10-26 - The patient was admitted to the UC ONMedU due to pain in the left iliac region, constipation. CT: *"Two hypervascular formations 29x25x20mm on the parietal peritoneum and 24x7x4mm in the mesentery of the sigmoid colon."*

2017-10-27 - The operation was performed: *"Removal of tumor nodes of the abdominal cavity."*

2018-04-24 - She was hospitalized in UC ONMedU with symptoms of chronic small bowel obstruction, acute occlusive thrombosis of the pelvic and femoral veins. The CT was performed (Fig. 3).



Fig. 1. CT 12/03/2015 - "Below the distal edge of the liver, the formation of an inhomogeneous structure measuring 187x225x145 mm. Two nodes in the lower sections measuring 50x41 mm and 54x35 mm. Cystoma of the VIII segment of the liver measuring 65x49x63mm. Gallbladder with multiple stones up to 16x10 mm»

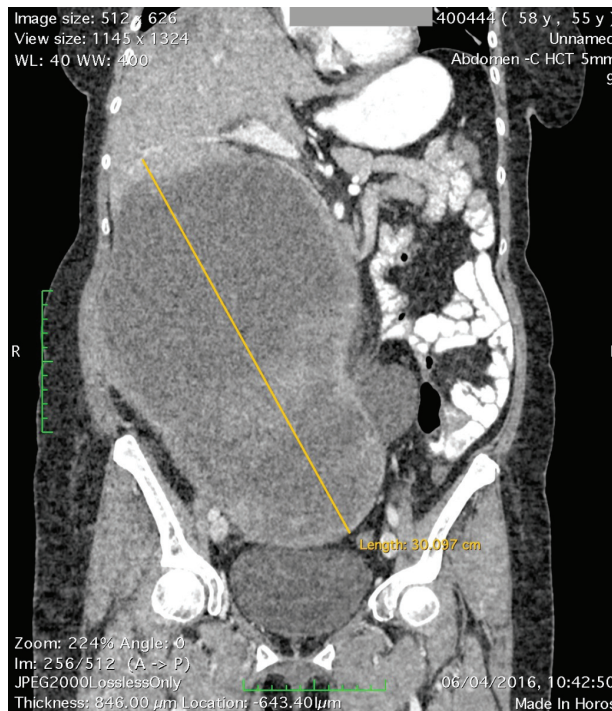


Fig. 2. CT 04/06/2016 - "Below the distal edge of the liver there is a tumor measuring 300x232x193mm inhomogeneous structure, adjacent to the vascular bundle, narrowing the lumen of the inferior vena cava, shifts the loops of the intestine laterally to the left. Right ureterohydronephrosis. Gallbladder with stones up to 18x12 mm. Ovoid shaped neoplasms in the area of the postoperative scar of the anterior abdominal wall, homogeneous structure, size 42x34x30mm"

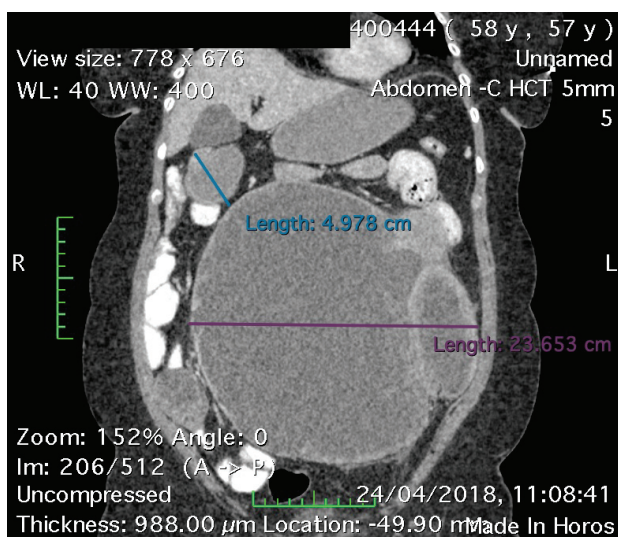


Fig. 3. CT 04/24/2018 - "A giant tumors of the abdominal cavity measuring 236x223x180mm and 50x49x20mm with a heterogeneous structure and clear borders"

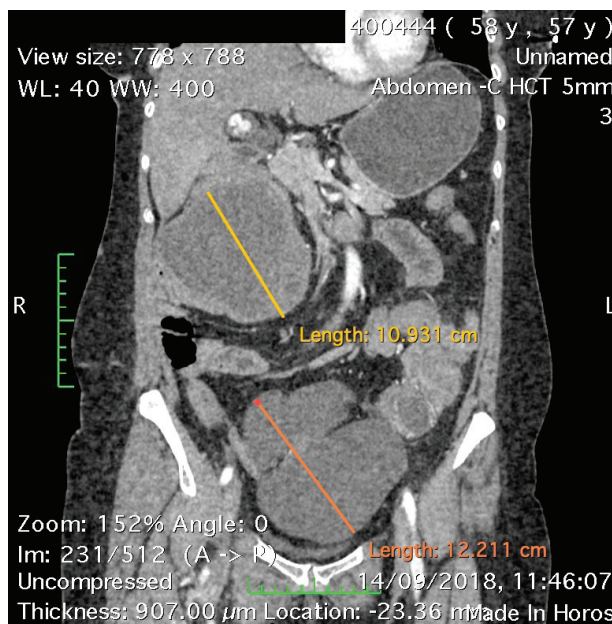


Fig. 4. CT 09/14/2018 - "Tumor nodes 129x122 mm in the pelvic cavity and 109x100 mm in the right hypochondrium of inhomogeneous consistency, irregular shape, without clear contours"

2018-04-25 - The operation was performed: "Removal of recurrent tumors of the abdominal cavity measuring 300x300x250 mm with resection of the small intestine and the formation of jejunum-jejunum and ileo-transversoanastomosis."

2018-09-14 - The patient was admitted to UC ONMedU with signs of acute calculous cholecystitis, chronic duodenal ulcer with penetration into the gallbladder, recurrent tumors of the abdominal cavity. The CT was performed (Fig. 4).

2018-09-15 - The operation was performed: "Removal of abdominal tumors. Cholecystectomy. Removal of duodenal ulcer with invasion to the gallbladder with the Judd's pyloroduodenoplasty".

2018-09-17 - The postoperative period was complicated by the leakage of the sigmoid colon sutures. It was treated conservatively due to adequate intraoperative drainage of the abdominal cavity. There were no signs of peritonitis during the observation period.

2019-03-27 - She was hospitalized to UC ONMedU with the symptoms of partial bowel obstruction. The CT was performed (Fig. 5). The operation was performed: "Laparotomy. Removal of the recurrent tumors. Resection of the jejunum."

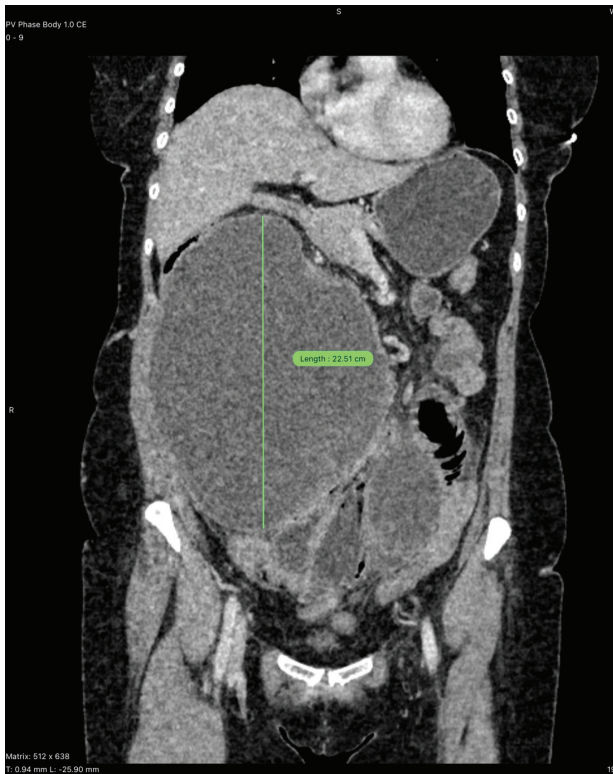


Fig. 5. CT 03/19/2019 - "Recurrent tumors of the abdominal cavity diameter 225 mm and 95 mm with a heterogeneous structure with the invasion of the jejunum"

2019-06-11 - The patient was admitted to UC ONMedU with the CT data of the tumor recurrence invaded sigmoid colon. The operation was performed: "Laparotomy. Partial parietal peritonectomy. Removal of the tumor, resection of the sigmoid colon."

2019-07-22 - She was hospitalized to UC ONMedU with the complaints of nausea, repeated vomiting, tremor of the upper limbs, shortness of breath. According to the signs of electrolyte disorders, conservative treatment with positive clinical dynamics was performed.

2019-10-03 - The patient was admitted to UC ONMedU with the CT data of two tumors of abdominal cavity up to 130 mm each. The operation was performed: "Laparotomy. Suboptimal peritonectomy. Removal of the two tumors from the right iliac and left mesogastric regions."

2020-01-30 - She was hospitalized to UC ONMedU with the CT data of the two tumors up to 12 cm of the abdominal cavity, sarcomatosis. The operation was performed: "Laparotomy. Suboptimal peritonectomy. Removal of the tumors with the resection of ileum."

During the observation period there were performed 13 surgical interventions. As a result of operations, together with the removal of more than 60 liters of tumor volume, the following were performed: extirpation of the uterus with ovaries, right colectomy, resection of the small intestine four times, resection of the sigmoid colon, resection of the duodenum, peritonectomy, cholecystectomy, appendectomy, 2 cycles of adjuvant chemotherapy and HIPEC procedure. During this entire period, with interruptions for hospital treatment, the patient works as a teacher, quality of life remains satisfactory. Patient observation continues, according to the CT-control (last time 02/12/2021) there are no signs of tumor relapse. 64 months have passed since the first clinical relapse. The overall survival rate is 69 months.

Conclusion. Cytoreductive surgery in patients with chemo- and radioresistant tumors of the abdominal cavity is the only effective method of treatment of this group of patients in addition to symptomatic therapy. Repeated early optimal cytoreduction with the maximum possible removal of all detected tumor mass and restoration of anatomical or functional integrity of the affected organs can reduce the likelihood of tumor cachexia, intoxication, anemia, thrombosis and hemorrhage, edema and dysfunction of the digestive and urinary systems. This prolongs life expectancy and increases its quality in patients with second and more uterine sarcoma relapse.

Acknowledgement. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Statement of Ethics. The research was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. The study protocol was approved by the committee on human research of Odesa National Medical University. Information revealing the subject's identity is avoided.

REFERENCES

1. Bizzarri N, Ghirardi V, Di Fiore GLM, et al. Secondary cytoreductive surgery in recurrent uterine leiomyosarcoma: a multi-institutional study. // International Journal of Gynecologic Cancer 2019;29:1134-1140.
2. Leitaio MM, Brennan MF, Hensley M, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. // Gynecol Oncol 2002;87:287-94.
3. Giuntoli RL, Garrett-Mayer E, Bristow RE, et al. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. // Gynecol Oncol 2007;106:82-8.
4. Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, et al. Prognostic factors and survival in patients treated surgically for primary and recurrent uterine leiomyosarcoma: a single center experience. // Anticancer Res 2015;35:2229-34.
5. Hoang HLT, Ensor K, Rosen G, et al. Prognostic factors and survival in patients treated surgically for recurrent metastatic uterine leiomyosarcoma. // Int J Surg Oncol 2014;9:19323.

6. Nakamura K, Kajiyama H, Utsumi F, et al. Secondary cytoreductive surgery potentially improves the oncological outcomes of patients with recurrent uterine sarcomas. // *Mol Clin Oncol* 2018;8:499–503.
7. Ricci S, Giuntoli RL, Eisenhauer E, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol* 2013;131:629–33.
8. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. // *Gynecol Oncol* 2003;89:460–9.
9. Arend RC, Toboni MD, Montgomery AM, et al. Systemic treatment of metastatic/recurrent uterine leiomyosarcoma: a changing paradigm. // *Oncologist* 2018;23:1533–45.
10. Gupta AA, Yao X, et al, Sarcoma Disease Site Group and the Gynecology Cancer Disease Site Group. Systematic chemotherapy for inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a systematic review. // *Clin Oncol* 2013;25:346–55.
11. Jimenez WA, Sardi A, Nieroda C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent high-grade uterine sarcoma with peritoneal dissemination. // *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:259.e1–259.e8.
12. Díaz-Montes TP, El-Sharkawy F, Lynam S, et al. Efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery in the treatment of recurrent uterine sarcoma. // *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1130–7.
13. Sardi A, Sipok A, Baratti D, et al. Multi-institutional study of peritoneal sarcomatosis from uterine sarcoma treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. // *Eur J Surg Oncol* 2017;43:2170–7.

SUMMARY

MULTIPLE INTERVAL DEBULKING SURGERY IN RECURRENT UTERINE SARCOMA (CASE REPORT)

Chetverikov S., Maksymovskiy V., Atanasov D., Chetverikov M., Chetverikova-Ovchynnyk V.

Center of Reconstructive and Renovative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Surgery Department №3, Ukraine

We report a case of a 61-year-old woman, who had been suffering from multiple relapses of uterine sarcoma treated by multiple cytoreduction operations.

During the observation period there were performed 13 surgical interventions. As a result of operations, together with the removal of more than 60 liters of tumor volume, the following were performed: extirpation of the uterus with ovaries, right colectomy, resection of the small intestine four times, resection of the sigmoid colon, resection of the duodenum, peritonectomy, cholecystectomy, appendectomy, 2 cycles of adjuvant chemotherapy and Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedure. During this entire period, with interruptions for hospital treatment, the patient works as a teacher, quality of life remains satisfactory. Patient observation continues, according to the computed tomography control (last time 02.12.2021) there are no signs of tumor relapse. 64 months have passed since the first clinical relapse. The overall survival rate is 69 months and it has already exceeded the theoretically unattainable 5 years from the onset of the disease.

Cytoreductive surgery in patients with chemo- and radioresistant tumors of the abdominal cavity is the only effective method of treatment of this group of patients in addition to symptomatic therapy. Repeated early optimal cytoreduction with the maximum possible removal of all detected tumor mass and restoration of anatomical or functional integrity of the affected organs can reduce the likelihood of tumor cachexia, intoxication, anemia, thrombosis and hemorrhage, edema and dysfunction of the digestive and urinary systems. This prolongs life expectancy and increases its quality in patients with second and more uterine sarcoma relapse.

Keywords: debulking surgery, cytoreductive surgery, uterine sarcoma, chemotherapy, HIPEC.

РЕЗЮМЕ

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭТАПНЫЕ ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РЕЦИДИВНОЙ САРКОМЕ МАТКИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Четвериков С.Г., Максимовский В.Е., Атанасов Д.В., Четвериков М.С., Четверикова-Овчинник В.В.

Одесский национальный медицинский университет, хирургическое отделение №3, Центр реконструктивной и восстановительной медицины (университетская клиника), Украина

Представлен клинический случай 61-летней женщины с многократно рецидивирующей саркомой матки, пролеченной множественными циторедуктивными операциями.

За период наблюдения выполнено 13 хирургических вмешательств. В результате операций вместе с удалением более 60 литров объема опухолевой массы выполнены: экстирпация матки с придатками, правосторонняя гемиколэктомия, четыре раза резекции тонкой кишки, резекция сигмовидной кишки, резекция двенадцатиперстной кишки, перитонэктомия, холецистэктомия, аппендэктомия, 2 цикла адъювантной химиотерапии и процедура гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии. В течение всего этого периода, с перерывами на стационарное лечение, пациентка работала преподавателем, качество жизни остается удовлетворительным. Наблюдение за пациенткой продолжается, по данным контроля компьютерной томографии (последний раз 12.02.2021) признаков рецидива опухоли не выявлено. С момента первого клинического рецидива прошло 64 месяца. Общая выживаемость составила 69 месяцев, что уже превышает теоретически недостижимые 5 лет с момента начала заболевания.

Циторедуктивная хирургия у пациентов с химио- и радиорезистентными опухолями брюшной полости является единственным эффективным методом лечения этой группы пациентов в дополнение к симптоматической терапии. Повторная ранняя оптимальная циторедукция с максимально возможным удалением всей обнаруженной опухолевой массы и восстановлением анатомической или функциональной целостности пораженных органов снижает вероятность опухолевой кахексии, интоксикации, анемии, тромбозов, кровоизлияний, отеков, дисфункции пищеварительной и мочевыводящей систем, что увеличивает продолжительность жизни и повышает ее качество у пациентов со вторым и более двух рецидивами саркомы матки.

რეზიუმე

მრავლობითი საეტაპო ციტორედუქციული ოპერაციები საშვილოსნოს მიომის რეციდივის დროს (შემთხვევა პრაქტიკიდან)

სხეტვერიკოვი, ვმაქსიმოვსკი, დატანასოვი, მხეტვერიკოვი, ვხეტვერიკოვა-ოფინინიკი

ოღვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, №3 ქირურგიული განყოფილება, რეკონსტრუქციული და აღდგენითი მედიცინის ცენტრი (საუნივერსიტეტო კლინიკა), უკრაინა

საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომა იშვიათი ავთვისებიანი ვინეკოლოგიური ახალწარმონაქმნია, რეციდივების მაღალი სისშირით და ცუდი პროგნოზით.

სტატიაში წარმოდგენილია საშვილოსნოს მრავალჯერადად მორეციდივე სარკომის მქონე 61 წლის ქალის კლინიკური შემთხვევა, რომელსაც მკურნალობდნენ მრავლობითი ციტორედუქციული ოპერაციებით.

დაკვირვების პერიოდში განხორციელდა 13 ქირურგიული ჩარევა. ოპერაციების შედეგად, 60 ლიტრის მოცულობის სიმსივნური მასის მოცილებასთან ერთად, ჩატარდა: საშვილოსნოს და დანამატების ექსტირპაცია, მარჯვენამხრივი ჰემიკოლექტომია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია ოთხჯერ, სიგმოიდური ნაწლავის რეზექცია, თორმეტგოჯა ნაწლავის რეზექცია, პერიტონექტომია,

ქოლეცისტექტომია, აპენდექტომია, ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ორი კურსი და მუცლის ღრუს შიდა პიპერთერმიული ქიმიოთერაპიის პროცედურა. ამ პერიოდის განმავლობაში, შესვენებებით სტაციონარული მკურნალობის დროს, პაციენტი მუშაობდა მასწავლებლად, სიცოცხლის ხარისხი დამაკმაყოფილებელი იყო. დაკვირვება პაციენტზე გაგრძელდა; კომპიუტერული ტომოგრაფიის საკონტროლო მონაცემების მიხედვით (ბოლოს – 12.02.2021) სიმსივნის რეციდივის ნიშნები არ გამოვლინდა. პირველი კლინიკური რეციდივის მომენტიდან გასულია 64 თვე. საერთო გადარჩენადობამ შეადგინა 69 თვე, რაც უკვე აღემატება თეორიულად მიუღწევებელ 5 წელს დაავადების დაწყების მომენტიდან.

ციტორედუქციული ქირურგია პაციენტებში მუცლის ღრუს ქიმიო- და რადიორეზისტენტული სიმსივნეებით წარმოადგენს ამ ჯგუფის პაციენტების მკურნალობის ერთადერთ ეფექტურ მეთოდს, სიმპტომურ თერაპიასთან ერთად. განმეორებითმა ადრეულმა ოპტიმალურმა ციტორედუქციამ აღმოჩენილი სიმსივნური მასის მაქსიმალურად შესაძლო ამოკვეთით და დაზიანებული ორგანოების ანატომიური და ფუნქციური მთლიანობის აღდგენით შესაძლოა შეამციროს სიმსივნური კახეკსიის, ინტოქსიკაციის, ანემიის, თრომბოზების, სისხლჩაქცევების, შეშუპების, საჭმლის მომხელებელი და საშარდე სისტემების დისფუნქციის ალბათობა, რაც ზრდის სიცოცხლის ხანგრძლივობას და აუმჯობესებს მის ხარისხს პაციენტებში საშვილოსნოს სარკომის მეორე და მეტი რეციდივით.

COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROSURGICAL ASPECTS OF NEONATAL INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE TREATMENT

^{1,2}Dvalishvili A., ³Khinikadze M., ²Gegia G., ⁴Orlov M.

¹New Vision University; ²O. Gudushauri National Medical Centre, Department of Neurosurgery;

³New Vision University Hospital, Tbilisi Georgia; ⁴The State Institution Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of Neurosurgery Vascular Department, Kiev Ukraine

Damage of the central nervous system is one of the leading causes of early illness, disability and death in newborns. In preterm infants, intraventricular hemorrhage is one of the most difficult and common forms of brain damage. Intraventricular hemorrhage frequently causes severe neurological damage and fatality in children. Among the neonates with gestational age of less than 29 weeks, intraventricular hemorrhage rate ranges from 20% to 30% [5]. For the neonates weighing less than 1500 grams, the probability of developing the intraventricular hemorrhage ranges between 15% -20%, [9]. The lower the gestational age and body mass is, the more common the severe intraventricular hemorrhages are. Murphy et al. published the study showing that the half of newborns with intraventricular hemorrhage do not develop ventricular dilatation, the quarter develops non-progressive ventricular dilatation, and the remaining quarter de-

velops ventricular dilatation with posthemorrhagic hydrocephalus [1]. Several methods are currently available for treatment of posthemorrhagic progressive ventricular dilatation, including: 1. Serial lumbar/ventricular puncture 2. Ventriculostomy 3. Implantation of ventricular subcutaneous reservoir 4. Ventriculo-subgaleal shunting 5. Endoscopic ventricular irrigation [6].

There is a lot of discussion throughout the world literature concerning the safest and most optimal methods [6-8]. This study seeks to present the results obtained by our clinic. Three methods were used in our medical center for treatment of: 1. Serial ventricular/lumbar puncture 2. Ventriculostomy 3. Implantation of ventricular subcutaneous reservoir.

Material and methods. 39 medical cases were studied retrospectively, all the patients were treated at the Neonatology Department of Ghudushauri National Medical Center, in 2016-

2020. In all patients, the ventriculomegaly/hydrocephalus were caused by preceding intraventricular hemorrhage. 2 patients had Grade 1 intraventricular hemorrhage and 22 newborns - Grade 2 intraventricular hemorrhage (56.41%), 10 newborns - Grade 3 intraventricular hemorrhage (25.64%), 5 newborns – Grade 4 intraventricular hemorrhage (12,82%). As an initial neurosurgical intervention, 23 and 11 neonates underwent ventricular reservoir implantation (A) and ventriculostomy (B), respectively; 5 newborns received the serial ventricular/lumbar punctures (C). Complications, eventual need for shunting, the frequency of intracranial cyst formation and the rate of complication with meningitis were studied retrospectively. These patients were divided into three groups - A, B and C. 20 female (51.28%) and 19 male (48.71%) patients were studied. For Group A, the mean gestational age was 29.78 weeks, with average birth weight of 1531.30 grams. For Group B, the mean gestational age was 27.36 weeks, with average birth weight of 1058.18 grams. For Group C, the mean gestational age was 29.4 weeks, with average birth weight of 1290 grams. The weight and gestational age of the newborns included in the study ranged from 650 to 2500 grams and from 24 to 35 weeks, respectively. In addition, the study considered the maternal gynecological history, type of delivery and correlation of these factors with final outcome. In all cases, intraventricular hemorrhage was diagnosed through the ultrasound examination. Preoperatively, all patients were examined via the brain CT scan. Postoperative ventricular dilatation was monitored through the serial ultrasound examination. The grades of hemorrhage were identified in accordance with

the Papile classification system. For ventriculoperitoneal shunting, the Medtronic system shunt (CSF-Flow Control Valve, Burr Hole) was used, and the Medtronic 12 mm Burr Hole, with Integral Ventricular Catheter, Small, Barium Impregnated, 5.5 cm was applied as a ventricular reservoir.

Results and discussion. A total of 39 patients underwent 104 neurosurgical operations, averaging 2.66 surgeries per newborn. On average, the patients were followed up for 43.15 days after the last surgery (2-320). Out of 39 newborns involved in the study, 30 patients required ventriculoperitoneal shunting (76.92%), 2 of which were transferred abroad, and 28 patients underwent this surgery at our clinic. The lethal outcomes in neonates with surgical shunting were observed in 3 cases (7.69%).

The minimum weight of the newborns at the time of shunting surgery was 1800 grams. 8 patients required shunt revision (one or more repeated shunting surgeries). For this type of surgery, no correlation was found between the shunt dysfunction and low newborn birth weight.

Out of 9 patients who did not require shunting, 5 (12.82%) were discharged from the clinic without any need for permanent liquor drainage surgery, 4 (10.25%) patients died.

Out of 39 newborns, 7 (17.98%) patients died. The average number of neurosurgical interventions in deceased patients was 2 (minimum 1, maximum 5). Out of the deceased neonates, 2 were female and 5 male. In no case did gestational age exceed 30 weeks (mean gestational age 26.85). The average birth weight was 880 grams. The types of delivery were: 5 caesarean sections and 5 vaginal births. In 4 cases the mothers were the primiparas

Table 1. Patient characteristics

Variable	Group - A	Group - B	Group - C
No of patients	23	11	5
Median gestation age at birth (wks +days)	29 +4	27+ 2	29+3
Median Weight at birth (g)	1531.30	1058.18	1290
IVH Grade			
I	8.69%	0	0
II	60.86%	45.45%	60%
III	26.08%	36.36%	20%
IV	4.34%	18.18%	20%
Median postnatal Age at first intervention(wks +days)	6 week	3 week + 6	7 week +6
Type of delivery			
Caesarian Section	82.60%	90.90%	80%
Vaginal delivery	17.39%	9.09%	20%

Table 2. Patient characteristics

Variable	Group - A	Group - B	Group - C
Sex			
Male %	43,47	72,72	40
Female %	56,52	27,27	60
number of birth			
I%	30.43	45.45	40
II%	26.03	27.27	0
III%	30.43	18.18	40
IV%	8.69	9.09	20
V%	4.34	0	0

and in 2 and 1 cases there were the second and fourth childbirths for the mothers, respectively. Among these newborns, the intraventricular hemorrhage was manifested in 5 cases - at week 1, in 1 case - at week 3 and in 1 case - at week 4 of life. As for the grades of intraventricular hemorrhage: in 2 cases - Grade 2, in 4 patients - Grade 3 and 1 patient was diagnosed with the Grade IV intraventricular hemorrhage. On average, the first surgery was performed at the 42nd day after birth (30-57). On average, the fatalities were observed at the 35th day after diagnosing the hemorrhage (17-56). The average life expectancy was 138 days (32-512).

For the Group A, the mean gestational age was 29.78 weeks, with average birth weight of 1531.30 grams. 10 patients were female (43.47%) and 13 patients were male (56.52%). The average number of neurosurgical interventions for Group A was 2.43 [1-7]. Delivery type: in 19 cases - caesarean section (82.60%) and in 4 cases - vaginal delivery (17.39%). For the mothers, there were the first childbirths - in 7 cases (30.43%), the second childbirths - in 6 cases (26.08%), the third childbirths in 7 cases (30.43%), the fourth childbirths - in 2 cases (8.69%) and the fifth childbirth - in 1 case (4.34%). In 19, 2 and 2 neonates, the intracranial hemorrhage was manifested in the week 1 (82.60%), week 2 and week 4 of life, respectively.

In this group, 2 (8.69%) newborns were diagnosed with Grade 1 intraventricular hemorrhage, 14 (60.86%) newborns - with Grade 2 intraventricular hemorrhage, 6 (26.08%) - with Grade 3 intraventricular hemorrhage and 1 (4.34%) - with Grade 4 intraventricular hemorrhage. In group A, the first surgery was performed on average on the 44th day after the birth (20-190), and the average time interval from diagnosing the hemorrhage to the first surgery was 36 days (17 - 130). In group A, 17 (73.91%) newborns required shunting during their stay in the clinic, 2 (8.69%) of them were transferred abroad for further treatment, although these patients needed shunting. 2 (8.69%) patients died, 3 (17.39%) patients were discharged with the ventricular reservoir, 1 patient underwent removal of ventricular reservoir. At final neurosonoscopy: Grade 1 dilatation was revealed in 3 (13.04%) patients, Grade 2 dilatation - in 2 (8.69%), Grade 3 dilatation - in 11 (47.82%) patients, hydranencephaly (severe form of leukomalacia) - in 5 (21.73%); 2 (8.69%) patients died. In group A, a total of 13 (56.52%) (8.69%) developed the intracerebral cysts.

For the Group B, the mean gestational age was 27.36 weeks, with average birth weight of 1058.18 grams. 8 (72.72%) pa-

tients were female and 3 (27.27%) patients were male. The average number of neurosurgical interventions in group B was 3.72 (1-11). In 10 (90.90%) cases, the type of delivery was a cesarean section and in 1 (9.09%) case - vaginal birth. For the mothers, there were the first childbirths in 5 (45.45%) cases, the second childbirths - in 3 (27.27%), the third childbirths - in 3 (18.18%), and the fourth childbirth - in 1 (9.09%) case. In 9, 1 and 1 neonates, the intraventricular hemorrhage was manifested in the week 1 (81.81%), week 2 (9.09%) and week 4 (9.09%) of life, respectively. Grade 2, Grade 3 and Grade 4 intraventricular hemorrhage was detected in 5 (45.45%), 4 (36.36%) and 2 (18.18%) patients, respectively.

In group B, the first surgery was performed on average on the 27th day after birth (5-56) and the average time interval from diagnosing the hemorrhage to the first surgery was 22 days (3 - 52). Among group B patients, 8 (72.72%) newborns required shunting during their stay in the clinic, 2 (18.18%) patients died, and 1 (9.09%) patient was not in need of shunting.

At final neurosonoscopy: ventricular system without dilatation - 1 (9.09%) patient, Grade 2 dilatation - 1 (9.09%) and severe cystic leukomalacia - 7 (63.63%); 2 (18.18%) patients died. In group B, a total of 9 (81.81%) patients developed intracranial cysts.

For the Group C, the mean gestational age was 29.4 weeks, with average birth weight of 1290 grams. 2 (40%) patients were female and 3 (60%) patients were male. In group C, the average number of neurosurgical interventions was 1.4 (1-2). In 4 (80%) cases the type of delivery was caesarean section and in 1 (20%) case - vaginal delivery. For the mothers, there were the first childbirths in 2 (40%) cases, the third childbirths - in 2 (40%) and the fourth childbirth in 1 (20%) case. Hemorrhage was manifested in all newborns of group C at the first week of life. 3 and 1 (60%) patients developed Grade 2 and Grade 3 (20%) intraventricular hemorrhage, respectively; and in case of one patient, the Grade 4 (20%) intraventricular hemorrhage was diagnosed by ultrasound examination.

In group C, the first surgery was performed on average on the 55th day after birth (41-75), and the average time interval from diagnosing the hemorrhage to the first surgery was 52 days (38 - 71). No fatalities were reported. At the final neurosonoscopy: severe cystic leukomalacia was revealed in 2 (40%) patients; in addition, the single cases of Grade 1, Grade 2 and Grade 3 (20-20%) dilatation were observed. In group C, 2 (40%) patients developed intracranial cysts.

Table 3. Timing of hemorag developmant

Timing of the hemorrhage as detected by ultrasonography(by wks)	Group - A	Group - B	Group - C
I	82.60 %	81.81%	100%
II	8.69%	9.09%	0
III	0	0	0
IV	8.69%	9.09%	0

Table 4. Correlation between the severity of hemorrhage and the mortality

Grade of bleeding	Mortality	Number of patients
I	0	2
II	2 (9%)	22
III	4 (36%)	11
IV	1 (25%)	4
Total	7	39

Table 5. Results of treatment in each patient group

Variable	Group - A	Group - B	Group - C
Cystic periventricular leukomalacia %	56.52	81.81	40
VP Shunt rate %	73.91	72,72	100
Mortality rate %	8,69	18,18	0
Median rate of neurosurgical intervention	2.43	3.72	1.4
Range	1-7	1-11	1-2

The study of neurosurgical aspects of neonatal intraventricular hemorrhage treatment is the most comprehensive one conducted in Georgia with this patient population. It evaluated the outcomes of application of various surgical methods as well as correlation of disease formation with the factors such as gestational age, newborn birth weight and maternal gynecological history. The frequency and consequences of pre and postoperative neurosurgical complications were studied as well. The mean gestational age of newborns included in the study was 29.05 days (24-35), with average birth weight of 1366.92 grams (650-2500). The higher degree of newborn immaturity entails the higher risk of developing intraventricular hemorrhage. The mean gestational age of the neonates who developed postoperative meningitis was 29 weeks, which coincides with the available information about high risk of developing meningitis at a young gestational age, which is presumably caused by the immaturity of immune system and relative thinness of skin covering the liquor drainage device [10,11]. In terms of the maternal gynecological history, attention was drawn to the high incidence of intraventricular hemorrhage in neonates born from the first childbirth - 35.89% (second childbirth -28.20%, third childbirth 28.20%, fourth childbirth 10.25%, fifth childbirth 2.56%) although no such correlation has been established through the analysis of authoritative publications [12,13].

In all three groups, the newborn intraventricular hemorrhage was manifested in the first week of life in more than 80% of cases, which once again confirms our assumption regarding the increased risk of developing intraventricular hemorrhage within the first days of life, although there is also some probability of its development (10-15%) in the following weeks [14]. As to the hemorrhage grades, the intraventricular hemorrhages of Grades 2 and 3 predominated in all three groups (A, B, C). In terms of the number of neurosurgical interventions, the most optimum rate was identified for the group C, where the average number of neurosurgical surgeries was 1.4 (the same rates were 2.43 for the group A and 3.72 for the group B). In regard to fatalities, the best results were also identified in the group C, where no lethal outcomes were observed. The highest number of deaths was reported in the group B (18.18%), which may be due to the low mean gestational age (27.36 weeks) and low birth weight - 1058.18 grams (average weight) of the newborns of this group; the percentages of Grade 2 and Grade 3 hemorrhages were the highest for the group B (54,54%) as well. Our attention was also caught by the fact that 90.90% of neonates in the group B were born via the caesarean section, although authoritative studies have shown that caesarean section reduces the likelihood of developing severe intraventricular hemorrhage [12]. The high frequency of the above data in group B is directly related to the high rate of mortality in this group (18.18%) and the high frequency of severe brain damage such as cystic periventricular leukomalacia 63.63% (21.73% in group A and 40% in group C).

Conclusion. The newborn intraventricular hemorrhage poses a serious threat to life and further neurological development.

Complications such as meningitis, progressive ventriculomegaly and severe brain cystic leukomalacia are quite common. The mortality rate remains high as well. There is no optimum method for treating the newborn intraventricular hemorrhage, the methods examined by us are characterized by some pros and cons. Each case requires differentiated approach as well as individual selection of treatment tactics. Our optimism is particularly encouraged by the use of endoscopic method of intraventricular hemorrhage treatment which is actively being introduced in our clinic.

REFERENCES

1. Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002 Jul;87(1):F37-41. doi: 10.1136/fn.87.1.f37.
2. Thomale UW, Cinalli G, Kulkarni AV, Al-Hakim S, Roth J, Schaumann A, Bühner C, Cavalheiro S, Sgouros S, Constantini S, Bock HC. TROPY registry study design: a prospective, international multicenter study for the surgical treatment of post-hemorrhagic hydrocephalus in neonates. // Childs Nerv Syst. 2019 Apr;35(4):613-619. doi: 10.1007/s00381-019-04077-4.
3. Reinprecht A, Dietrich W, Berger A, Bavinzski G, Weninger M, Czech T. Posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: long-term follow-up and shunt-related complications. // Childs Nerv Syst. 2001 Nov;17(11):663-9. doi: 10.1007/s00381-001-0519-2. Epub 2001 Oct 19.
4. Klebe D, McBride D, Krafft PR, Flores JJ, Tang J, Zhang JH. Posthemorrhagic hydrocephalus development after germinal matrix hemorrhage: Established mechanisms and proposed pathways. // J Neurosci Res. 2020 Jan;98(1):105-120. doi: 10.1002/jnr.24394.
5. Gilard V, Chadie A, Ferracci FX, Brasseur-Daudruy M, Proust F, Marret S, Curey S. Post hemorrhagic hydrocephalus and neurodevelopmental outcomes in a context of neonatal intraventricular hemorrhage: an institutional experience in 122 preterm children. // BMC Pediatr. 2018 Aug 31;18(1):288. doi: 10.1186/s12887-018-1249-x.
6. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. // J Neurosurg Pediatr. 2012 Mar;9(3):242-58. doi: 10.3171/2011.12.PEDS11136.
7. Schulz M, Bühner C, Pohl-Schickinger A, Haberl H, Thomale UW. Neuroendoscopic lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates. // J Neurosurg Pediatr. 2014 Jun;13(6):626-35. doi: 10.3171/2014.2.PEDS13397. Epub 2014 Apr 4. Erratum in: J Neurosurg Pediatr. 2014 Jun;13(6):706.
8. d'Arcangues C, Schulz M, Bühner C, Thome U, Krause M, Thomale UW. Extended Experience with Neuroendoscopic Lavage for Posthemorrhagic Hydrocephalus in Neonates. // World Neurosurg. 2018 Aug;116:e217-e224. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.169.

9. Wellons JC 3rd, Shannon CN, Holubkov R, Riva-Cambrin J, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Whitehead W, Browd S, Rozzelle C, Simon TD, Tamber MS, Oakes WJ, Drake J, Luerssen TG, Kestle J; Hydrocephalus Clinical Research Network. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. // *J Neurosurg Pediatr.* 2017 Jul;20(1):19-29. doi: 10.3171/2017.1.PEDS16496.
10. Bruinsma N, Stobberingh EE, Herpers MJ, Vles JS, Weber BJ, Gavilanes DA. Subcutaneous ventricular catheter reservoir and ventriculoperitoneal drain-related infections in preterm infants and young children. // *Clin Microbiol Infect.* 2000 Apr;6(4):202-6. doi: 10.1046/j.1469-0691.2000.00052.x.
11. González S, Carbonaro M, Fedullo AG, Sormani MI, Ceinos MDC, González R, Rosanova MT. Cerebrospinal fluid shunt-associated infections in pediatrics: Analysis of the epidemiology and mortality risk factors. // *Arch Argent Pediatr.* 2018 Jun 1;116(3):198-203. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.eng.198.
12. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, Wagenpfeil S, Heckmann M, Mildenerger E, Hilgendorff A, Flemmer AW, Frey G, Meyer S; PROGRESS study consortium and NGFN - Nationales Genomforschungsnetz Deutschland. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. // *Early Hum Dev.* 2018 Jan;116:1-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.08.010.
13. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth-weight infants. // *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):147.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.014.
14. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. // *Childs Nerv Syst.* 2006 Sep;22(9):1086-90. doi: 10.1007/s00381-006-0050-6. Epub 2006 Apr 25. PMID: 16636880.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROSURGICAL ASPECTS OF NEONATAL INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE TREATMENT

^{1,2}Dvalishvili A., ³Khinikadze M., ²Gegia G., ⁴Orlov M.

¹New Vision University; ²O. Gudushauri National Medical Centre, Department of Neurosurgery; ³New Vision University Hospital, Tbilisi Georgia; ⁴The State Institution Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Neurosurgery Vascular Department, Kiev Ukraine

Intraventricular hemorrhage is the major cause for neonatal hydrocephalus. This study aims to provide the comparative analysis of existing methods of intraventricular hemorrhage treatment. 39 medical cases were studied retrospectively, all the patients were treated at Neonatology Department of O. Ghudushauri National Medical Center, in 2016-2020. As an initial neurosurgical intervention, 23 and 11 neonates underwent ventricular reservoir implantation (A) and ventriculostomy (B), respectively; 5 newborns received the serial ventricular/lumbar

punctures (C). Complications, eventual need for shunting, the frequency of intracranial cyst formation and the rate of complication with meningitis were studied retrospectively. The patients were divided into three groups - A, B and C. The Group A, Group B and Group C neonates slightly differed by the gestational ages. In Group A, 17 (73.91%) newborns required shunting during their stay at the clinic, and 2 of them were transferred abroad for further treatment. In group B, 8 newborns required shunting and 2 patients died. In Group C, ventriculoperitoneal shunting was applied in 100% of cases. Among 39 patients, shunting was required for 30 (76.92%) neonates, 2 out of whom were transferred abroad. 7 (17.98%) patients died. The average number of neurosurgical interventions among the deceased patients was 2 (minimum 1, maximum 5).

Complications of the neonate intraventricular hemorrhage pose a serious threat to life and further neurological development. There is no optimum method for treatment of this disease, each case requires differentiated approach and individual identification of treatment tactics.

Keywords: hydrocephalus, intraventricular hemorrhage, neonates, premature infants, neonatal complications.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

^{1,2}Двалишвили А.Ш., ³Хиникадзе М.Р., ²Гегия Г.Е., ⁴Орлов М.Ю.

¹Нью Вижен Университет; ²Национальный медицинский центр им. акад. О. Гудушаури; ³Госпиталь Нью Вижен Университета, Тбилиси, Грузия; ⁴ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», отделение нейрохирургической патологии сосудов головы и шеи, Киев, Украина

Основной причиной развития гидроцефалии у новорожденных является внутрижелудочковое кровоизлияние.

Цель исследования - сравнительный анализ существующих методов лечения внутрижелудочкового кровоизлияния.

Ретроспективно изучено 39 случаев заболевания у детей, проходивших лечение в Национальном медицинском центре им. акад. О. Гудушаури, в отделении неонатологии, в течение 2016-2020 гг. Пациенты разделены на три группы - А, В и С. Различий в гестационном возрасте между больными групп А, В и С не наблюдалось.

В качестве первого нейрохирургического вмешательства выполнена имплантация желудочкового резервуара 23 новорожденным (группа А), 11 новорожденным выполнена вентрикулостомия (группа В), 5 новорожденным - серийные желудочковые/лумбальные пункции (группа С). Ретроспективно изучены осложнения, необходимость шунтирования, частота развития внутричерепных кист и осложнений менингитом.

В группе А ликворшунтирующая операция выполнена 17 (73,91%) новорожденным, включая 2 новорожденных, которые для дальнейшего лечения направлены за границу. В группе В шунтирование потребовалось 8 (72,7%) новорожденным, 2 пациента умерли. В группе С шунтирование проведено всем пациентам. Из 39 пациентов шунтирование потребовалось 30 (76,92%), из них двое переведены за границу. Умерли 7 (17,98%) пациентов. Среднее количество

нейрохирургических вмешательств у умерших пациентов составило 2 (минимум 1, максимум 5).

Осложнения, вызванные внутрижелудочковым кровоизлиянием у новорожденных, представляют серьезную угрозу для жизни и дальнейшего неврологического развития. Оптимального метода лечения внутрижелудочкового кровоизлияния не существует, каждый случай требует индивидуального подхода и индивидуального определения лечебной тактики.

რეზიუმე

ახალშობილთა ინტრავენტრიკულური ჰემორაგიის მკურნალობის ნეიროქირურგიული ასპექტების შედარებითი ანალიზი

^{1,2}ა.დვალიშვილი, ³მ.ხინიკაძე, ²გ.გეგია, ⁴მ.ორლოვი

¹ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტი; ²ო.ღუღუშაურის სახ. ეროვნული სამედიცინო ცენტრი; ³ნიუ ვიჟენ საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, თბილისი საქართველო; ⁴აკად. არმოდანოვის სახ. უკრაინის ნეიროქირურგიის ინსტიტუტი, თავისა და კისრის სისხლძარღვების ნეიროქირურგიული პათოლოგიების განყოფილება, კიევი, უკრაინა

ახალშობილებში ჰიდროცეფალიის განვითარების ძირითად მიზეზს წარმოადგენს ინტრავენტრიკულური ჰემორაგია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ინტრავენტრიკულური ჰემორაგიის მკურნალობის არსებული მეთოდების შედარებითი ანალიზი.

რეტროსპექტიულად შესწავლილია 39 სამედიცინო შემთხვევა, ყველა პაციენტი მკურნალობდა

აკად. ო. ღუღუშაურის ეროვნულ სამედიცინო ცენტრში, ნეონატოლოგიურ განყოფილებაში 2016-2020 წწ. პირველ ნეიროქირურგიულ ინტერვენციად 23 ახალშობილს ჩატარდა ვენტრიკულური რეზერვუარის იმპლანტაცია (ჯგუფი A), 11 ახალშობილს ვენტრიკულოსტომია (ჯგუფი B), 5 ახალშობილს - სერიული ვენტრიკულური/ლუმბალური პუნქციები (ჯგუფი C). გართულებები, შუნტირების აუცილებლობა, ინტრაცერებრული ცისტების განვითარების სისშირე და მენინგიტი გართულების მანევრები შესწავლილია რეტროსპექტიულად.

A, B და C ჯგუფებში შემავალი ახალშობილები გესტაციური ასაკით უმნიშვნელოდ გასხნავდებოდნენ ერთმანეთისაგან. A ჯგუფში კლინიკაში დაყოვნების პერიოდში შუნტირება დაჭირდა 17 (73,91%) ახალშობილს, მათგან 2 ახალშობილი შემდგომში მკურნალობისათვის გადაყვანილი იყო საზღვარგარეთ. B ჯგუფში შუნტირება ჩატარდა 8 ახალშობილს, 2 პაციენტი გარდაიცვალა. C ჯგუფში ვენტრიკულო-პერიტონეული შუნტირება გამოყენებულ იქნა 100% შემთხვევაში, ხოლო 39 პაციენტიდან - 30 (76,92%) პაციენტს, მათგან 2 გადაყვანილ იქნა საზღვარგარეთ. გარდაიცვალა 7 (17,98%) პაციენტი. გარდაცვლილ პაციენტებში ნეიროქირურგიული ჩარევების საშუალო რიცხვმა შეადგინა 2 (მინიმალური 1, მაქსიმალური 5).

ახალშობილებში ინტრავენტრიკულური ჰემორაგიის მიერ გამოწვეული გართულებები წარმოადგენს სერიოზულ საფრთხეს სიცოცხლისათვის და შემდგომი ნევროლოგიური განვითარებისათვის. აღნიშნული დაავადების მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდი არ არსებობს, თითოეული შემთხვევა საჭიროებს ინდივიდუალურ მიდგომას, მკურნალობის ტაქტიკის ინდივიდუალურ დადგენას.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РИГИДНЫМ ПЛОСКОСТОПИЕМ И ДИСФУНКЦИЕЙ СУХОЖИЛИЯ ЗАДНЕЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ МЫШЦЫ

Данилов А.А., Шultzга А.В., Горелик В.В.

Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, кафедра детской хирургии, Киев, Украина

Исследования последних лет свидетельствуют, что у детей диагностируют, в основном, две формы продольного плоскостопия: мобильную и ригидную [1]. Причиной возникновения ригидной стопы являются структурные изменения в мышцах, костях и суставах [2]. Ригидное уплощение продольного свода стопы снижает её демпферную функцию, что вызывает стойкий болевой синдром и снижение резистентности при физических нагрузках [3]. Ригидное продольное плоскостопие (РПП) в большинстве случаев со-

провождается дисфункцией сухожилия задней большеберцовой мышцы (ЗББМ) [4].

Дисфункция сухожилия ЗББМ – одна из причин формирования ригидной стопы с развитием болевого синдрома, дегенеративно-дистрофических изменений в костях и суставах предплюсны. Дисфункция сухожилия приводит к нарушению артикуляции, увеличению ригидности в подтаранном суставе, изменениям архитектоники стопы. Однако первоначальные причины патогенеза по сей день не изучены, отсутствуют

объективные критерии оценки состояния сухожилия ЗББМ, которые позволяют определиться с выбором методов лечения ригидного плоскостопия с дисфункцией сухожилия.

При лёгкой степени тяжести РПП применяется консервативное лечение по традиционным схемам: массаж, лечебная гимнастика, постизометрическая релаксация мышц нижних конечностей, электростимуляция, использование мягких ортопедических стелек [5,6].

В случае неэффективности консервативного лечения, выраженном болевом синдроме и значительной степени тяжести ригидного плоскостопия рекомендовано оперативное лечение. Современным методом хирургического лечения является подтаранный артрорез – установка импланта в пределах sinus tarsi. Данный метод малоинвазивный, способствует увеличению продольного свода и восстанавливает демпферную функцию стопы. Однако до сегодняшнего дня не определены показания и не разработаны алгоритмы лечения в зависимости от стадии дисфункции сухожилия ЗББМ.

Цель исследования – анализ клинко-рентгенологических результатов лечения детей с ригидным плоскостопием при наличии дисфункции сухожилия задней большеберцовой мышцы и разработка алгоритма лечения в зависимости от стадии дисфункции.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 20 пациентов (40 случаев) с ригидной формой продольного плоскостопия (каждая стопа рассматривалась как отдельный клинический случай). В 36 (90%) случаях диагностировали дегенеративно-дистрофические изменения сухожилия задней большеберцовой мышцы по классификации Johnson and Storm.

В контрольную группу вошли 12 пациентов (24 случая) с I–II степени тяжести РПП (дисфункция сухожилия ЗББМ отсутствовала или соответствовала I стадии), которым проводилось консервативное лечение по традиционным схемам. Основную группу составили 8 пациентов (16 случаев) со II–III степенью тяжести (дисфункция сухожилия ЗББМ соответствовала I–II стадии), которые прооперированы методом подтаранного артрореза. Во время обследования использовались клинко-рентгенологические методы диагностики. Оценка болевого синдрома в динамике проводилась по 5-балльной шкале, разработанной Демьяном Ю.Ю. и дополненной нами [7]: 0 баллов – отсутствие болевого синдрома при какой-либо нагрузке; 1 балл – болевой синдром, который возникает после значительной нагрузки; 2 балла – болевой синдром, который возникает после кратковременных нагрузок; 3 балла – болевой синдром, который возникает с началом ходьбы пациента; 4 балла – постоянная боль в стопах, не связанная с физическими нагрузками; 5 баллов – постоянная боль в стопах и голенях по ходу большеберцовой мышцы.

Для оценки структурного состояния ЗББМ проводили ультразвуковое исследование (УЗИ). Определяли изменение показателей поперечного сечения мышцы, оценивали наличие дегенеративно-дистрофических изменений сухожилия ЗББМ. Стадию дисфункции оценивали по классификации Johnson и Storm.

У пациентов с дисфункцией сухожилия ЗББМ изменяется вектор его натяжения и угол наклона в области мягкотканной фиксации. Нами разработан метод определения угла натяжения сухожилия, который является объективным критерием оценки его состояния. Измерение угла натяжения происходит путем маркировки сухожилия от бугристости

ладьевидной кости до задней поверхности медиальной лодыжки в каудальном направлении. Вторую маркировочную линию проводим от заднего края медиальной лодыжки по внутренней поверхности большеберцовой кости в дорзальном направлении. Исследование выполняется при осевой нагрузке стопы [8].

Мобильность стопы определяли на основе разработанного нами индекса мобильности (Патент на изобретение № 132904 «Метод определения степени мобильности») [9].

Перед оперативным вмешательством состояние стопы оценивали по шкале Американского ортопедического общества AOFAS: отличное – 95-100, хорошее – 75-94; удовлетворительное – 51-74; неудовлетворительное – меньше 50 баллов.

Рентгенологическое обследование стопы выполнялось с нагрузкой в боковой проекции для оценки ладьевидного угла. Данное исследование одобрено комиссией по вопросам этики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (протокол №9 от 06.11.2017 г.). Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и рекомендациями Международного совета по гармонизации должной клинической практики. На проведение исследования получено информированное согласие родителей и пациентов.

Данные приводятся как средняя арифметическая величина (M) и стандартная погрешность средней арифметической (m). Нулевую гипотезу равенства переменных не учитывали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Для лечения пациентов основной группы использовали изолированный подтаранный артрорез – установка металлического спейсера в sinus tarsi. (рис. 1).

Sinus tarsi — анатомическое образование, ограниченное таранной и пяточной костями, таранно-пяточно-ладьевидным суставом спереди и задними суставными поверхностями подтаранного сустава сзади. Sinus tarsi представлен тремя отдельными суставными поверхностями, разделенными canalis tarsi — передняя и средняя расположены дистальнее, а задняя — проксимальнее от canalis tarsi [10,11].



Рис. 1. Установка металлического спейсера в sinus tarsi

Данное оперативное вмешательство отличается малой травматичностью. В процессе оперативного вмешательства не нарушается артикуляция в суставах стопы, что уменьшает риск осложнений в послеоперационном периоде (рис. 2а, б).

Металлический имплант имеет винтообразную конструкцию с нарезкой цилиндрической формы. Его размещают в пределах sinus tarsi и canalis tarsi в зоне, которая не является суставной поверхностью (рис. 3а, б).

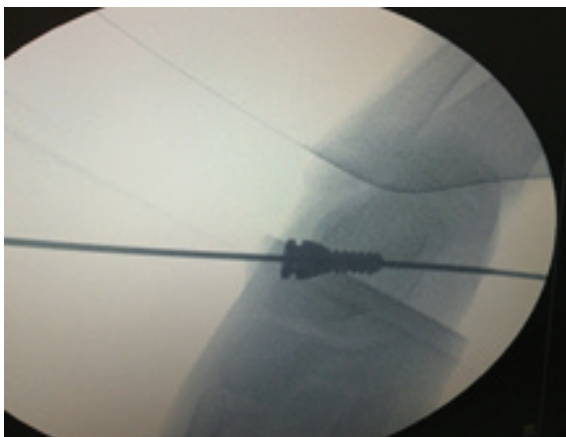


а



б

Рис. 2а,б. Оперативное лечение ригидного плоскостопия методом подтаранного артроэреза



а



б

Рис. 3а, б. Проведение металлического спейсера в sinus tarsi.
Рентгенологические снимки стопы пациента до и после операции

Клинико-рентгенологические показатели после проведённого хирургического лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-рентгенологические показатели пациентов, прооперированных методом артроэреза

Показатели	До лечения	После лечения		
		3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Ладьевидный угол (градусы)	163,8 ±2,0	155,2±1,7	160,2±1,9	162,0±1,8
Угол натяжения сухожилия ЗББМ (градусы)	112±1,3	110±1,3	113±1,6	115±1,4
Оценка по шкале AOFAS (баллы)	42	78	74	65
Индекс мобильности	1,33±0,02	1,39±0,06	1,32±0,04	1,24±0,05
Поперечное сечение ЗББМ	7,4±0,04	8,8±0,02	8,4±0,06	8,0±0,04

По результатам клинико-рентгенологических исследований положительная динамика отмечалась у пациентов со II степенью тяжести и I стадией дисфункции сухожилия ЗББМ. Спустя 12 месяцев наблюдения средний показатель ладьевидного угла соответствовал I степени тяжести.

Результаты ультразвукового исследования свидетельствуют об увеличении поперечного сечения ЗББМ (с 7,4 мм±0,2 до 7,8 мм±0,4). Ввиду уменьшения натяжения сухожилия ЗББМ спустя 12 месяцев наблюдения практически отсутствовали дегенеративно-дистрофические изменения в сухо-

жилии: контуры сухожилия чёткие, толщина равномерная, сухожильное влагалище в виде анехогенной полоски толщиной полтора миллиметра с незначительным количеством трансудата (рис. 4а).

Вследствие уменьшения вальгизации пяточной кости изменился вектор натяжения и угол наклона сухожилия ЗББМ. Его показатели приближались к норме (110°).

Оценка по шкале AOFAS показала положительную динамику на протяжении всего периода наблюдения. Отмечалось отсутствие болевого синдрома, увеличение рези-

стентности к нагрузкам. Показатели индекса мобильности свидетельствовали об улучшении мобильности в подтаранном суставе. Клинико-рентгенологические показатели у пациентов со II степенью тяжести и II стадией дисфункции сухожилия ЗББМ позволяют судить о менее значительных результатах лечения.

Значения ладьевидного угла уменьшились до I степени тяжести спустя 3 месяца наблюдения и в дальнейшем наблюдался регресс показателей вследствие проседания продольного свода стопы.

По результатам УЗИ поперечное сечение ЗББМ за 12 месяцев наблюдения практически не изменилось. Контуры сухожилия были нечёткими, размытыми, толщина неравномерная; отмечалась неоднородная структура за счёт участков сниженной эхогенности; синовиальное влагалище контурировалось в виде анехогенной полоски до 2,5 мм со значительным количеством трансудата. Визуализировался отёк мягких тканей в области мягкотканной фиксации сухожилия ЗББМ (рис. 4б).

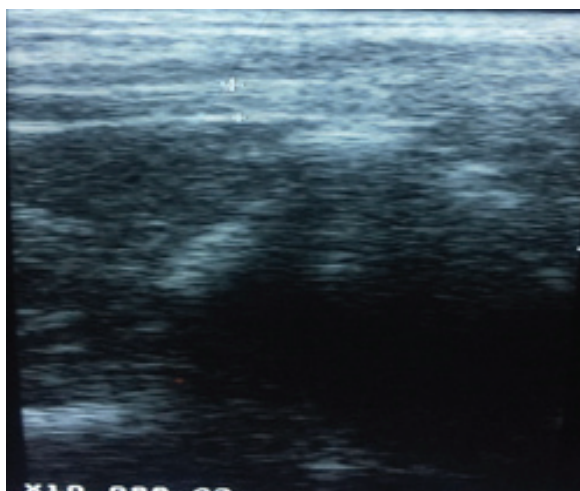
Отмечается регресс показателей оценки по шкале AOFAS, индекса мобильности и угла натяжения сухожилия ЗББМ за 12 месяцев наблюдения. Клинико-рентгенологические результаты исследования пациентов, которым проводилось консервативное лечение, представлены в таблице 2.

Клинико-рентгенологические показатели в контрольной группе демонстрируют положительную динамику и стабильные отдаленные результаты у пациентов с I степенью тяжести и отсутствием дисфункции сухожилия ЗББМ. Спустя 12 месяцев наблюдения отсутствовал болевой синдром

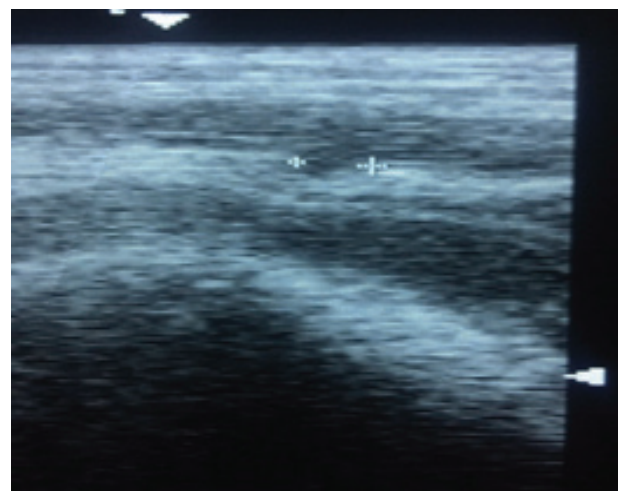
при физических нагрузках. Показатели ладьевидного угла приближались к норме. Индекс мобильности практически не изменился.

У пациентов, имеющих II степень тяжести и I стадию дисфункции, улучшение было незначительным. Болевой синдром отмечался в большинстве случаев с началом ходьбы пациента. Клинико-рентгенологические показатели оставались стабильными, либо отмечался некоторый регресс спустя 12 месяцев наблюдения.

Дисфункция сухожилия ЗББМ возникает под воздействием постоянных стресс-реакций ввиду снижения амортизационных свойств стопы. Проведенное нами математическое моделирование показало, что, благодаря прикреплению сухожилия ЗББМ к бугристости ладьевидной кости (нижней ее поверхности), мышца действует как супинатор и аддуктор стопы. Разложение силы (F1) в области прикрепления сухожилия ЗББМ, размещенного на плантарной поверхности ладьевидной кости, свидетельствует, что основное усилие натяжения сухожилия направлено медиаквадально (А), второй вектор направлен в дорзальном направлении (В), рис. 5. При дисфункции сухожилия ЗББМ вследствие изменения его вектора натяжения и угла наклона увеличивается усилие, направленное на стабилизацию сухожилия в области его мягкотканной фиксации, что обуславливает увеличение нагрузки на сухожилие и фиксирующие его ткани. В результате изменения угла натяжения изменяется также и разложение сил: уменьшается сила (F2), которая тянет дорзально (В), а увеличивается сила, которая тянет ладьевидную кость в плантарном направлении (А), что приводит к её вывиху (рис.6) [8].



а



б

Рис. 4 а,б. Сухожилие задней большеберцовой мышцы в норме (а) и при дисфункции с частичным повреждением волокон (б)

Таблица 2. Клинико-рентгенологические показатели пациентов, которым проводилось консервативное лечение

Показатели	До лечения	После лечения		
		3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Ладьевидный угол (градусы)	156,1±0,7	154,3±1,0	154,6±0,9	155,9±0,8
Угол натяжения сухожилия ЗББМ (градусы)	112,3±1,0	110,8±1,2	111,1±0,9	112,2±0,7
Болевой синдром в динамике (баллы)	3	2	2	3
Индекс мобильности	1,37±0,02	1,38±0,04	1,35±0,06	1,35±0,04
Поперечное сечение ЗББМ (миллиметры)	7,6±0,05	8,0±0,6	8,0±0,4	7,9±0,6

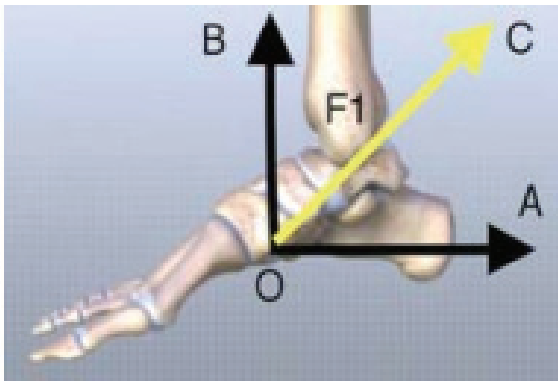


Рис. 5. Разложение силы натяжения (F_1) сухожилия ЗББМ

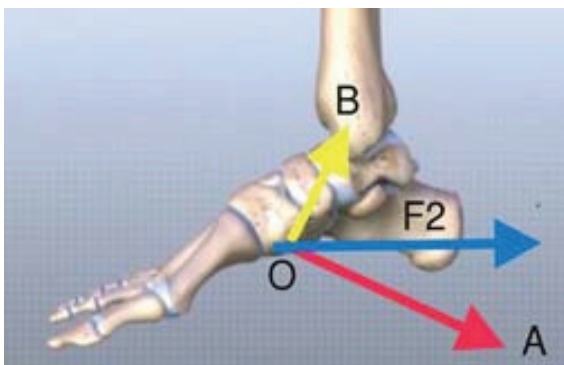


Рис. 6. Разложение силы натяжения (F_2) при дисфункции сухожилия ЗББМ

Таким образом, при I стадии дисфункции сухожилия ЗББМ благодаря артроэрезу у пациентов со II степенью тяжести достигается восстановление артикуляции в заднем отделе стопы и оптимизация статико-динамического стереотипа нагрузок, позволяя устранить вальгизацию пяточной кости, подвывих в таранно-ладьевидном суставе и уменьшить натяжение сухожилия ЗББМ, что ведет к увеличению высоты подтаранного пространства и купированию болевого синдрома.

Данные результаты подтверждаются рядом других авторов. По мнению S. Roth [12], при установлении имплантата в подтаранном суставе, коррекция также достигается путем стимуляции проприорецепции, что обеспечивает стабильность достигнутых результатов. L. Schon [13] считает, что за счет ограничения внешних пронационных и увеличения супинационных моментов в подтаранном суставе не только устраняется плоско-вальгусная деформация стопы, но и меняется биомеханика ходьбы за счет изменения пространственного расположения пяточно-таранной оси. Угол натяжения сухожилия ЗББМ при этом уменьшается.

По результатам ультразвукового исследования за 12 месяцев наблюдения после оперативного лечения отмечалось уменьшение признаков тендовагинита и дегенеративно-дистрофических изменений сухожилия ЗББМ в области его мягкотканной фиксации. Диагностировано увеличение поперечного сечения мышцы, что свидетельствует об эффективности данного метода лечения при РПП II степени тяжести и I стадии дисфункции сухожилия ЗББМ.

При II степени тяжести РПП и II стадии дисфункции сухожилия клинично-рентгенологические показатели были менее

значительными. На наш взгляд, именно проседание продольного свода ведет к изменению вектора натяжения и увеличению угла наклона сухожилия ЗББМ в области мягкотканной фиксации. Чрезмерное натяжение сухожилия приводит к дегенеративно-дистрофическим изменениям, которые являются причиной его удлинения, что, в свою очередь, ведет к потере супинаторного эффекта мышцы и регрессу показателей. Подтаранный артроэрез, устраняя вальгусную позицию пяточной кости, в меньшей мере влияет на изменение архитектоники продольного медиального свода стопы, поэтому угол натяжения ЗББМ практически не изменяется.

Антагонистом ЗББМ является короткая малоберцовая мышца. Некоторые авторы утверждают [2], что отсутствие сопротивления ЗББМ ведет к гипертонусу короткой малоберцовой мышцы и чрезмерной пронации стопы. Таким образом, возникает патологическое кольцо, составляющие которого усиливают действие друг друга.

Результаты целесообразности применения артроэреза опубликованы N.S. Shah с соавт. [14]. По опросам, проведенным N.S. Shah, из 572 ортопедов (что составляет 32% от общей численности членов AOFAS), 52% не используют данный метод ввиду его низкой эффективности.

Наименее значимые клинично-рентгенологические показатели получены при лечении пациентов с III степенью деформации и II стадией дисфункции сухожилия ЗББМ. Неудовлетворительные результаты лечения при тяжелой форме патологии после артроэреза, на наш взгляд, объясняются не только дисфункцией сухожилия ЗББМ, но и дегенеративно-дистрофическими изменениями в суставах и костях предплюсны.

Подобные результаты также подтверждены Н.А. Шабалдиным: после лечения ригидной формы плоскостопия II-III степени тяжести методом подтаранного артроэреза отсутствовали положительные результаты у 22,6% пациентов (III степень), у 41,9% пациентов отмечали относительно положительный результат (II степень) [8].

Учитывая вышеизложенное, подтаранный артроэрез менее эффективен при II-III степени тяжести деформации и II стадии дисфункции сухожилия ЗББМ.

Консервативное лечение детей с РПП I степени тяжести было эффективным при отсутствии дисфункции сухожилия ЗББМ по результатам УЗИ. Болевой синдром не диагностировался или отмечался только при значительных физических нагрузках. Значение ладьевидного угла приближалось к норме.

У пациентов со II степенью тяжести и I стадией дисфункции консервативное лечение было менее эффективным. Значения ладьевидного угла практически остались без изменений. Болевой синдром плохо купировался традиционными методами физиотерапевтического лечения из-за теносиновита ЗББМ по результатам УЗИ. Нарушение микроциркуляции ведет к отеку мягких тканей в области голеностопного сустава. Таким образом, возникший *circulus pathologicum* не даёт возможности получить значимые результаты в консервативном лечении РПП с дисфункцией сухожилия ЗББМ.

Выводы. 1. В процессе лечения РПП следует учитывать не только степень тяжести деформации стопы, но и стадию дисфункции и угол натяжения сухожилия ЗББМ.

2. Консервативное лечение детей с РПП I степени тяжести эффективно при отсутствии дисфункции сухожилия ЗББМ.

3. Отдаленные результаты лечения свидетельствуют об эффективности использования подтаранного артроэреза при коррекции РПП II степени тяжести и I стадии дисфункции сухожилия ЗББМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Craid C. L. Foot and leg problems. *Pediatr. Rev.* 1993, vol. 14, no. 10, 395-400.
2. Булатов А.А., Емельянов В.Г., Михайлов К.С. Плоско-вальгусная деформация стоп у взрослых (обзор иностранной литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2017;23(2):102-114.
3. Шабалдин Н.А., Титов Ф.В., Гибадуллин Д.Г., Маликова Л. Г. Анализ результатов хирургического лечения ригидной плоско-вальгусной деформации стоп у детей методом подтаранного артролиза. // №1. 2019, с.42-53.
4. Затравкина Т.Ю., Рубашкин С.А., Дохов М.М. Плоскостопие у детей: этиопатогенез и диагностика (обзор). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2018; 14(3): 389-395.
5. Epishev V., Yakovleva G., Fedorova K. Individual silicone insole design and assessment of effectiveness. *Menerva ortopedica e traumatologica* 2018, vol. 69, no. 1, pp. 55-59.
6. Шевелёва Н.И., Дубовихин А.А. Проблемы консервативного лечения пациентов с плоскостопием. *Казанский медицинский журнал*, 2018 г., том 99, №4; 665-669. DOI: 10.17816/KMJ2018-665
7. Дем'ян Ю.Ю. Гнучна плоска стопа та її ортопедичне лікування у дітей з гіпермобільністю суглобів. // Автореферат дис. на здобуття наукового ступеня канд.мед. наук. Київ 2019.
8. Данилов О.А., Шульга А.В. Оптимизация хирургического лечения ригидного плоскостопия у детей с дисфункцией сухожилия задней большеберцовой мышцы // *Хірургія дитячого віку України* 2020; vol.69, no.4: 72-82, DOI 10.15574/PS.2020.69.72.
9. Шульга О.В., Данилов О.В., Горелік В.В. Консервативне лікування повздожної плоскостопості в дітей. // *Хірургія дитячого віку.* – 2018 vol. 60, no. 3, pp.88-93; DOI 10.15574/PS.2018.60.88.10.
10. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека: Учебн. пособие: в 4 т. Т. 1. / Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников.— 2-е изд., стереотипное. — М.: Медицина, 1996. — с.344
11. Корольков А. И. Рахман П. М., Кикош Г. В. Подтаранный артролиз в лечении плоско-вальгусной деформации стоп: аргументы за и против (обзор литературы) // *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2016. №1, С.115.
12. Roth S. Minimally invasive calcaneo-stop method for idiopathic, flexible pes planovalgus in children / S. Roth, B. Sestan, A. Tudor // *Foot Ankle Int* 2007; Vol. 28, no. 9, 991–995.
13. Schon L.C. Subtalar arthroereisis: a new exploration of an old concept L. C. Schon // *Foot Ankle Clin* 2007; Vol.12, no 2; 329-339.
14. Shah N.S., Needleman R.L., Boknari O., Buzas D. (2015) Subtalar arthroereisis survey. The current practice patterns of members of the AOFAS. *Foot Ankle Spec*, vol. 8, no. 3;180-185.

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN CHILDREN WITH RIGID FLATFEET AND DYSFUNCTION OF THE POSTERIOR TIBIAL TENDON

Danilov O., Shulga A., Gorelik V.

P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Pediatric Surgery Department Kyiv, Ukraine

The rigid form of longitudinal flatfoot is one of the most common deformities of the foot in children. Dysfunction of the

posterior tibial tendon is one of the causes of rigid foot formation with the development of pain syndrome, degenerative-dystrophic changes in the tarsal bones and joints. In most of these cases, conservative treatment is ineffective, prompting the use of surgical methods of foot correction – subtalar arthroereisis. However, currently, the indications for surgical treatment depending on the stage of posterior tibialis tendon dysfunction are poorly studied.

The aim of the study was to analyze the clinical and radiological results of treatment of children with rigid flatfeet in the presence of posterior tibialis tendon dysfunction and to develop an algorithm of treatment depending on the stage of dysfunction.

The results of treatment of 20 patients (40 cases) with the rigid form of longitudinal flatfeet during 12 months of follow-up were analyzed. In 18 patients (36 cases/90%) degenerative-dystrophic changes of the posterior tibialis tendon according to Johnson and Strom classification were diagnosed. Conservative treatment with traditional methods was performed for 12 patients (24 cases), and 8 patients (16 cases) were operated on using subtalar arthroereisis. To analyze the results of treatment, clinical and radiological methods of investigation were performed.

The use of conservative methods of treatment made it possible to obtain a positive result in patients with rigid flatfeet of the I severity degree and the absence of posterior tibialis tendon dysfunction. Subtalar arthroereisis was effective in children with II severity degree of rigid flatfeet and stage I of tendon dysfunction.

Conservative treatment of rigid flatfeet is effective in the absence of posterior tibialis tendon dysfunction, and the use of subtalar arthroereisis is advisable in stage I of tendon dysfunction.

Keywords: children, rigid flatfeet, posterior tibial tendon dysfunction.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РИГИДНЫМ ПЛОСКОСТОПИЕМ И ДИСФУНКЦИЕЙ СУХОЖИЛИЯ ЗАДНЕЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ МЫШЦЫ

Данилов А.А., Шульга А.В., Горелік В.В.

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, кафедра дитячої хірургії, Київ, Україна

Ригидная форма продольного плоскостопия является одной из наиболее распространённых деформаций стопы у детей. Дисфункция сухожилия задней большеберцовой мышцы – одна из причин формирования ригидной стопы с развитием болевого синдрома, дегенеративно-дистрофических изменений в костях и суставах предплюсны. В большинстве таких случаев консервативное лечение малоэффективно, что диктует необходимость использования хирургических методов коррекции стопы. Показания к применению оперативного лечения в зависимости от стадии дисфункции сухожилия задней большеберцовой мышцы по сей день мало изучены.

Цель исследования – анализ клинико-рентгенологических результатов лечения детей с ригидным плоскостопием при наличии дисфункции сухожилия задней большеберцовой мышцы и разработка алгоритма лечения в зависимости от стадии дисфункции.

Проанализированы результаты лечения 20 пациентов (40 случаев) с ригидной формой продольного плоскостопия на

протяжении 12 месяцев наблюдения. У 18 пациентов (36 случаев/90%) диагностированы дегенеративно-дистрофические изменения сухожилия задней большеберцовой мышцы по классификации Johnson and Storm. 12 пациентам (24 случая) проведено консервативное лечение традиционными методами, 8 пациентов (16 случаев) прооперированы методом подтаранного артротреза. Анализ результатов лечения проводился с применением клинико-рентгенологических методов исследования.

Использование консервативных методов лечения позволило получить положительный результат у пациентов с ригидным плоскостопием I степени тяжести и отсутствием дисфункции сухожилия задней большеберцовой мышцы. Подтаранный артротрез был эффективным у детей с ригидным плоскостопием II степени тяжести с дисфункцией сухожилия I стадии.

Консервативное лечение ригидного плоскостопия эффективно при отсутствии дисфункции сухожилия задней большеберцовой мышцы, а использование подтаранного артротреза целесообразно при I стадии дисфункции сухожилия.

რეზიუმე

რიგიდული ბრტყელტერფიანობის და უკანა დიდი წვივის კუნთის მყესის დისფუნქციით ბავშვების მკურნალობის ეფექტურობა

ა.დანილოვი, ა.შულგა, ვ.გორელიძე

პ. შუპიკის სახ. უკრაინის ჯანდაცვის ეროვნული უნივერსიტეტი, პედიატრიული ქირურგიის დეპარტამენტი, კიევი, უკრაინა

გასწვრივი ბრტყელტერფიანობის რიგიდული ფორმის ტერფის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დეფორმაციაა ბავშვებში. უკანა დიდი წვივის კუნთის დისფუნქცია ერთ-ერთი მიზეზია რიგიდული ტერფის ფორმირების ტკივილის სინდრომით, წინატერფის სახსრებსა და ძვლებში დეგენერაციულ-დისტროფი-

ული ცვლილებებით. ასეთი შემთხვევების უმეტესობაში კონსერვატიული მკურნალობა ნაკლებ ეფექტურია, რეკომენდებულია ქირურგიული მეთოდების გამოყენება. სადღეისოდ ნაკლებადაა შესწავლილი უკანა დიდი წვივის კუნთის მყესის დისფუნქციიდან გამომდინარე ოპერატიული მკურნალობის გამოყენების ჩვენებები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს უკანა დიდი წვივის კუნთის მყესის დისფუნქციით რიგიდული ბრტყელტერფიანობით ბავშვების მკურნალობის კლინიკურ-რენტგენოლოგიური შედეგების ანალიზი და, დისფუნქციის სტადიიდან გამომდინარე, მკურნალობის ალგორითმის შემუშავება.

გაანალიზებულია გასწვრივი ბრტყელტერფიანობის რიგიდული ფორმის მქონე 20 ბავშვის (40 შემთხვევა) მკურნალობის შედეგები დაკვირვების 12 თვის განმავლობაში. 18 პაციენტში (36 შემთხვევა / 90%) დიაგნოსტირებული იყო დიდი წვივის კუნთის მყესის დეგენერაციულ-დისტროფიული ცვლილებები ჯონსონისა და სტორმის კლასიფიკაციით. 12 პაციენტს (24 შემთხვევა) ჩატარდა კონსერვატიული მკურნალობა ტრადიციული მეთოდებით, 8 პაციენტს (16 შემთხვევა) - ოპერაცია სუბტალარული ართროერეზის მეთოდით. მკურნალობის შედეგების ანალიზი ჩატარდა კვლევის კლინიკურ-რენტგენოლოგიური მეთოდების გამოყენებით.

მკურნალობის კონსერვატიული მეთოდების გამოყენებამ შესაძლებელი გახადა დადებითი შედეგის მიღება რიგიდული ბრტყელტერფიანობის I ხარისხის სიმძიმის მქონე და უკანა დიდი წვივის კუნთის მყესის დისფუნქციის არმქონე პაციენტებში. სუბტალარული ართროერეზი ეფექტურია ბავშვებში II ხარისხის სიმძიმის რიგიდულ ბრტყელტერფიანობით და მყესის I ხარისხის დისფუნქციით.

რიგიდული ბრტყელტერფიანობის კონსერვატიული მკურნალობა ეფექტურია უკანა დიდი წვივის კუნთის მყესის დისფუნქციის არარსებობის შემთხვევაში, ხოლო სუბტალარული ართროერეზის გამოყენება მიზანშეწონილია მყესის დისფუნქციის I ხარისხის დროს.

АНАЛИЗ СОРАЗМЕРНОСТИ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН ЛИЦА И ОДОНТОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЧЕЛЮСТЕЙ В ПЕРИОД СМЕННОЙ ОККЛЮЗИИ ЗУБНЫХ РЯДОВ

Вакушина Е.А., Хаджаева П.Г., Григоренко М.П., Григоренко П.А., Картон Е.А., Зарецкая Э.Г.

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава РФ, кафедра ортопедической стоматологии; кафедра организации стоматологической помощи, менеджмента и профилактики стоматологических заболеваний; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедра ортодонтии; кафедра технологий протезирования в стоматологии, Россия

Одним из основных вопросов в ортодонтии является проблема оптимизации диагностики патологий зубочелюстной системы, улучшение методов восстановления челюстных взаимосвязей и исключение диспропорций. Корреляция

одонтометрических показателей и параметров апикальных оснований зубных дуг является основой биометрических методов исследования гипсовых моделей челюстей. Вопрос параметров зубных дуг верхней и нижней челюстей в по-

стоянном прикусе интересует не только клиницистов, но и морфологов [1,2,11,19], а в сменном прикусе по сей день является малоизученным.

Индексы пропорциональности Тонна, Герлаха, Малыгина используются для определения соотношения верхних и нижних резцов при физиологической окклюзии, вертикальной дизокклюзии и глубокой резцовой окклюзии. Размеры зубов и зубных дуг у лиц с физиологической окклюзией определяются в зависимости от их гнатического и дентального типов. Существует взаимосвязь между размерами зубных дуг в сагиттальной и трансверсальной плоскостях, данные индексы применяются для определения типа зубных дуг [4,5,8].

Предложены классификации формы зубных дуг с описанием их базовых линейных показателей, методы анализа одонтометрических и краниометрических параметров лицевого сегмента черепа. Изучены характеристики форм и размеров неполных зубных дуг, обусловленных частичной потерей зубов. Отмечено, что аномалии окклюзии приводят к изменению функции в случае нарушения соответствия зубных дуг челюстей [6,9,12].

На данный момент достаточно подробно систематизированы одонтометрические параметры и озвучены линейные данные зубных дуг у пациентов с долихогнатическим, брахиогнатическим и мезогнатическим типами лица при нормодонтии, макродонтии и микродонтии в прикусе постоянных зубов [13]. Постановка точного диагноза и составление

рационального плана лечения предотвращает возможные ошибки и осложнения при существующей вариативности костей лицевого скелета с различными морфологическими вариантами их строения, разными зубочелюстными аномалиями, функциональным состоянием органов и тканей челюстно-лицевой области, своеобразными пропорциями лицевого и мозгового сегмента черепа человека [12].

Российские и иностранные авторы, исходя из наличия корреляции между размерными особенностями костных структур лицевого сегмента черепа человека, выявляют персонализированные исключительности пациента [5,6,13]. В то же время, информация о ключевых моментах цефалометрических величин лица и одонтометрических показателей челюстей у детей с разным типом лица является спорной и находится в процессе сбора материала.

Увеличение базовых знаний о пропорциональности линейных величин лица с данными одонтометрии у детей с различными гнатическими типами лица и зубов повысит эффективность комплексного лечения аномалий окклюзии в сменном прикусе.

Цель исследования - совершенствование клинко-диагностических условий в оценке корреляции цефалометрических линейных величин лица и одонтометрических параметров челюстей в сменной окклюзии зубных рядов.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 115 детей с аномалиями окклюзии в сменном прикусе в возрасте 7-11 лет, составивших рабочую группу (таблица 1).

Таблица 1. Дифференциация респондентов рабочей группы по гендерному признаку и характеру окклюзии в различных сегментах полости рта

Гендерный признак	Кол-во детей	Аномалии окклюзии							
		Во фронтальном сегменте					В боковых сегментах		
		Сагит-ая резц-ая дизоккл.	Верт-ая резц-ая дизоккл.	Глуб-ая резц-ая дизоккл.	Глуб-ая резц-ая оккл.	Сагит-ая и верт-ая резц-ая оккл.	Дистальная оккл.	Мезиальная оккл.	Перекрестная оккл.
Мальчики	50 (43,48% ±4,62)	20 (17,39% ±3,53)	5 (4,34% ±1,89)	15 (13,04% ±3,13)	7 (6,08% ±2,22)	3 (2,6% ±1,48)	32 (27,83% ±4,17)	8 (6,95% ±2,37)	10 (8,69% ±2,62)
Девочки	65 (56,52% ±4,44)	16 (13,91% ±3,22)	6 (5,21% ±2,07)	23 (20% ±3,73)	15 (13,04% ±3,13)	5 (4,34% ±1,89)	36 (31,3% ±4,34)	11 (9,56% ±2,74)	18 (15,65% ±3,38)
Всего	115 (100%)	36 (31,3% ±4,32)	11 (9,56% ±2,74)	38 (33,04% ±4,38)	22 (19,13% ±3,66)	8 (6,95% ±2,37)	68 (59,13% ±4,58)	19 (16,52% ±3,4)	28 (24,34% ±3,7)



а



б

Рис. 1. Фото пациентки 11 лет с ориентирами, нанесёнными для определения диагонали и ширины лица во фронтальной проекции (а), в боковой проекции (б)

Всем респондентам с аномалиями окклюзии в сменном прикусе проводили антропометрические измерения лица с применением модернизированного нами штангенциркуля. Из множества ориентиров, предложенных для изучения черепно-лицевого комплекса, мы предпочли два параметра: 1) ширину лица; 2) диагональ лица. Морфометрически ширина лица измерялась между точками (t) - трагион, расположенными в естественной впадине с левой и правой сторон козелка ушной раковины. Морфометрически, правая и левая диагональ лица измерялись попеременно между точками - трагион и (sn) - субназале. Субназальная точка определялась как кожная точка, наиболее постериально расположенная в месте пересечения нижнего контура носа и верхней губы (рис. 1).

Для изучения челюстного типа лица применяли способ Дмитриенко С.В., Ведешиной Э.Г. с соавторами (2017; 2019). Вычисляли челюстной индекс лица (ЧИЛ), рассчитанный как соотношение суммы диагональных параметров двух сторон лица (t-sn) к величине ширины лица (t-t).

$$\text{Формула расчёта: ЧИЛ} = \frac{(t-sn) + (t-sn)}{(t-t)}$$

Параметры челюстного индекса лица от 1,69 до 1,81 позволяют судить о мезогнатическом типе лица; данные более 1,81 - о долихогнатическом типе лица; данные менее 1,69 - о брахиогнатическом типе лица.

Вычисленные диагонали лица (левая и правая), позволили определить дентальный вариант дуги. Нормодонтный тип трактовался в диапазоне 120-130 мм, микродонтный тип диагностировали при данных меньше 120 мм, макродонтный тип - при данных 130 мм и больше.

Идентифицированы также долихогнатический, мезогнатический, брахиогнатический типы лица при различных дентальных вариантах зубных дуг у пациентов с аномалиями окклюзии в сменном прикусе.

Размеры коронок молочных и постоянных зубов определяли в трансверзальной плоскости (мезио-дистальный размер или ширина коронки), в сагиттальной плоскости (вестибуло-оральный размер или толщина коронки), в вертикальной плоскости (вертикальный размер или высота коронки), рис. 2.

Метод Pont в модификации Korkhaus использован для определения ширины зубных дуг в период смены зубов, когда вместо измерительных точек на премолярах использовали измерительные точки в области дистальных ямок жевательной поверхности первых молочных моляров верхней челюсти и дистально-щёчные бугры первых молочных моляров на нижней челюсти (рис. 3).

Для измерения длины переднего отрезка на верхней и нижней зубных дугах использовали методику Korkhaus. Ориентиром в данной методике являлась контактная точка на вестибулярной поверхности режущих краев центральных резцов, от которой проводилась прямая до точки пересечения с линией, проведенной через точки Pont на первых молочных молярах (рис. 4).

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных антропометрических, одонтометрических и биометрических исследований у 115 респондентов рабочей группы в возрасте с 7 до 11 лет представлены в таблицах 2,3.

Таким образом, у пациентов младшего школьного возраста с аномалиями окклюзии в сменном прикусе чаще диагностирован мезогнатический, затем брахиогнатический и в завершении долихогнатический типы лица. Нормодонтную зубную дугу интерпретировали чаще, чем макродонтную. Микродонтную зубную дугу наблюдали реже всего, что подтвердило результаты работ отечественных исследователей: С.В. Дмитриенко [6], Э.Г. Ведешиной [5] и В.В. Селескериди [13], посвященных данной проблеме.

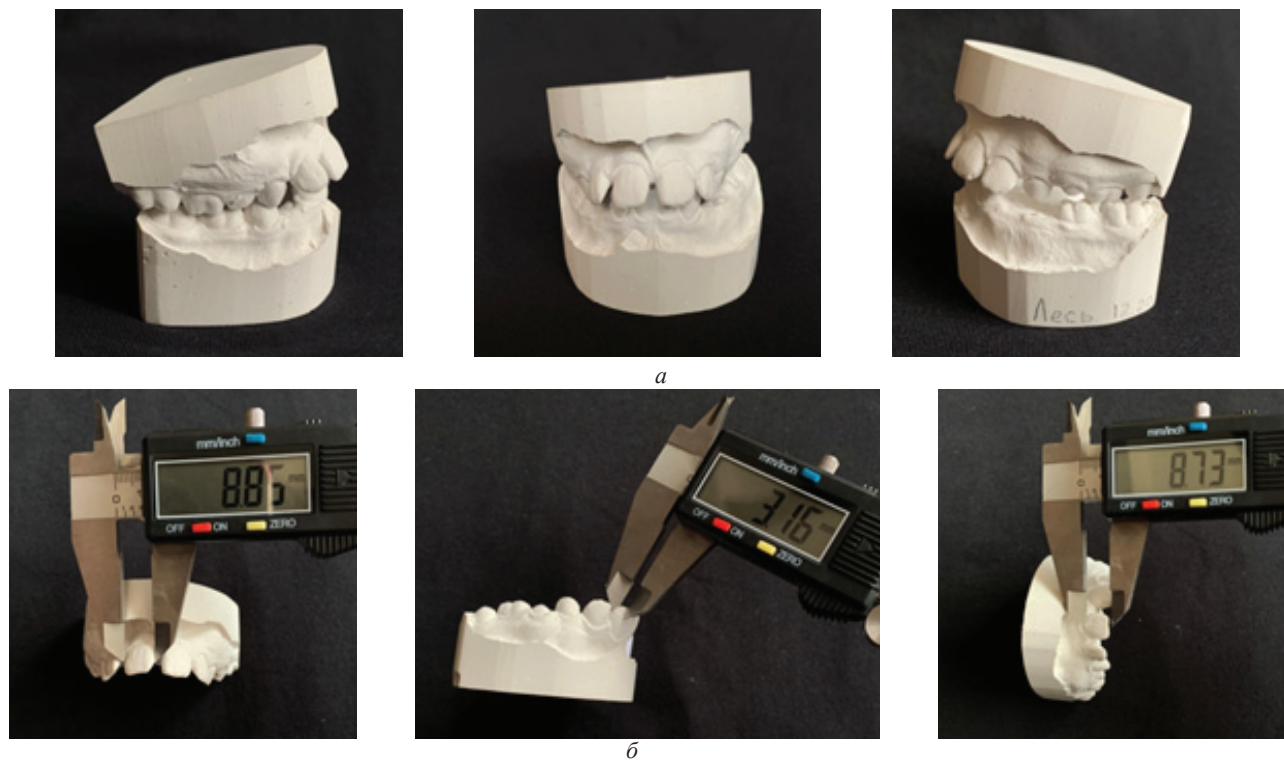


Рис. 2. Гипсовые диагностические модели пациентки 11 лет (а), инструментальные измерения на гипсовых диагностических моделях в трансверзальной, сагиттальной и вертикальной плоскостях (б)

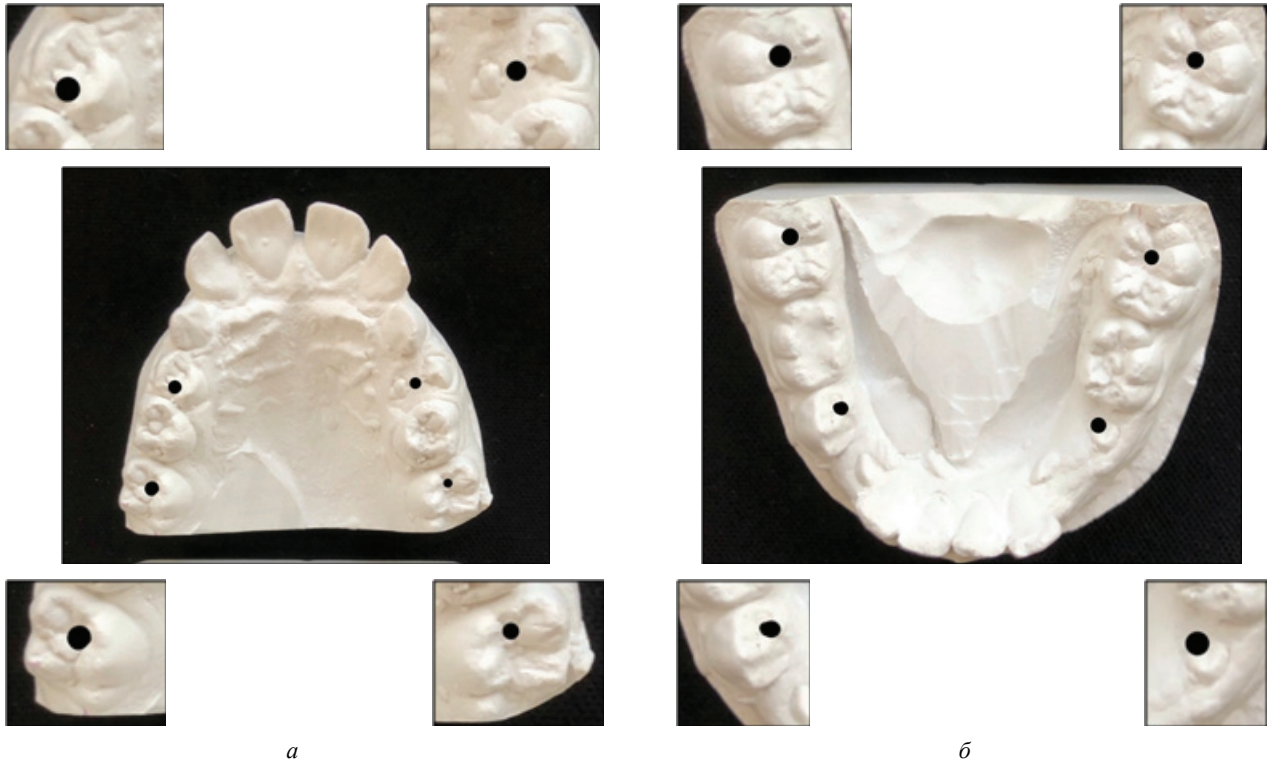


Рис. 3. Точки измерения ширины зубных дуг на гипсовых диагностических моделях пациентки 11 лет по методике Ронт в модификации Korkhaus на верхней зубной дуге (а), на нижней зубной дуге (б)

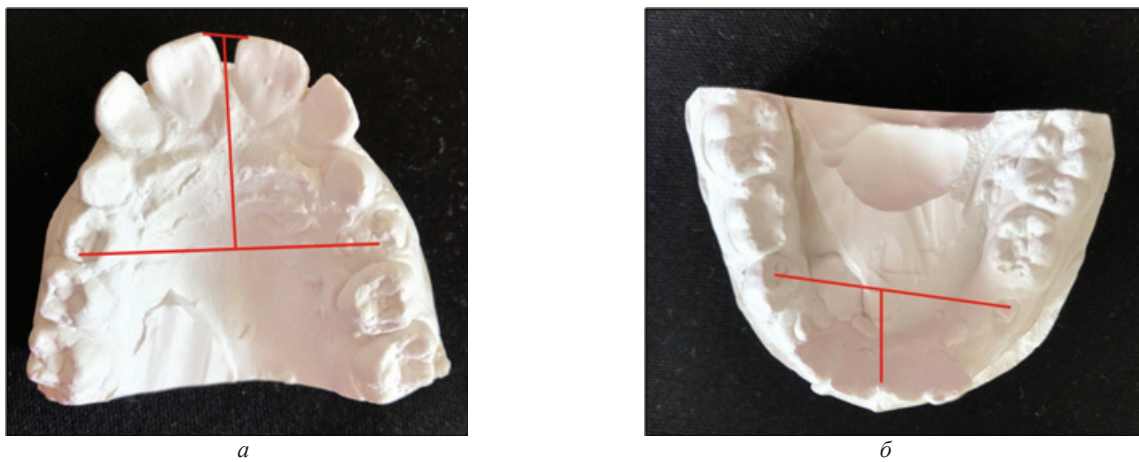


Рис. 4. Точки измерения длины переднего отрезка зубных дуг на гипсовых диагностических моделях пациентки 11 лет по методике Korkhaus на верхней зубной дуге (а), на нижней зубной дуге (б)

Таблица 2. Частота встречаемости типов зубных дуг у респондентов рабочей группы в сменном прикусе

Тип зубных дуг	Мезогнатический	Брахигнатический	Долихогнатический
Нормодонтный	34 (29,57%±4,25)	22 (19,13%±3,66)	11 (9,57%±2,74)
Макродонтный	16 (13,91%±3,22)	13 (11,3%±2,95)	4 (3,48%±1,7)
Микродонтный	8 (6,96%±2,37)	3 (2,61%±1,48)	4 (3,47%±1,7)

Таблица 3. Сравнительная характеристика антропометрических параметров зубных дуг у респондентов рабочей группы в сменном прикусе

Типы зубных дуг	Основные показатели параметров зубных дуг							
	Расстояние между премолярами в мм		Расстояние между молярами в мм		Длина переднего отрезка в мм		Сумма 14 зубов в мм	
	ВЧ	НЧ	ВЧ	НЧ	ВЧ	НЧ	ВЧ	НЧ
Мезогнатическая нормодонтная	35,9 ± 2,3	34,3 ± 2,4	45,8 ± 2,2	44,2 ± 2,3	17,8 ± 2,5	13,4 ± 2,4	106,61 ± 1,23	103,32 ± 1,34
Мезогнатическая макродонтная	37,9 ± 2,3	36,5 ± 2,4	49,6 ± 2,5	47,8 ± 2,3	19,7 ± 2,5	16,7 ± 2,4	125,52 ± 0,94	109,56 ± 1,04
Мезогнатическая микродонтная	32,4 ± 2,3	31,3 ± 2,4	41,5 ± 2,3	40,6 ± 2,3	15,8 ± 2,5	12,2 ± 2,4	101,26 ± 1,16	96,5 ± 0,84
Брахигнатическая нормодонтная	35,3 ± 2,3	34,4 ± 2,4	50,2 ± 2,4	45,6 ± 2,7	15,7 ± 2,3	14,4 ± 0,3	107,25 ± 1,43	103,84 ± 1,54
Брахигнатическая макродонтная	39,5 ± 2,5	38,3 ± 2,4	53,8 ± 2,2	52,2 ± 2,3	16,6 ± 2,5	15,4 ± 2,3	127,48 ± 1,32	111,34 ± 1,23
Брахигнатическая микродонтная	34,6 ± 2,3	31,3 ± 2,4	46,3 ± 2,2	43,8 ± 2,7	13,6 ± 2,4	12,8 ± 2,4	103,37 ± 1,43	98,7 ± 1,25
Долихогнатическая нормодонтная	32,8 ± 2,6	31,7 ± 2,6	42,8 ± 2,4	40,8 ± 2,3	18,6 ± 2,5	16,8 ± 2,6	105,43 ± 0,87	102,53 ± 0,91
Долихогнатическая макродонтная	36,9 ± 2,4	35,4 ± 2,4	46,6 ± 2,2	43,7 ± 2,8	19,8 ± 2,7	17,4 ± 2,9	126,76 ± 1,32	110,93 ± 1,55
Долихогнатическая микродонтная	31,3 ± 2,3	30,7 ± 2,5	41,2 ± 2,2	40,2 ± 2,3	18,7 ± 2,5	15,4 ± 2,6	103,38 ± 1,33	99,63 ± 1,13

В результате проведенного исследования определено, что при всех дентальных и челюстных типах зубных дуг базовые линейные показатели и одонтометрические параметры зубных дуг на верхней челюсти коррелируют с аналогичными параметрами на нижней челюсти (таблица 2).

Ширина зубной дуги на верхней челюсти между молярами и премолярами была больше, чем на нижней челюсти при всех типах зубных дуг. Наиболее широкие зубные дуги отмечались у респондентов с брахигнатией и при брахигнатическом макродонтном типе: на верхней зубной дуге параметры составили 53,8±2,2 мм, на нижней зубной дуге – 52,2±2,3 мм. Наименьшая ширина зубных дуг обеих челюстей наблюдалась у респондентов с долихогнатическим типом. Независимо от типа зубных дуг, отношение ширины верхней зубной дуги в области моляров к аналогичным параметрам нижней зубной дуги составило 1,02±0,05.

Результаты исследования длины переднего отдела зубных дуг свидетельствуют, что основные линейные параметры лица и одонтометрические показатели обеих челюстей коррелируют между собой, данная корреляция составляет 1,23±0,05.

Корреляция суммы мезио-дистальных размеров 14 зубов верхней челюсти и суммы мезио-дистальных размеров 14 зубов нижней челюсти составила 1,15±0,05.

Высокие положительные значения коэффициента корреляции свидетельствуют о взаимосвязи одонтометрических параметров обеих челюстей друг с другом. Увеличение размеров на верхней челюсти способствует увеличению аналогичных показателей нижней челюсти, о чем свиде-

тельствует положительный коэффициент статистического параметрического критерия Стьюдента.

Заключение.

1. Результаты исследования биометрических показателей гипсовых моделей челюстей у респондентов с аномалиями окклюзии в сменном прикусе и различными челюстными, дентальными типами лица и зубных дуг позволили определить соотношение параметров зубных дуг челюстей. Независимо от типа зубных дуг, отношение ширины верхней зубной дуги в области моляров к аналогичным параметрам нижней челюсти составило 1,02±0,05.

2. Результаты исследования длины переднего отдела зубных дуг свидетельствуют, что основные цефалометрические величины лица и одонтометрические параметры обеих челюстей коррелируют между собой, данная корреляция составила 1,23±0,05. Корреляция величины суммы 14 зубов верхней челюсти и суммы 14 зубов нижней челюсти составила 1,15±0,05.

3. Анализ результатов цефалометрических величин и одонтометрических параметров у респондентов с аномалиями окклюзии в сменном прикусе выявил взаимосвязь между размерами зубных дуг верхней и нижней челюстей. Рассчитанная корреляция является высокоинформативным диагностическим показателем.

4. Определение данных параметров может быть использовано для характеристики аномалий окклюзии в период смены зубов, вычисления совместимости основных размеров зубных дуг верхней и нижней челюстей, для прогнозирования формы и размеров зубных дуг при лечении пациентов с аномалиями сменной окклюзии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникиенко А.А., Панкратова Н.В., Персин Л.С., Янушев О.О. Системный подход в изучении взаимосвязей морфологических структур лица и черепа – путь к расширению понимания специальности «ортодонтия». Фундаментальные основы ортодонтии: Монография. М.: Офорт; 2014. 201.
2. Бимбас Е.С., Булатова С.Р., Мягкова Н.В.. Диагностика зубочелюстных аномалий: Учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2014. 62 с.
3. Вакушина Е.А., Брагин Е.А., Брагин А.Е., Григоренко П.А., Григоренко М.П., Хаджаева. П.Г Биомеханика жевательного аппарата человека. Классификации аномалий окклюзии. Решение клинических проблем в ортопедической стоматологии и ортодонтии: учеб.пособие /- Ставрополь: Изд-во СтГМУ. 2021.-156с.
4. Вакушина Е.А., Брагин Е.А., Брагин С.Е., Григоренко П.А., Селескериди В.В., Григоренко М.П. Современные диагностические и прагностические методы в ортопедической стоматологии и ортодонтии: учеб.пособие /- Ставрополь: Изд-во СтГМУ. 2019.-124с
5. Ведешина, Э.Г. Оптимизация современных методов диагностики и лечения пациентов с аномалиями и деформациями зубочелюстных дуг: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.01.14 / Ведешина Эрнесса Григорьевна. – Волгоград, 2019. – 45 с.
6. Дмитриенко, С.В. Варианты зубочелюстных дуг и их значение в клинике ортодонтии / С.В. Дмитриенко // Ортодонтия. – 2012. – №1 (57). – С. 65.
7. Лугуева, Д.Ш. Диагностика и лечение сужения зубных рядов у детей в период смены зубов: автореф. дисс. ...кан. наук: 14.01.14 / Лугуева Джамиля Шамилевна.- М.2019-190.
8. Малыгин, М.Ю., Малыгин Ю.М. Валиева Н.И. Сравнительный анализ типов лица при ортогнатическом, нейтральном и дистальном прикусах/ Научно-практический журнал Институт Стоматологии №1 (74), 2017.- 44-45с.
9. Нётцель, Ф., Шульц. Практическое руководство по ортодонтической диагностике / Львов: ГалДент, 2006. –176 с.
10. Персин Л.С. и соавт. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстно-лицевых аномалий и деформаций / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.- 640 с.
11. Персина Л.С. и соавт. Ортодонтия. Национальное руководство. В 2 т. Т. 1. Диагностика зубочелюстных аномалий / - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 304 с.
12. Персин Л.С., Слабковская А.Б., Картон Е.А., Дробышева Н.С., Попова И.В., Текучева С.В., Илюшина А.С., Порохин А.Ю., Рижинашвили Н.З., Рыбакова М.Г., Селезнев А.В., Вагапов З.И., Егизарян А.Л., Коваленко А.В. Ортодонтия. Современные методы диагностики аномалий зубов, зубных рядов и окклюзии: Учебное пособие. М.: ООО «ГЭОТАР-Медиа»; 2017. 160 с.
13. Селескериди, В.В. Эффективность комплексного лечения пациентов с аномалиями окклюзии II класса: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.14/ – Волгоград, 2020. – 24 с.
14. Carloson D. Biological rationale for early treatment of dentofacial deformities // Amer. J. Orthod.-2012. - Vol. 121, №6. - P.554-558.
15. Chapuis, J. Computer-aided cranio-maxillofacial surgery/ J. Chapuis// PhD thesis. University of Bern, 2016. – 121 с.
16. Clinical and radiographic findings temporomandibular joint in patients with various diseases: A case control study/ L.M. Helenius, D. Hallikainen, J.H. Helenius [et al.] // Oral Surg Pathol oral RadiolEndod. - 2005. - N 99. – P. 455-63.
17. Kirjavainen M. Cervical headgear in class II division 1 correction in children. - Helsinki Univ., Finland.-2010. Spec.Lit. -P.34-36.
18. Proffit, U.P. Пер. С англ. под ред Персина Л.С. Современная ортодонтияю.-М.:МЕДпресс-информ., 2019.- С.236-301.
19. Relationship between kinematic center and TMJ anatomy and function / L.M. Gallo, D.B. Gossi, V. Colombo, S. Palla // J Dent Res. - 2008. - N 87(8). – P. 726-30.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE SIZE OF THE CEPHALOMETRIC VALUES OF THE FACE AND THE ODONTOMETRIC PARAMETERS OF THE JAWS DURING THE PERIOD OF OCCLUSION CHANGE OF THE DENTAL ROWS

Vakushina E., Khadzhaeva P., Grigorenko M., Grigorenko P., Carton E., Zaretskaya E.

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Prosthetic Dentistry; Department of Organization of Dental Care, Management and Prevention of Dental Diseases; Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Orthodontics, Department of Prosthetics Technologies in Dentistry, Russia

115 respondents aged 7-11 with occlusive pathology were examined anthropometrically and biometrically. The sizes of the craniofacial complex were studied using the parameters of the width and diagonal of the face. The jaw indices of the face were calculated. The mesio-distal, vestibulo-oral and vertical dimensions of the crowns of primary and permanent teeth were measured. The widths and lengths of dental arches during the period of tooth change were determined by the method of Pont and Korkhaus. Diagnosed mesognathic, dolichognathic and brachygnathic face types with normodont, macrodont and microdontic variants of dental arches. Regardless of the type of dental arches, the ratio of the width of the upper dental arch

in the molar region to the similar parameters of the lower one was determined and is 1.02 ± 0.05 . The results of the study of the length of the anterior part of the dental arches also indicate that the odontometric indicators are commensurate with each other and this correlation is equal to 1.23 ± 0.05 . The correlation of the value of the sum of 14 upper teeth to the sum of 14 lower teeth is 1.15 ± 0.05 . The data obtained are used to predict the results of orthodontic treatment.

Keywords: cephalometry, odontometry, jaw type of face, dental type of dental arch, facial part of the skull, period of tooth change..

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ СОРАЗМЕРНОСТИ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН ЛИЦА И ОДОНТОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЧЕЛЮСТЕЙ В ПЕРИОД СМЕННОЙ ОККЛЮЗИИ ЗУБНЫХ РЯДОВ

Вакушина Е.А., Хаджаева П.Г., Григоренко М.П., Григоренко П.А., Картон Е.А., Зарецкая Э.Г.

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава РФ, кафедра ортопедической стоматологии; кафедра организации стоматологической помощи, менеджмента и профилактики стоматологических заболеваний; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедра ортодонтии; кафедра технологий протезирования в стоматологии, Россия

Антропометрически и биометрически обследованы 115 респондентов в возрасте 7-11 лет с окклюзионной патологией. Изучены величины черепно-лицевого комплекса с использованием параметров ширины и диагонали лица. Вычислены челюстные индексы лица. Измерены мезио-дистальные, вестибуло-оральные и вертикальные размеры коронок молочных и постоянных зубов. Определены ширина и длина зубных дуг в период смены зубов по методу Pont и Korkhaus. Диагностирован мезогнатический, долихогнатический и брахиогнатический типы лица с нормодонтным, макродонтным и микродонтным вариантами

зубных дуг. Независимо от типа зубных дуг определено отношение ширины верхней зубной дуги в области моляров к аналогичным параметрам нижней, что составляет $1,02 \pm 0,05$.

Результаты исследования длины переднего отдела зубных дуг свидетельствуют о соразмерности одонтометрических показателей между собой, данная корреляция составила $1,23 \pm 0,05$, корреляция величины суммы 14 верхних зубов к сумме 14 нижних зубов - $1,15 \pm 0,05$. Полученные данные использованы для прогнозирования результатов ортодонтического лечения.

რეზიუმე

სახის ცეფალომეტრიული სიდიდეების და ყბების ოდონტომეტრიული პარამეტრების თანაფარდობის ანალიზი კბილთა რიგების ცვლადი ოკლუზიის პერიოდში

ე.ვაკუშინა, პ.ხაჯაევა, მ.გრიგორენკო, პ.გრიგორენკო, ე.კარტონი, ე.ზარეცკაია

სტავროპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ორთოპედიული სტომატოლოგიის კათედრა, სტომატოლოგიური დახმარების ორგანიზების, მენეჯმენტის და სტომატოლოგიური დაავადებების პროფილაქტიკის კათედრა; მოსკოვის ა.ევდოკიმოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი, ორთოდონტიის კათედრა, სტომატოლოგიაში პროთეზირების ტექნოლოგიის კათედრა, რუსეთი

ანთროპომეტრიულად და ბიომეტრიულად გამოკვლეულია 7-11 წლის 115 რესპოდენტი ოკლუზიური პათოლოგიით. შესწავლილია ქალა-სახის კომპლექსის სიდიდეები სახის სიგანისა და დიაგნოზის პარამეტრების გამოყენებით. გამოთვლილია სახის ყბების ინდექსები. გაზომილია სარძევე და ძირითადი კბილების გვირგვინების მეზიოდისტალური, ვესტიბულო-ორალური და ვერტიკალური ზომები. Pont და Korkhaus-ის მეთოდით განსაზღვრულია კბილთა რკალების სიგანე და სიგრძე კბილების ცვლის პერიოდში. დიაგნოსტირებულია სახის მეზოგნათიური, დოლიქოგნათიური და ბრაქიგნათიური ტიპები კბილთა რკალების

ნორმო-, მაკრო- და მიკროდონტიული ვარიანტებით. კბილთა რკალების ტიპისაგან დამოუკიდებლად განსაზღვრულია ზედა კბილთა რკალის თანაფარდობა მოლარების მიდამოში ქვედა ანალოგიურ მახვენებლებთან, რამაც შეადგინა $1,02 \pm 0,05$. კბილთა რკალების წინა ნაწილის სიგრძის კვლევის შედეგები მიუთითებს ოდონტომეტრიული მახვენებლების ურთიერთშესაბამისობაზე და ეს კორელაცია შეადგენს $1,23 \pm 0,05$. ზედა 14 კბილის ჯამის სიდიდე ქვედა 14 კბილის ჯამთან შეადგენს $1,15 \pm 0,05$. მიღებული მონაცემები გამოყენებულია ორთოდონტიული მკურნალობის შედეგების პროგნოზირებისათვის.

ANALYSIS OF CAUSATIVE FACTORS OF RECURRENT BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME IN YOUNG CHILDREN

^{1,5}Matsyura O., ^{1,5}Besh L., ²Zubchenko S., ³Zaremba N., ⁴Slaba O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, ¹Department of Pediatrics №2, ²Department of Clinical Immunology and Allergology, ³Department of Social Medicine, Economics and Organization of Health Care, ⁴Department of Internal Medicine №2; ⁵Communal Nonprofit Enterprise “City Children’s Clinical Hospital of Lviv”, Ukraine

Currently, there is the tendency in the world to increase in the number of miscarriages, increase in the number of premature babies; thus, the issue of providing complete medical aid to such children is topical [4]. Newborns that for different reasons required prolonged respiratory maintenance – artificial ventilation (AV), spontaneous breathing with continuous positive airway pressure (SBCPAP), oxygen therapy, are more frequently surviving nowadays. Simultaneously, increased number of complications is observed on the background of positive clinical effects of administering certain component of intensive therapy [1,5].

Bronchopulmonary obstruction is one of the most severe complications of the syndrome of respiratory disorders, AV with high concentrations of oxygen in premature children [3]. A topical issue is the search for the factors, which cause appearance of recurrent bronchial obstruction syndrome, since knowledge of causes is an important component and background for prophylaxis [2].

The aim of the work was to conduct analysis of factors causing appearance of recurrent bronchial obstruction syndrome.

Material and methods. Analysis of 485 case histories of children, who were treated in Communal Nonprofit Enterprise “City Children’s Clinical Hospital of Lviv”, was conducted. Anamnestic data were recorded in a specially designed questionnaire.

For further study of children’s health under 3 years of age, 420 questionnaires were sent, which enabled to obtain information from parents. Thus, 231 questionnaires were studied thoroughly.

Ethical Committee or Institutional Animal Care and Use Committee Approval: Danylo Halytsky Lviv National Medical University 20/12/2010 № 10; Nonprofit Communal Enterprise “City Children’s Clinical Hospital of Lviv”; 16.Nov.2018 № 6.

Results and discussion. We analyzed the role of 77 factors, calculating coefficients of correlation with the formation of recurrent bronchial obstruction syndrome for each of them. Conducted statistical analysis enables to isolate 24 signs among these factors, which significantly correlated with the formation of recurrent BOS in young children, in particular:

- Respiratory therapy in neonatal period (A);
- Respiratory disorders in neonatal period (B);
- Gestational age ≤ 36 weeks (C);
- Weight at birth <1500 g (D);
- Unfavorable ecology of living conditions (E);
- Threatened termination of a particular pregnancy (in II half) (F);
- Severe gestosis (in II half) (G);
- Cesarean section (H);
- Prolonged period without amniotic fluid (I);
- Allergy in a child (J);
- Bronchial asthma in parents (K);
- Allergy in a mother (L);
- Nonspecific lung diseases in relatives (M);
- Mother’s smoking during pregnancy (N);
- Passive smoking (O);
- Early artificial feeding (P);
- Administration of surfactant (Q);
- Frequent acute respiratory infections (R);
- Apgar score at 5 minute (S);

- Conduction of antibacterial therapy for a mother during pregnancy (T);
- Conduction of histogenous maintaining therapy (U);
- Pathological course of pregnancy and delivery (V);
- Extragenital pathology in a mother (W);
- Inflammatory diseases in a mother during pregnancy (X).

For each of the aforementioned factors, coefficients of correlation with the development of recurrent bronchial obstruction syndrome were calculated and are presented in Table 1.

Fig. 1 presents dependence between gestational age, total period of respiratory therapy and probability of development of recurrent bronchial obstruction syndrome.

This figure presents that the highest risk of recurrent bronchial obstruction syndrome development in children born before 29 gestational week with simultaneous combination of prolonged (over 700 hours) total period of respiratory therapy.

Presence of respiratory therapy significantly determines the risk of appearance of recurrent bronchial obstruction syndrome in children, who did not undergo respiratory therapy, thus, the risk of appearance of such pathology is commonly low. Simultaneously with the increase in duration of respiratory therapy, the risk increases, however, further it also depends on gestational age. Analyzed data indicate that the lowest risk exists in the group of children who were over 36 weeks and did not undergo respiratory therapy. Simultaneously with the increase in gestational age, the risk of appearance of this disease decreases.

The results of our investigations enable to state that the development of bronchial obstruction syndrome in children could be prevented, having distinct criteria for calculation of this pathology development.

Literature data on prognosis of recurrent bronchial obstruction syndrome in children, who suffered respiratory disorders in neonatal period, are single and usually restricted to a record of certain unfavorable factors, which cause the development of this pathology [2, 6]. There are some papers dedicated to calculation of risk factors of recurrent bronchial obstruction syndrome in young children, however, we did not find the works, which would allow conduction of individual analysis of risk factors of the disease development in the children with respiratory disorders in neonatal period.

Based on the aforementioned facts, there is the need in elaboration of the method of individual calculation of the risk of recurrent bronchial obstruction syndrome development in young children, who had respiratory disorders in neonatal period [6].

To compile a mathematical model of bronchial obstruction syndrome development in young children with respiratory disorders in neonatal period, a logistic regression method was applied. Logistic regression analysis enables to build a mathematical model for prognosis of events probability based on present data (independent signs). A dependent sign of Y, as opposite to linear multiple regression, is not the value P, but its logit transformation. Logit transformation enables, instead of P values determined at interval [0; 1], to transform to interval $[-\infty; +\infty]$. Thus, the sensitivity of this function to changes in combinations of different prognostic signs increases.

Table 1. Correlative connection of some factors with the development of recurrent bronchial obstruction syndrome in young children

Factor		R	P
Respiratory therapy in neonatal period	A	0.53	< 0.01
Respiratory disorders in neonatal period	B	0.28	< 0.01
Gestational age ≤ 36 weeks	C	0.28	< 0.01
Weight at birth <1500	D	0.23	< 0.01
Unfavorable ecology of living conditions	E	0.37	< 0.01
Threatened termination of the pregnancy (in II half)	F	0.21	< 0.01
Severe gestosis (in II half)	G	0.37	< 0.01
Cesarean section	H	0.28	< 0.01
Prolonged period without amniotic fluid	I	0.36	< 0.01
Child's allergy	J	0.32	< 0.01
BA in parents	K	0.46	< 0.01
Mother's allergy	L	0.36	< 0.01
Non-specific diseases of lungs in relatives	M	0.14	< 0.05
Mother's smoking during pregnancy	N	0.48	< 0.01
Passive smoking	O	0.30	< 0.01
Early artificial feeding	P	0.44	< 0.01
Administration of surfactant	Q	-0.16	< 0.05
Frequent acute respiratory infections in a child	R	0.44	< 0.01
Apgar score at 5 min ≤ 6 points	S	0.39	< 0.01
Conduction of antibacterial therapy	T	0.15	< 0.01
Conduction of histogenous maintaining therapy	U	0.22	< 0.01
Pathological course of pregnancy and delivery	V	0.41	< 0.01
Extragenital pathology in a mother	W	0.33	< 0.01
Inflammatory diseases in a mother during pregnancy	X	0.22	< 0.01

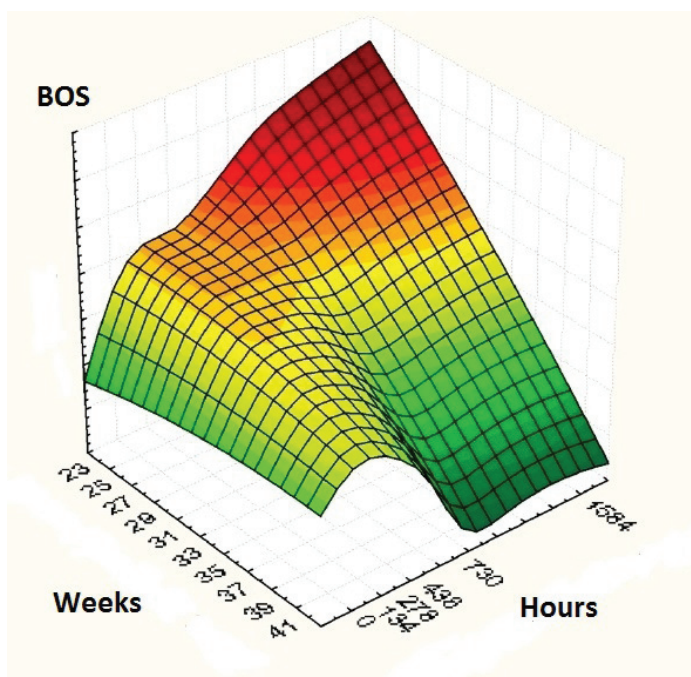


Fig. 1. Dependence between gestational age, total period of respiratory therapy in neonatal period and probability of development of bronchial obstruction diseases

Table 2. Assessment results of investigations by logistic regression method

№	Factors		Regression coefficient (β_n)
	Constant β_0		-5.211
1	A	Respiratory therapy in neonatal period	0.11
2	C	Gestational age ≤ 36 weeks	1.592
3	N	Mother's smoking during pregnancy	2.052
4	Q	Introduction of surfactant	-1.705
5	S	Apgar score at 5 min ≤ 6 point	0.912

Table 3. Probability of appearance of recurrent bronchial obstruction syndrome in young children

B_1	B_2	B_3	B_4	B_5	P
Respiratory therapy	Gestational age < 36 weeks	Mother's smoking during pregnancy	Administration of surfactant	Apgar score at 5 min ≤ 6 points	
A	C	N	Q	S	
1	2	3	4	5	6
0	0	0	0	0	0.005427
0	0	0	0	1	0.013400
0	0	0	1	0	0.000991
0	0	0	1	1	0.002463
0	0	1	0	0	0.040738
0	0	1	0	1	0.095609
0	0	1	1	0	0.007660
0	0	1	1	1	0.018854
0	1	0	0	0	0.026110
0	1	0	0	1	0.062562
0	1	0	1	0	0.004850
0	1	0	1	1	0.011986
0	1	1	0	0	0.172645
0	1	1	0	1	0.341864
0	1	1	1	0	0.036544
0	1	1	1	1	0.086274
1	0	0	0	0	0.006054
1	0	0	0	1	0.014935
1	0	0	1	0	0.001106
1	0	0	1	1	0.002748
1	0	1	0	0	0.045261
1	0	1	0	1	0.105552
1	0	1	1	0	0.008544
1	0	1	1	1	0.021000
1	1	0	0	0	0.029057
1	1	0	0	1	0.069332
1	1	0	1	0	0.005410
1	1	0	1	1	0.013361
1	1	1	0	0	0.188927
1	1	1	0	1	0.367025
1	1	1	1	0	0.040621
1	1	1	1	1	0.095350

This method allows detecting dependence of the sign investigated (formation of recurrent bronchial obstruction syndrome) simultaneously on several other signs and making appropriate prognosis [7].

The methods of such profound modern statistical analysis enabled us to choose, among a complex of interconnected factors, that influence the formation of recurrent bronchial obstructive syndrome in children, five signs, which had the highest statistically reliable influence, namely, increased the risk: respiratory therapy in neonatal period (A), gestational age ≤ 36 weeks (C); mother's smoking during pregnancy (N); Apgar score at 5 min ≤ 6 points (S), and decreased the risk – administration of surfactant (Q). These factors were included in prognostic mathematical model. Results of analysis using logistic regression method are presented in Table 2.

Probability (p) of calculated coefficients constitutes 0.00001.

Probability of development of recurrent bronchial obstruction syndrome depending on chosen factors has been calculated by formula 1:

$$P=e^y/(1+e^y) \quad (1),$$

where $e = 2,71828\dots$ – basis of natural logarithms,

Y – value calculated by formula 2:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n, \quad (2),$$

where β_0 – constant,

β_n – coefficient in each factor,

X_n – value of factors.

Having put the results in formula, we received Y value for prognosis of bronchial obstruction syndrome development:

$$Y = -5.211 + 0.11 * A + 1.592 * C + 2.052 * N - 1.705 * Q + 0.912 * S \quad (3)$$

Theoretically p can assume value from 0 (impossible event) to 1 (event always occurs).

For convenience of practical use of the obtained results, probabilities of appearance of recurrent bronchial obstruction syndrome in young children depending on various combinations of risk factors were calculated and presented in table (Table 3). Every practical doctor can use such tables for individual calculation of the risk of recurrent bronchial obstruction syndrome development in young children.

As an illustrative example, we present the data of our monitoring. Girl A., 9 months of age, was born in I pregnancy, I delivery at gestational period 32 weeks (C=1) with body weight 1860 g. The course of pregnancy was without peculiarities. Amniotic membranes ruptured prematurely, period without amniotic fluid lasted 6 hours. Delivery was via natural birth canal. Assessment by Apgar score at the 1st and 5th minutes was 6 and 7 points, respectively (S=0). In 4 hours after birth, respiratory disorders were observed in the girl and respiratory distress syndrome was diagnosed. Due to intensification of respiratory disorders, the child was intubated and artificial ventilation was commenced (A=1). In 12 hours, the girl was transported from maternity unit to intensive care unit for neonates for further treatment. The patient was not administered surfactant into the trachea (Q = 0). Total period of respiratory therapy constituted 180 hours (artificial respiration – 18 hours, spontaneous breathing with continuous positive airway pressure – 148 hours, oxygen therapy – 14 hours). From the 3rd day of life, the child was on breastfeeding. Family anamnesis was not burdened. The family was complete, living conditions – satisfactory. During pregnancy the mother smoked 1-2 cigarettes a day (N=1).

Thus, conducted investigations enabled not only to detect the factors, which influence the development of bronchial obstruction syndrome in children, but also to suggest mathematical model of individual calculation of risk factors in this pathology. Data of conduction of mathematical analysis can be used for elaboration of a complex of rehabilitation measures concerning the development of recurrent bronchial obstruction syndrome in children, who suffered respiratory disorders in neonatal period.

Conclusions. 1. The presence of respiratory therapy in anamnesis, especially artificial ventilation significantly indicates the risk of recurrent bronchial obstruction syndrome development.

2. The highest risk of recurrent bronchial obstruction syndrome development exists in children born before 29 gestational week with simultaneous combination of prolonged (over 700 hours) total period of respiratory therapy.

3. The method of individual calculation of the risk of recurrent bronchial obstruction syndrome development in young children, who suffered respiratory disorders in neonatal period, has practical importance and can be used in everyday clinical practice.

Acknowledgments: We are grateful to the children and their parents for participating in the study.

REFERENCES

1. Bhandari V., Finer N.N., Ehrenkranz R.A. et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation and neo natal outcomes: a retrospective study. *Pediatrics* 2009;124: 517–526.
2. Besh L., Matsyura O., Lishchuk-Yakymovych H. et al. Difficulties in differential diagnosis of skin allergies in children. *Advanced Studies in Medical Sciences.* – 2019. – Vol. 7, no. 1. – P. 1-10. <https://doi.org/10.12988/asms.2019.912>.
3. Committee on Fetus and Newborn. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics.* 2014;133:171–174.
4. Force A. D. Acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2012; 307, 2526–2533.
5. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015;169:731–739.
6. Menshykova A.O., Dobryansky D.O., Salabay Z.V. et al. Choosing the type of respiratory support for preterm infants after extubation: noninvasive ventilation versus continuous positive airway pressure. *Sovremennaya pediatriya.* 2016. 4(76): 91-96; doi10.15574/SP.2016.76.91.
7. Rabi Y, Soraisham A, et al. Outcomes of preterm infants following the introduction of room air resuscitation. 2015, 96: 252-259.

SUMMARY

ANALYSIS OF CAUSATIVE FACTORS OF RECURRENT BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME IN YOUNG CHILDREN

^{1,5}Matsyura O., ^{1,5}Besh L., ²Zubchenko S., ³Zaremba N., ⁴Slaba O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University; ¹Department of Pediatrics №2, ²Department of Clinical Immunology and Allergology, ³Department of Social Medicine, Economics and Organization of Health Care, ⁴Department of Internal Medicine №2; ⁵Communal Non-profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital of Lviv", Ukraine

Nowadays, newborns that required prolonged respiratory maintenance for different reasons are more often surviving. In-

crease in the number of complications is observed on the background of positive clinical effects of certain component of intensive therapy. Search for the factors, which provoke appearance of recurrent bronchial obstruction syndrome, is an important component and basis of prophylaxis.

The aim of our research was to conduct analysis of factors that provoke the development of recurrent bronchial obstruction syndrome.

To build mathematical model of bronchial obstruction development in young children with respiratory disorders in neonatal period, the method of logistic regression was used.

The results of conducted analysis enabled to detect that the presence of respiratory therapy significantly determines the risk of appearance of recurrent bronchial obstruction syndrome and suggest mathematical model of individual calculation of risk factors in this pathology. Data of conduction of mathematical analysis can be used for elaboration of a complex of rehabilitation measures concerning the development of recurrent bronchial obstruction syndrome in children, who suffered respiratory disorders in neonatal period. The highest risk of recurrent bronchial obstruction syndrome development in children born before 29 gestational week with simultaneous combination of prolonged (over 700 hours) total period of respiratory therapy.

Elaborated method of individual calculation of the risk of recurrent bronchial obstruction syndrome development in young children, who experienced respiratory disorders in neonatal period, has practical significance and can be applied in everyday clinical practice.

Keywords: bronchial obstruction syndrome, respiratory disorders, neonatal period, young children, prognosis, risk of the disease development.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ СИНДРОМА РЕЗУЛЬТАТИВНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

^{1,5}Мацюра О.И., ^{1,5}Беш Л.В., ²Зубченко С.А.,
³Заремба Н.И., ⁴Слаба О.Р.

Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, ¹кафедра педиатрии №2, ²кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ³кафедра социальной медицины, экономики и организации здравоохранения, ⁴кафедра внутренней медицины №2; ⁵КНП "Городская детская клиническая больница города Львова"; Украина

Цель исследования - анализ факторов риска, обуславливающих возникновение рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей.

Проведен анализ 485 историй болезни детей, лечившихся в КОО «Городская детская клиническая больница г. Львова». Анамнестические данные записывались в специально разработанную анкету. Для дальнейшего изучения здоровья детей в возрасте до 3 лет было отправлено 420 анкет, для получения информации от родителей, изучена 231 анкета.

Для построения математической модели развития бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с дыхательными расстройствами в неонатальном периоде применен метод логистической регрессии.

Результаты проведенного анализа позволили установить,

что наличие респираторной терапии существенно определяет риск появления рецидивирующего бронхообструктивного синдрома и предложить математическую модель индивидуального расчета факторов риска при этой патологии. Данные математического анализа могут быть использованы для разработки комплекса реабилитационных мероприятий при развитии синдрома рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей, перенесших респираторные заболевания в неонатальном периоде. Наиболее высокий риск развития синдрома рецидивирующей бронхиальной обструкции наблюдается у детей, рожденных до 29 гестационной недели, при одновременном сочетании длительного (более 700 часов) общего периода респираторной терапии.

Разработанный способ индивидуального расчета риска развития рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с расстройствами дыхания в неонатальном периоде имеет практическое значение и может быть использован в повседневной клинической практике.

რეზიუმე

პროდუქციული ბრონქული ობსტრუქციის სინდრომის განვითარების ხელშემწყობი რისკის ფაქტორები ბავშვებში

^{1,5}ო.მაციურა, ^{1,5}ლ.ბეში, ²ს.ზუბჩენკო, ³ნ.ზარემბა, ⁴ო.სლაბა

ლვოვის დ.გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹პედიატრიის №2 კათედრა, ²იმუნოლოგიისა და ალერგოლოგიის კათედრა, ³სოციალური მედიცინის, ეკონომიკის და ჯანდაცვის ორგანიზაციის კათედრა, ⁴შინაგანი მედიცინის №2 კათედრა; ⁵ლვოვის საქალაქო კლინიკური საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვებში მორეციდივე ბრონქობსტრუქციული სინდრომის განვითარების განმაპირობებელი რისკის ფაქტორების ანალიზი.

ჩატარებულია ბავშვების 485 ისტორიის ანალიზი, რომლებიც მკურნალობდნენ ლვოვის საქალაქო კლინიკურ საავადმყოფოში. ანამნეზური მონაცემები აღირიცხებოდა სპეციალურად შემუშავებულ ანკეტაში. 3 წლამდე ასაკის ბავშვების ჯანმრთელობის შემდგომი შესწავლისათვის გაგზავნილი იყო 420 ანკეტა, რომელთა საშუალებითაც ინფორმაცია მიღებული იქნა მშობლებიდან, შესწავლილია 231 ანკეტა. ნეონატალურ პერიოდში სუნთქვითი დარღვევების მქონე ადრეული ასაკის ბავშვებში ბრონქული ობსტრუქციის განვითარების მათემატიკური მოდელის აგებისათვის გამოყენებული იყო ლოგისტიკური რეგრესიის მეთოდი.

ჩატარებული ანალიზის შედეგების მიხედვით დადგენილია, რომ რესპირაციული თერაპიის არსებობა არსებითად განსაზღვრავს მორეციდივე ბრონქობსტრუქციული სინდრომის განვითარების რისკს და იძლევა რისკის ფაქტორების ინდივიდუალური გამოთვლის მათემატიკური მოდელის შემუშავების საშუალებას ამ პათოლოგიის დროს. მათემატიკური ანალიზის მონაცემები შეიძლება გამოყენებული იყოს რეაბილიტაციური ღონისძიებების კომპლექსის შემუშავებისათვის მორეციდივე ბრონქობსტრუქციული სინდრომის განვითარების დროს ბავშვებში, რომლებმაც გადაიტანეს

რესპირაციული დაავადებები ნეონატალურ პერიოდში. მორეციდივე ბრონქოლბსტრუქციული სინდრომის განვითარების ყველაზე მაღალი რისკი აღინიშნა 29 გესტაციურ კვირამდე დაბადებულ ბავშვებში, ამავდროულად ხანგრძლივი (700 საათზე მეტი) საერთო რესპირაციული თერაპიის არსებობის პირობებში.

ნეონატალურ პერიოდში სუნთქვითი დარღვევების მქონე ადრეული ასაკის ბავშვებში მორეციდივე ბრონქოლბსტრუქციული სინდრომის განვითარების რისკის ინდივიდური გამოთვლის შემუშავებულ მეთოდს აქვს პრაქტიკული მნიშვნელობა და შეიძლება გამოყენებული იყოს კლინიკურ პრაქტიკაში.

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Клименко Т.М., Сороколат Ю.В., Сердцева Е.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Одним из наиболее распространенных заболеваний инфекционной патологии у плода и новорожденных является врожденная пневмония (ВП), клиническая манифестация которой начинается с первых часов жизни [3,4,6,10]. Высокий удельный вес ВП в заболеваемости, летальности и инвалидности преждевременно рожденных детей обуславливает усовершенствование подходов к менеджменту путем поиска новых маркеров ранней диагностики, алгоритмов ведения и прогноза продолжительности лечения преждевременно рожденных младенцев [2,5,7,8,11]. Раннее прогнозирование продолжительности течения заболеваемости может улучшить ведение преждевременно рожденных детей с врожденной пневмонией, предупредить развитие осложнений заболевания и в последующем оптимизировать их катамнестическое наблюдение [2,9,12].

Целью исследования явилось усовершенствовать подходы к ведению преждевременно родившихся новорожденных с врожденной пневмонией на основании анализа клинико-anamnestических и параклинических критериев и разработать алгоритмы прогнозирования продолжительности лечения заболевания для предотвращения развития неблагоприятных последствий.

Материал и методы. Мультиэтапный алгоритм исследования включал анализ клинико-anamnestических и параклинических критериев ВП, оценку и сравнительную характеристику микробного пейзажа матерей и их новорожденных детей и разработку алгоритмов прогнозирования продолжительности лечения заболевания с целью предотвращения развития неблагоприятных последствий ВП у преждевременно рожденных детей.

Проанализировано 36 случаев заболевания преждевременно родившихся детей с основным диагнозом «врожденная пневмония», находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии недоношенных новорожденных КНП «Городской перинатальный центр» ХГС. Критерии включения: недоношенные новорожденные со сроком гестации от 29 до 36 недель с основным диагнозом ВП. Критерии исключения: преждевременно рожденные дети с врожденными

пороками развития, заболеваниями органов дыхания неинфекционной этиологией и синдромом аспирации мекония. Для сравнения, все дети были распределены на две альтернативные группы. Первая группа включала 12 недоношенных новорожденных с длительностью лечения ВП менее 15 дней. Во вторую группу составили 24 ребенка с длительностью лечения ВП 15 дней и более.

Всем дети с ВП обследованы и получали лечение согласно действующим протоколам. При проведении общего анализа крови в 1-е сутки жизни ребенка проводился подсчет количества тромбоцитов, определение С-реактивного белка (СРБ) производилось количественным методом на биохимическом анализаторе Био Систем-15 реактивом С-Reactive protein (CRP) (Испания) не ранее чем через 12 часов после рождения; бактериологическое исследование мазка из типичных локусов с определением чувствительности к антибиотикам проводилось в 1-е сутки жизни при поступлении в отделение интенсивной терапии до начала антибактериальной терапии. УЗИ с доплерометрией кровотока сосудов головного мозга и сердца, органов брюшной полости проводились стационарным и портативным аппаратами Siemens G – 40, P – 4 – 8 МГц, Германия и Logic – Book XP, P – 4 – 8 МГц, США. Рентгенография органов грудной клетки проводилась с помощью рентгеновской установки торговой марки GMM с цифровым преобразователем в первые 48 часов жизни ребенка, в динамике лечения на 10–12 сутки жизни и, при необходимости, в более поздние сроки. Бактериологическое исследование биологических сред проводилось в бактериологической лаборатории КНП «Городской перинатальный центр» [4].

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием углового критерия Фишера, с определением доверительного интервала для каждого показателя. Предикторы продолжительности лечения преждевременно рожденных детей с ВП были определены с помощью неоднородной последовательной процедуры Вальда–Генкина [1]. Клинические и параклинические признаки разбивались на градации, для которых определялись прогностические коэффициенты (ПК) и информативность (I).

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования было проведено изучение характера влияния анамнестических и параклинических факторов на длительность терапии пре-

ждевременно рожденных детей с врожденной пневмонией. Особенности акушерского анамнеза у недоношенных детей с разными сроками лечения ВП представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика клиничко-анамнестических данных групп сравнения

Показатель	Градация показателя	I группа, n=12		II группа, n=24		P
		Абс	%	Абс	%	
Срок гестации, неделя	≤ 34	4	33,3	20	83,3	0,001
	≥ 35	8	66,7	4	16,7	0,001
Масса тела, грамм	≤ 2000,0	0	0	10	41,7	0,000
	2001-2400	6	50	10	41,7	0,318
	≥ 2401	6	50	4	16,7	0,020
Пол	Мужской	4	33,3	20	83,3	0,001
	Женский	8	66,7	4	16,7	0,001
Вид родоразрешения	Естественные роды	10	83,3	11	45,8	0,011
	Кесарево сечение	2	16,7	13	54,2	0,011
Оценка по шкале Апгар 1', балл	≤ 5	2	16,7	18	75,0	0,000
	≥ 6	10	83,3	6	25,0	0,000
Оценка по шкале Апгар 5', балл	≤ 7	2	16,7	19	79,2	0,000
	≥ 8	10	83,3	5	20,8	0,000
ИВЛ	Да	1	8,3	20	83,3	0,000
	Нет	11	91,7	4	16,7	0,000
СРАР, дни	≤ 4	1	8,3	8	33,3	0,034
	≥ 5	0	0	5	20,8	0,004
Угроза прерыва-ния беременности	Да	4	33,3	20	83,3	0,001
	Нет	8	66,7	4	16,7	0,001
ИЦН	Да	1	8,3	14	58,3	0,001
	Нет	11	91,7	10	41,7	0,001
ФПН	Да	2	16,7	13	54,2	0,011
	Нет	10	83,3	11	45,8	0,011
ПИОВ	Да	3	25,0	13	54,2	0,043
	Нет	9	75,0	11	45,8	0,043
Много- или маловодие	Да	2	16,7	12	50,0	0,020
	Нет	10	83,3	12	50,0	0,020
ОРВИ или бронхит во время беременности	Да	3	25,0	15	62,5	0,014
	Нет	9	75,0	9	37,5	0,014
Гестационный пиелонефрит	Да	3	25,0	14	58,3	0,025
	Нет	9	75,0	10	41,7	0,025
Бессимптомная бактериурия	Да	2	16,7	11	33,3	0,034
	Нет	10	83,3	13	66,7	0,034

ИВЛ – искусственная вентиляция легких,

СРАР – вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях,

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность ФПН – фето-плацентарная недостаточность,

ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

Дети, составившие II группу, имели достоверно меньший срок гестации ($p=0,001$) и массу тела при рождении. В группах выражен половой диморфизм с достоверным преобладанием детей женского пола в I группе, а мужского пола – во II ($p=0,001$). Дети I группы достоверно чаще рождались через естественные родовые пути, а во II группе – с помощью операции кесарева сечения ($p=0,01$). Необходимость проведения респираторной терапии также достоверно чаще наблюдалась во II группе. Дети I группы рождались в более стабильном состоянии, о чем свидетельствует достоверно более высокая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни ($p=0,000$).

Анализируя течение беременности мы выявили, что у матерей детей II группы настоящая беременность достоверно чаще осложнялась угрозой прерывания ($p=0,001$), истмико-цервикальной недостаточностью ($p=0,001$), фето-плацентарной недостаточностью ($p=0,011$), много- или маловодием ($p=0,020$), острыми респираторными инфекциями ($p=0,014$), гестационным пиелонефритом ($p=0,025$), бессимптомной бактериурией ($p=0,034$), а течение родов – преждевременным излитием околоплодных вод ($p=0,043$).

Проанализированы параклинические показатели у преждевременно рожденных детей с ВП в зависимости от длительности терапии (таблица 2).

Достоверные отличия между группами выявлены по всем рассматриваемым лабораторным показателям, что имеет свои обоснованные закономерности. Так, у детей II группы достоверно чаще наблюдалась анемия при рождении ($p=0,006$), лейкопения ($p=0,007$), тромбоцитопения ($p=0,0001$), палочкоядерный ($p=0,015$) и сегментоядерный ($p=0,047$) нейтрофилез. В то время как у детей I группы чаще наблюдался лейкоцитоз ($p=0,007$) и высокие показатели С-реактивного белка – более 20 мг/л ($p=0,039$).

Второй этап исследования включал оценку и сравнительную характеристику микробного пейзажа матерей и их новорожденных детей с ВП. Для подтверждения диагноза ВП проводилось сопоставление микрофлоры цервикального канала матери с аспириатом дыхательных путей ребенка. Анализ полученных результатов показал, что у 17 (47,2%) детей и у 21 (58,3%) матерей, участвовавших в данном ис-

следовании роста микроорганизмов не выявлено, что объясняется проведением антибактериальной терапии матерям с преждевременными родами. В целом, у недоношенных детей отмечалось совпадение микрофлоры содержания трахеи ребенка и цервикального канала матери *St. epidermidis* в 7 (19,0%) случаев у детей и 8 (22,0%) матерей; *St. haemolyticus* у 7 (19,0%) у детей и у 2 (5,5%) матерей; *St. Aureus* у 1 (3%) ребенка и у 2 (5,5%) матерей; *E. Coli*, *Enterobacteriaceae* и *Str. agalactiae* были обнаружены по 1 (2,8%) случаю и у ребенка и у матери; *Str. Pneumoniae* выделен в 4 (11%) случаев у детей и в 2 (5,5%) матерей.

Заключительным этапом исследования было определение предикторов и разработка алгоритма прогнозирования продолжительности лечения заболевания с целью предотвращения развития неблагоприятных последствий ВП у преждевременно рожденных новорожденных. Прогностическая значимость и информативность клинико-anamnestических и параклинических показателей представлены в таблице 3.

Анализ полученных данных свидетельствует о высокой информативности следующих показателей: сроке гестации ребенка ($\bar{I}=6,54$); использование ИВЛ в комплексе терапии врожденной пневмонии ($\bar{I}=3,99$) и длительность применения СРАР ($\bar{I}=3,99$); масса тела ребенка при рождении ($\bar{I}=2,42$); оценка состояния ребенка при рождении по шкале Апгар на 5-й минуте ($\bar{I}=2,47$) и на 1-й минуте ($\bar{I}=2,28$); наличие угрозы прерывания беременности ($\bar{I}=1,24$) и ОРВИ или острый бронхит которой мать перенесла во время беременности ($\bar{I}=1,01$). Умеренная прогностическая значимость установлена по отношению к половой принадлежности больных ($\bar{I}=0,84$), а низкая – наличие ИЦН ($\bar{I}=0,47$) и ФПН ($\bar{I}=0,25$). Все параклинические показатели выявили умеренную значимость в плане прогноза продолжительности терапии ВП у преждевременно рожденных детей. Низкая прогностическая значимость выявлена для следующих показателей: распространенность пневмонического процесса по данным рентгенологического обследования ($\bar{I}=0,14$); наличие гестационного пиелонефрита ($\bar{I}=0,14$) и бессимптомной бактериурии у женщины ($\bar{I}=0,01$); преждевременное излитие околоплодных вод ($\bar{I}=0,05$); мало- или многоводие ($\bar{I}=0,03$).

Таблица 2. Характеристика параклинических показателей в группах сравнения

Показатель	Градации показателей	I группа, n=12		II группа, n=24		P
		абс	%	абс	%	
Гемоглобин, г/л	≤ 170,0	2	16,7	14	58,3	0,006
	≥ 171,0	10	83,3	10	42,7	0,006
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	≤ 6,0	3	25,0	16	66,7	0,007
	≥ 6,1	9	75,0	8	33,3	0,007
Палочкоядерные нейтрофилы, %	≤ 10	8	66,7	7	29,2	0,015
	≥ 11	4	33,3	17	70,8	0,015
Сегменто-ядерные нейтрофилы, %	≤ 41	4	33,3	2	8,3	0,034
	42 – 60	4	33,3	7	29,2	0,400
	≥ 61	4	33,3	15	62,5	0,047
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	≤ 150	0	0	15	62,5	0,000
	≥ 151	12	100	9	37,5	0,000
С-реактивный белок, мг/л	≤ 9	0	0	3	12,5	0,021
	10 – 20	6	50	16	66,7	0,168
	≥ 21	6	50	5	20,8	0,039
Наличие микроорганизмов в мокроте	Да	2	16,7	17	70,8	0,001
	Нет	10	83,3	7	29,2	0,001

Таблица 3. Прогностическая значимость клинико-анамнестических и параклинических показателей длительности терапии ВП у преждевременно рожденных детей

Показатель	Градации показателей	ПК	Ї
Срок гестации ребенка, недели	≤ 34 ≥ 35	- 11,2 + 6,1	6,54
Искусственная вентиляция легких	Да Нет	- 10,4 + 3,6	3,99
Вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), дни	≤ 4 ≥ 5	+ 3,6 - 10,4	3,99
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	≤ 150 ≥ 151	- 10,6 + 3,0	3,47
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	≤ 7 ≥ 8	- 6,9 + 3,6	2,47
Масса тела при рождении, г	≤ 2000 2001 – 2400 ≥ 2401	- 6,1 0 + 5,9	2,42
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	≤ 5 ≥ 6	- 6,3 + 3,6	2,28
Гемоглобин, г/л	≤ 170 ≥ 171	- 5,4 + 3,0	1,80
Бактериальное обсеменение мокроты	Так Ні	- 5,2 + 2,8	1,56
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	≤ 6,0 ≥ 6,1	- 2,4 + 5,8	1,30
Угроза прерывания беременности	Так Ні	- 4,8 + 2,3	1,24
ОРВИ или острый бронхит во время беременности	Так Ні	- 4,5 + 1,8	1,01
Сегментоядерные нейтрофилы, %	≤ 41 42 – 60 ≥ 61	+ 5,4 0 - 2,6	0,96
Пол	Мужской Женский	- 2,8 + 2,6	0,84
Палочкоядерные нейтрофилы, %	≤ 10 ≥ 11	+ 4,0 - 1,1	0,51
ИЦН	Так Ні	- 3,4 + 1,1	0,47
СРБ, мг/л	≤ 9 10 – 20 ≥ 21	+ 1,4 0 - 2,0	0,30
ФПН	Да Нет	- 2,6 + 1,0	0,25
Гестационный пиелонефрит	Да Нет	- 2,0 + 0,5	0,14
Распространенность пневмонического процесса по данным рентгенологического исследования	Односторонняя Двусторонняя	+ 0,5 - 2,0	0,14
Вид родоразрешения	Через естественные родовые пути Кесарево сечение	+ 0,7 - 1,0	0,10
Преждевременное излитие околоплодных вод	Да Нет	- 0,2 + 0,3	0,05
Мало- или многоводие	Да Нет	- 0,1 + 0,4	0,03
Бессимптомная бактериурия во время беременности	Да Нет	- 0,1 + 0,1	0,01

Интерпретация результата:]-∞; -13,3] соответствует продолжительности терапии врожденной пневмонии более 15 суток, [+13,3; +∞[– продолжительность терапии менее 15 суток;]-13,3; +13,3[– результат не определенный

К предикторам более длительного лечения врожденной пневмонии относятся срок гестации меньше 34 недель, масса тела ребенка при рождении менее 2000,0 г, оценка по шкале Апгар менее 5 баллов на 1-й и менее 7 баллов – на 5-й, мужской пол, отягощенный акушерский анамнез матери (угроза прерывания беременности, ИЦН, ФПН, ОРВИ или острый бронхит во время беременности), а также необходимость респираторной поддержки в комплексе терапии врожденной пневмонии у преждевременно рожденных детей.

Апробация алгоритма прогнозирования продолжительности терапии врожденной пневмонии и предотвращения развития неблагоприятных последствий у преждевременно рожденных детей выявила 88,9% верных случаев, 9,5% – не определенных и 1,6% – ошибочных, что свидетельствует о высокой ($\geq 95\%$) надежности алгоритма.

Пример работы с прогностическим алгоритмом на основании данных по истории болезни ребенка для составления прогноза продолжительности лечения врожденной пневмонии:

1. Срок гестации ребенка 33 недели: -11,2;
2. СРАР (4 суток): +3,6;
3. Количество тромбоцитов ($190 \times 10^9/\text{л}$): +3,0;
4. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни (6 баллов): -6,9;
5. Масса тела при рождении 2300 г (0);
6. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни (4 балла): -6,3;
7. Уровень гемоглобина сыворотки крови (200 г/л): +3,0;
8. Количество лейкоцитов ($12 \times 10^9/\text{л}$): +2,8;
9. Наличие угрозы прерывания беременности: -4,8;
10. ОРВИ в сроке гестации 29 недель: -4,5;
11. Количество сегментоядерных нейтрофилов (61%): -2,6;
12. Мужской пол: -2,8;
13. Палочкоядерные нейтрофилы (11%): +4,0;
14. СРБ (17 мг/л): 0;
15. Распространенность пневмонического процесса по данным рентгенологического обследования (односторонняя): +0,5;
16. Кесарево сечение: -1,0;
17. Многоводие: -0,1.

В приведенном примере мы оценили все возможные показатели и их градацию и разместили в порядке убывания их информативности (I). Алгебраическая сумма ПК, представленных в скобках, первых шести показателей алгоритма позволяет достигнуть прогностического порога -13,3, что прогнозирует в данном клиническом случае более длительное лечение пневмонии, т.е. более 15 суток.

Выводы.

1. Наиболее значимыми клинико-анамнестическими показателями длительности лечения врожденной пневмонии являются срок гестации ($p=0,001$), масса тела новорожденного менее 2000,0 г ($p=0,000$), характер родоразрешения ($p=0,011$), оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни новорожденного ($p=0,01$), а также наличие у матери факторов риска по рождению ребенка с инфекционным заболеванием: преждевременное излитие околоплодных вод ($p=0,043$), ФПН ($p=0,011$), много- и маловодие ($p=0,020$).
2. Среди параклинических показателей первых дней жизни ребенка критериями более длительного течения врожденной пневмонии у преждевременно рожденных детей являются уровень гемоглобина $\leq 170,0$ г/л ($p=0,006$), лейкопения $\leq 6,0 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,007$), тромбоцитопения $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,000$) и бактериальное обсеменение мокроты ($p=0,001$).

3. Предикторами более длительного лечения врожденной пневмонии и вероятного развития неблагоприятных последствий пневмонии у преждевременно рожденных детей следует считать срок гестации ≤ 34 недели, массу тела ребенка при рождении $\leq 2000,0$ г, оценку по шкале Апгар на 1-й минуте жизни менее 5 и 5-й – менее 7 баллов, мужской пол ребенка, осложненное течение беременности (угроза прерывания, ИЦН, ФПН, респираторные инфекции), а также необходимость респираторной поддержки ИВЛ и СРАР более 5 суток в комплексе терапии ВП у преждевременно рожденных детей.

4. Апробация алгоритма прогнозирования продолжительности терапии врожденной пневмонии и предотвращения развития неблагоприятных последствий у преждевременно рожденных детей выявило 88,9% верных случаев, 9,5% – не определенных и 1,6% – ошибочных, что свидетельствует о высокой ($\geq 95\%$) надежности алгоритма. Разработанный алгоритм можно рассматривать в качестве эффективной системы прогнозирования длительного нахождения ребенка в стационаре и развития возможных неблагоприятных последствий врожденной пневмонии у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях – Л.: Медицина.–1973. – 144 с.
2. Знаменская Т.К., Курилина Т.В., Зброжик Е.В., Пятчанин Ю.С. «Катамнез заболеваемости и нервно-психического развития детей после перенесенной врожденной пневмонии на протяжении первого года»/Sovremennaya pediatriya. 2015; 7(71):107 – 110; doi 10.15574/SP.2015.71.107
3. Моисеенко Р.А., Дудина Е.А., Гойда Н.Г. «Анализ состояния заболеваемости и распространенности заболеваний у детей в Украине за период 2011 – 2015 годы»/Sovremennaya pediatriya. 2017; 2(82):8-16; DOI 10.15574/SP. 2017.82.8
4. Наказ МОЗ України №234 від 10.05.07 р. «Про організацію профілактики внутрішньо лікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах». – Київ. – 2007.
5. EFCNI, European Standards of Care for Newborn Health project report. Eds S Mader, N Thiele, JM Walz, 2018.-146p.
6. Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia: Guideline GL2018_ H17/47033.NSW government Helth: 34p.
7. Hermansen CL, Manajan A. Newborn Respiratory Distress // American Family Physician. December 1, 2015; Vol.92:994–1002.
8. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2017;22:206–213. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.002>
9. Mannan MA, Nahar N, Ahmed F, Jahan I, Mosleh T, Khan KA, et al. Neonatal Pneumonia in NICU of a Tertiary Care Center // Bangladesh J Child Health. 2018; Vol.42(3): 112–117.
10. Neonatal infection. Diagnostic markers of infection. Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia>. 27 Jul.2017
11. Perepelitsa S.A., Smerdova E.F. Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study). General Reanimatology. 2018;14(4):4-14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-4-4-14>
12. Zainudin Z, Kassim ZJ, Othman N. Congenital Pneumonia // J Pediatr Infect Dis 2018; 13(04): 255-267 DOI: 10.1055/s-0038-1672131

SUMMARY

ALGORITHM FOR PREDICTING THE DURATION OF TREATMENT FOR CONGENITAL PNEUMONIA IN PRETERM INFANTS

Klymenko T., Sorokolat Y., Serdceva O.

Kharkiv medical academy of postgraduate education, Ukraine

Congenital pneumonia is one of the most common diseases of infectious pathology in the fetus and newborns. Early prediction of the duration of the course of the disease can improve the management of preterm infants with congenital pneumonia, prevent the development of complications and optimize their follow-up. The aim of the study was to improve approaches to the management of preterm infants with congenital pneumonia based on the analysis of clinical-anamnestic and paraclinical criteria and the development of algorithms for predicting the duration of treatment of the disease in order to prevent the development of adverse consequences of congenital pneumonia in preterm infants.

We analyzed 36 cases of the disease of preterm infants with congenital pneumonia, which were combined into alternative groups according to the principle of the duration of the course of pneumonia: 1st group – 12 preterm infants with the duration of pneumonia: 1st group – 12 preterm infants with the duration of pneumonia less than 15 days; 2nd group – 24 preterm infants with the duration of the course of congenital pneumonia 15 days or more. Using the heterogeneous sequential Wald-Genkin procedure, algorithms were developed for predicting the duration of the course of congenital pneumonia in preterm infants.

The influence of clinical-anamnestic and paraclinical factors on the duration of treatment with congenital pneumonia in preterm infants was analyzed. Predictors of treatment duration for

preterm infants with congenital pneumonia were determined using the heterogeneous sequential Wald – Genkin procedure. Each of the identified signs is divided into gradations, for which the predictive coefficients and information content were determined. Based on the data obtained, a scale was compiled to predict the duration of the course of congenital pneumonia in preterm infants.

Predictors of longer treatment of congenital pneumonia and the likely development of adverse consequences of pneumonia in preterm infants should be considered gestational age ≤ 34 weeks, weight at birth ≤ 2000.0 g, Apgar score at 1 minute of life less than 5 points and 5th - less than 7 points, male sex of the child, complicated course of pregnancy (threatened abortion, cervical incompetence, placental dysfunction, respiratory infections), as well as the need for respiratory support with mechanical ventilation and CPAP for more than 5 days in the complex of therapy congenital in preterm infants. Approbation of the scale for predicting the duration of therapy for congenital pneumonia and preventing the development of adverse consequences in preterm infants revealed 88,9% true cases, 9,5% – undefined and 1,6% – erroneous, which indicates a high ($\geq 95\%$) reliability of the algorithm.

Keywords: preterm infants, congenital pneumonia, predicting.

РЕЗЮМЕ

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Клименко Т.М., Сороколат Ю.В., Сердцева Е.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Целью исследования явилось улучшение подходов к ведению преждевременно родившихся новорожденных с врожденной пневмонией на основании анализа клинико-анамнестических и параклинических критериев и разработка алгоритма прогнозирования продолжительности лечения заболевания для предотвращения развития неблагоприятных последствий врожденной пневмонии у детей.

Проанализировано 36 случаев заболевания преждевременно родившихся детей с основным диагнозом «врожденная пневмония», которые объединены в альтернативные группы по принципу продолжительности течения пневмонии: I группа – 12 преждевременно рожденных детей с продолжительностью течения врожденной пневмонии менее 15 дней; II группа – 24 преждевременно рожденного ребенка с продолжительностью течения врожденной пневмонии 15 дней и более.

Для статистической обработки данных использовали угловый критерий Фишера с определением доверительного интервала для каждого показателя. Для составления шкалы для прогнозирования продолжительности течения врожденной пневмонии использована неоднородная последователь-

ная процедура Вальда–Генкина. Проанализировано влияние клинико-анамнестических и параклинических факторов на длительность лечения врожденной пневмонии у преждевременно рожденных детей. Предикторы продолжительности лечения преждевременно рожденных детей с врожденной пневмонией определены с помощью неоднородной последовательной процедуры Вальда–Генкина. Каждый из выявленных признаков разбит на градации, для которых определялись прогностические коэффициенты и информативность. На основании полученных данных составлена шкала для прогнозирования продолжительности течения врожденной пневмонии у преждевременно рожденных детей.

Предикторами более длительного лечения врожденной пневмонии и вероятного развития неблагоприятных последствий пневмонии у преждевременно рожденных детей следует считать срок гестации ≤ 34 недели, массу тела ребенка при рождении $\leq 2000,0$ г., оценку по шкале Апгар на 1-й минуте жизни меньше 5 баллов и на 5 мин. – меньше 7 баллов, мужской пол ребенка, осложненное течение беременности (угроза прерывания, истмико-цервикальная недо-

статочность, фето-плацентарная недостаточность, респираторные инфекции), а также необходимость респираторной поддержки искусственной вентиляции легких и вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях более 5 суток в комплексе терапии врожденной пневмонии у преждевременно рожденных детей. Аprobация шкалы прогнозирования продолжительности терапии врожденной пневмонии и предотвращения развития неблагоприятных последствий у преждевременно рожденных детей выявила 88,9% верных случаев, 9,5% – не определенных и 1,6% – ошибочных, что свидетельствует о высокой ($\geq 95\%$) надежности алгоритма.

რეზიუმე

თანდაყოლილი პნევმონიის მკურნალობის ხანგრძლივობის პროგნოზირების ალგორითმი ნაადრევად დაბადებულ ბავშვებში

ტ.კლიმენკო, ი.სოროკოლატი, ე.სერდცევა

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მიდგომების გაუმჯობესება თანდაყოლილი პნევმონიის მქონე ნაადრევად დაბადებული ახალშობილების მართვისადმი კლინიკურ-ანამნეზური და პარაკლინიკური კრიტერიუმების საფუძველზე და ალგორითმის შემუშავება დაავადების მკურნალობის ხანგრძლივობის პროგნოზირებისათვის ბავშვებში თანდაყოლილი პნევმონიის არაკეთილსაიმედო შედეგების თავიდან აცილების მიზნით.

განალიზებულია ნაადრევად დაბადებული ბავშვების დაავადების 36 შემთხვევა ძირითადი დიაგნოზით “თანდაყოლილი პნევმონია”, რომლებიც პნევმონიის მკურნალობის პრინციპის გათვალისწინებით გაერთიანებული იყვნენ ალტერნატიულ ჯგუფებად: I ჯგუფი – ნაადრევად დაბადებული 12 ახალშობილი ბავშვი თანდაყოლილი პნევმონიის მკურნალობის 15 დღეზე ნაკლები ხანგრძლივობით; II ჯგუფი - ნაად-

რევად დაბადებული 24 ახალშობილი ბავშვი თანდაყოლილი პნევმონიის მკურნალობის 15-დღიანი და მეტი ხანგრძლივობით.

მონაცემების სტატისტიკური დამუშავებისათვის გამოყენებული იყო ფიშერის კრიტერიუმი სანდოობის ინტერვალის განსაზღვრით თოთოული მანუვრებისათვის. თანდაყოლილი პნევმონიის მკურნალობის ხანგრძლივობის პროგნოზირების სკალის შედგენისათვის გამოყენებულია ვალდ-გენკინის არაერთგვაროვანი თანმიმდევრული პროცედურა.

განალიზებულია კლინიკურ-ანამნეზური და პარაკლინიკური ფაქტორების გავლენა თანდაყოლილი პნევმონიის მკურნალობის ხანგრძლივობის პროგნოზირებისათვის ნაადრევად დაბადებულ ბავშვებში.

თოთოული გამოვლენილი ნიშანი დაიყო გრადაციებად, რომელთათვისაც განისაზღვრებოდა პროგნოზური კოეფიციენტები და ინფორმაციულობა. მიღებული მონაცემების საფუძველზე შედგენილია სკალა თანდაყოლილი პნევმონიის მკურნალობის ხანგრძლივობის პროგნოზირებისათვის ნაადრევად დაბადებულ ბავშვებში.

უფრო ხანგრძლივი მკურნალობის და არაკეთილსაიმედო შედეგების განვითარების პრედიქტორებად უნდა ჩაითვალოს გესტაციის ასაკი ≤ 34 კვირა, ბავშვის სხეულის მასა დაბადებისას $\leq 2000,0$ გ, შეფასება აპგარის სკალის მიხედვით სიცოცხლის პირველ წუთზე – 5 ქულაზე ნაკლები, მეხუთე წუთზე – 7 ქულაზე ნაკლები, ბავშვის მამრობითი სქესი, ორსულობის გართულებული მიმდინარეობა, ასევე, ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის რესპირაციული მხარდაჭერის აუცილებლობა და ვენტილაცია მუდმივი დადებითი წნევით სასუნთქ გზებში 5 დღეზე მეტი ხნის განმავლობაში თანდაყოლილი პნევმონიის მკურნალობასთან კომპლექსში.

სკალის აპრობაციამ თანდაყოლილი პნევმონიის მკურნალობის ხანგრძლივობის პროგნოზირებისა და არაკეთილსაიმედო შედეგების თავიდან აცილებისათვის ნაადრევად დაბადებულ ბავშვებში გამოავლინა 88,9% მართებული შემთხვევა, 9,5% - განუსაზღვრელი და 1,6% - მცდარი, რაც მიუთითებს ალგორითმის მაღალ საიმედოობაზე ($\geq 95\%$).

FEATURES OF THE RESISTANT FORMS OF A SPECIFIC PROCESS AMONG CHILDREN AND TEENAGERS FROM THE MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOUS INFECTION FOCI: CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSTICS

Sakhelashvili M., Kostyk O., Sakhelashvili-Bil O., Piskur Z.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Tuberculosis (TB) has still been one of the most crucial medical and social issues of the XXI century all over the world and in Ukraine in particular. Despite some improvement in the current state of affairs with TB in Ukraine, the situation has still been challenging and the forecast is far from being optimistic [7,10,11].

The growth in the TB incidence among the adult population gave rise to the high rates of TB infection among children and teenagers serving as an important epidemiological forecasting indicator and showing the aggravation of the epidemiological situation in the country. In such a case, children living in the TB infection foci require the highest attention during the TB

epidemic spread. 45.0-77.1% of all the children and teenagers infected with TB were from the TB infection foci [1,3,7,13].

Multidrug-resistant TB (MDR-TB) has been distinguished as a specific form of the disease since the 90-s of the XX century after the increase in the resistance rate of the MBT (MBT) to the main anti-TB agents (isoniazid and rifampicin) all over the world, and after a considerable decrease in the efficiency of the chemical therapy with the application of the existing main methods used for the first diagnosed TB. An estimated 30,000 children develop multidrug-resistant (MDR) TB (TB) each year, with only a small proportion diagnosed and treated. This field has historically been neglected due to the perception that children with MDR-TB are challenging to diagnose and treat. Diagnostic and therapeutic developments in adults have improved pediatric management, yet further pediatric-specific research and wider implementation of evidence-based practices are required [12]. The resistance to three out of five first-line antimycobacterial agents and, particularly, to streptomycin, isoniazid and rifampicin, is possible in 80% of all cases [9-11,13].

Every year approximately 30,000 children are diagnosed with TB with multiple drug resistance of MBT strains to TB drugs. At the same time, only few of them are diagnosed and cured. Historically, this area of phthisiology was disregarded due to the belief that it is difficult to diagnose and cure multidrug-resistant TB in children. The diagnostic and therapeutic achievements in treating adults have improved the pediatric direction. However, more pediatric research and the wider application of the reasonable practices are required [12].

It is known that home contacts of TB patients increase the risk of TB infection. [15]. The research carried out by Becerra, Mercedes C. ScD etc. proved that TB rate was approximately by 30 times higher among children with the multidrug resistant TB cured at home as compared to the overall population of children [16].

The development of multiple-drug resistance (MDR) among the child population has been a serious danger of today [1-5]. However, there are few studies dedicated to the issue of the drug-resistant TB among children [4,6,8,12,13].

In the diagnostics of the drug resistant TB special attention should be paid to the microbiological studies allowing for the rapid identification and detection of the MBT susceptibility to the antimycobacterial agents. The rapid MBT drug susceptibility testing methods based on the molecular and genetic techniques have been of great importance nowadays [9].

The wider availability and improvement of the molecular-genetic diagnostic testing of the multidrug-resistant TB might contribute to the early detection of the multidrug-resistant TB in children [15]. The multidrug-resistant TB therapy became safer due to its shorter treatment patterns and more efficient due to new antimycobacterial agents [16]. The evidence-based preventative care of the multidrug-resistant TB has been improved [15].

The molecular epidemiology researches raised awareness about the rapid spread of the drug-resistant MBT strains in the exposed communities. Children are the most vulnerable group. This calls for the necessity of regular clinical research and the application of bacteriological diagnostic testing to determine the susceptibility of MBT to antimycobacterial agents in children and teenagers being in the direct body contact with the multidrug-resistant TB agents.

Taking into consideration the fact that the multidrug-resistant TB and extensively drug-resistant TB rates have considerably increased among the exposed children and teenagers from the drug-resistant TB foci in the recent years, the early detection

of the disease is required. It should involve the regular combination of the advanced microbiological testing methods applied to determine the agent's susceptibility to antimycobacterial agents and the clinical observation of this age group. The study of the clinical and microbiological course of the respiratory multidrug-resistant TB among the exposed children and teenagers is crucial for providing the efficient drug therapy and further preventative care [6].

Consequently, the respiratory multidrug-resistant TB and extensively drug-resistant TB rates have considerably increased among children and teenagers living in the foci where people with the drug-resistant TB are the main sources of infection. Under current conditions a complex microbiological study with the molecular-genetic testing to determine the susceptibility of the agent's strains to antimycobacterial agents is required for defining the drug resistance profile of mycobacterium TB in children, teenagers and the sources of infection.

Thus, it is crucial to study the clinical and microbiological course of the respiratory TB in children and teenagers by applying the advanced molecular-genetic testing of sputum to study the drug resistance profile of the mycobacterium tuberculosis (MBT) in children, teenagers and sources of the infection in order to provide the most efficient drug therapy and further preventative care.

The study's objective - the clinical and microbiological features of the respiratory multidrug-resistant tuberculosis revealed in the exposed children and teenagers from the tuberculosis infection foci (based on the drug susceptibility or drug resistance of the mycobacterium tuberculosis strains of the source of infection) are the objective of the study.

Material and methods. 256 underage patients living in Lviv region, Ukraine underwent an examination aimed at revealing the course of the multidrug-resistant TB. The underage patients under 14 were referred to as the "children" (102) and the patients aged 15-17 were classified as the "teenagers" (154). Among 256 examined patients, 145 were diagnosed with multidrug-resistant pulmonary TB, and 111 with a chemosensitive form of a specific process. All the children and teenagers of the main group (145 patients) lived in the foci with the multidrug-resistant infection (145 patients), 67 (46.2%) of them were children and 78 (53.8%) were teenagers. The children of the main group were from the centers of multidrug-resistant TB, and patients of the control group - from foci of sensitive TB. A randomized method was used to select patient.

All the children were getting main in the Pediatric Department of Lviv Pulmonary Health Center during the period of 2012-2021 years. The specific process revealed among the children living in the foci with the multidrug-resistant and drug susceptible TB infection was studied based on the retrospective analysis of the annual reports made by health care facilities in charge of TB infection control in Lviv region (report form No. 31 - health ("The report on the amount of TB patients made by the Ministry of Health of Ukraine"), TB-03 MDR-TB, TB-01 with a chemosensitive forms and case histories for the last 10 years. (2011-2020). 256 underage patients of different age with the bacillary TB were selected to undergo the drug susceptibility testing .

There were 102 adult patients serving as the sources of the drug resistant TB infection, most of them being the underage patients' parents. The main group consisted of children and teenagers with the drug resistant mycobacterium TB strains: 54 patients with resistance to rifampicin (RifTB - 21 children (38.9%) and 33 teenagers (61.1%); 49 patients with resistance to

isoniazid, rifampicin and other antimycobacterial agents of the first and second lines (MDR-TB and pre-XDR-TB –14 children (23.8%) and 35 teenagers (71.4%); 42 patients with the risk of the multidrug-resistant TB – 32 children (76.2%) and 10 teenagers (23.8%).

All of them were combined of the main group and registered as the IV category TB group. The control group consisted of children diagnosed with the pulmonary TB with mycobacteria susceptible to the antimycobacterial agents and living in the drug susceptible TB infection foci. This form of TB was hereinafter referred to as the drug-susceptible TB. The group consisted of 111 underage patients – 35 children (31.5%) and 79 teenagers (68.5%).

The microbiological study included the detection of the mycobacterium TB by the sputum smear microscopy in the Lowenstein-Jensen culture positive sputum, the classification of the released mycobacteria in BACTEC MGIT 960, the drug susceptibility testing of the mycobacterium TB strains to antimycobacterial agents of the first and second lines.

The molecular-genetic analysis of sputum, in particular, GeneXpert MBT/RIF and the line-probe assay of Hain Lifesciences were applied for diagnosing the multidrug-resistant TB and defining the MTB susceptibility to the first line antimycobacterial agents (isoniazid and rifampicin) by applying GenoTyp MTBDRplus hybridization instruments and to the second line agents (fluoroquinolones and aminoglycosides) by applying the GenoTyp MTBDRsl hybridization instruments according to the “Guidance on the microbiological detection of TB”.

Results and discussion. The age structure study of the children from the main group showed that more than a half of the children were 1-4 years old (59.6%), which was by 1.9 times more than in the control group (31.4%, $p<0.05$). It should be noted that the amount of children under 1 year and 1-2 years old was by 4.7 (23.8% versus 5.0%, $p<0.001$) and 1.7 times (25.4% versus 15.0%, $p<0.05$) more than in the control group (Fig. 1).

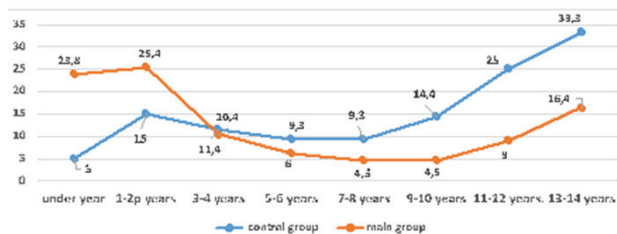


Fig. 1. The age structure of the children based on the susceptibility of mycobacterium tuberculosis strains to antimycobacterial agents (%)

At the same time, over a half (52.5%) of the teenagers from the main group were at the age of 17 (15-year old – 10.3%, 16-year old – 37.2%), while the disease occurrence among the teenagers of the control group was almost the same irrespective of age (Fig. 2).

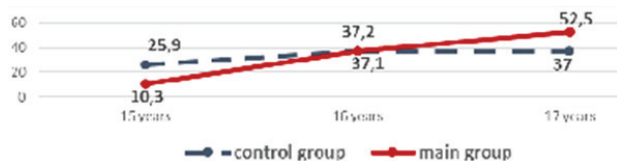


Fig. 2. The age structure of the teenagers based on the mycobacterium tuberculosis susceptibility to antimycobacterial agents (%)

Consequently, the children under 1 year old were by 4.7 times more often affected by the pulmonary TB (23.8% versus 5.0%, $p<0.001$), and more than a half of the children under 4 years old were infected (59.6% versus 31.4%, $p<0.05$) in the foci with the multidrug-resistant TB infection as compared to the localities with the drug susceptible TB (the control group). At the same time, the 17-year old teenagers prevailed in the main group.

The detection of the mycobacterium TB susceptibility to antimycobacterial agents (Fig. 3) showed that almost half of the children turned to be in the group with a risk of the multidrug-resistant TB (47.8%). Though they showed no evidence of the mycobacterium TB despite being from the foci with the multidrug-resistant TB infection, no evidence of the multidrug-resistance in the form of the multidrug-resistant TB (MDR-TB); the pre-extensive drug-resistance (pre-extensive drug resistance – MDR-TB + fluoroquinolones) was evident in 29.8% cases (20 children), while resistance only to rifampicin (RifTB) was detected in 22.3% cases (15 children).

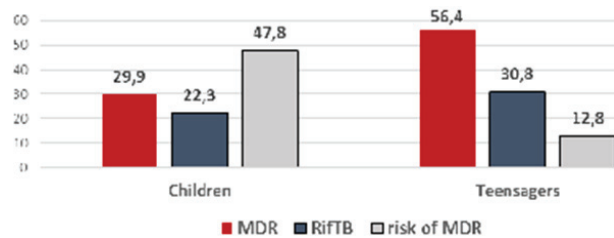


Fig. 3. The results of the drug susceptibility testing of the mycobacterium tuberculosis to antimycobacterial agents detected among the children and teenagers from the main group (%)

MDR-TB was by 1.9 times more often revealed among the teenagers than among the children (56.7% versus 29.8%, $p<0.05$), RifTB was detected by 1.4 times more often (30.8% versus 22.3%, $p>0.05$), 87.2% in total, and only 10 teenagers (12.8%) were diagnosed with the risk of the MDR-TB, which was by 3.7 times less as compared to the children (47.8% versus 12.8%, $p>0.001$).

The study of the MTB resistance profile in the foci with the multidrug-resistant infection showed that the MTB resistance pattern revealed among the children and teenagers was almost the same as in the infection source (Fig. 4). The microbiological study of sputum for detecting the drug susceptibility/resistance of MTB strains showed that the resistance manifested by the children to the combinations of HR was by 2.7 times higher (25% versus 9.1%, $p>0.01$), resistance to HRE was by 1.8 times higher (10.0% versus 5.6%, $p>0.05$) and resistance to HRS was by 3.5 times higher (20.0% versus 5.6%, $p>0.01$) than among the teenagers, while the resistance to HRESZ was by 2.7 times lower (5.0% versus 13.6%, $p>0.01$) and resistance to HRES was by 1.6 times lower (40.0% and 66.1%, $p>0.05$).



Fig. 4. The resistance profile of the children, teenagers and the sources of the multi-drug resistant tuberculosis infection (%)

The study of the rate of resistance to the second line agents showed that resistance to kanamycin and capreomycin (Km – 15.05% and Cm 10.0%) was most often detected among the children (Fig. 5).

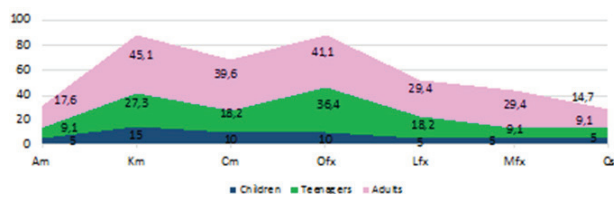


Fig. 5. The resistance rate of the mycobacterium tuberculosis to the second line agents (%)

The resistance rate to amikacin (Am – 5.0%), levofloxacin (Lfx – 5.0%), moxifloxacin (Mfx – 5.0%) and cycloserine (Cs – 5.0%) was the same. The resistance profile of the teenagers and the sources of infection (adults) changed considerably. Specifically, the resistance revealed among the teenagers to the second line agents increased by 1.8 – 3.6 times ($p < 0.01-0.05$) as compared to the children. The resistance of the adults (the sources of the multidrug-resistant TB infection) to the second line agents increased by 2 – 4.9 times ($p < 0.01 – 0.05$) as compared to the children and by 2-5 times ($p < 0.05$) as compared to the teenagers. Pre-extensive drug resistance (MDR-TB+fluoroquinolones) was detected in 10% cases (2 children) and 36.4% cases (16 teenagers). Pre-extensive drug resistance was revealed in 5.0% cases (1 child), the extensive drug resistance was detected in 5.0% cases (1 child), both pre-extensive drug resistance and extensive drug resistance were by 2 times more often revealed among the teenagers.

The comparative evaluation of the clinical forms of the pulmonary TB among the children based on the susceptibility/resistance of the MTB to antimycobacterial agents showed that the children from the main group were by 3.4 times more often (19.5% versus 5.8%, $p < 0.01$) diagnosed with the miliary TB as compared to the control group, the fibrous-cavernous TB was by 2 times more often revealed (5.9% versus 2.9%, $p < 0.05$) and the disseminated TB was diagnosed by 1.4 times more often (Fig. 6).

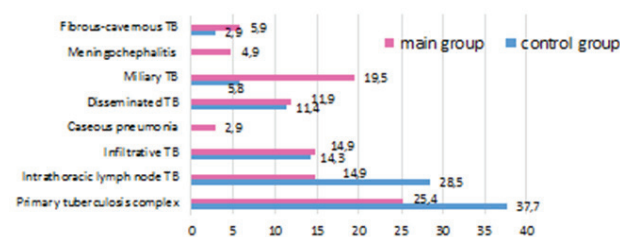


Fig. 6. The clinical forms of the pulmonary tuberculosis among the children based on the susceptibility/resistance of the mycobacterium tuberculosis to antimycobacterial agents (%)

Meningocephalitis (4.9% – 4) and caseous pneumonia (2.9% – 2) were revealed only among the children of the main group. Moreover, 27 (40,3%) of the children were diagnosed with the primary pulmonary TB. At the same time, the intrathoracic lymph node TB was by 2 times more often revealed in the control group, the primary TB complex and the infiltrative TB were detected more often (by 1.4 and 1.2 times correspondingly) than among the children of the main group.

The comparative evaluation of the clinical forms of TB detected among the teenagers based on the susceptibility/resis-

tance showed that the fibrous-cavernous TB, miliary TB and caseous pneumonia were more often statistically detected in the main group (by 3.5 times, by 2.5 times and by 2.3 times correspondingly) (Fig. 7), while the infiltrative TB was by 1.7 less often diagnosed. The infiltrative TB and the primary TB complex prevailed in the control group by 2 times and by 1.6 times correspondingly as compared to the main group. Most teenagers (52.6%) were diagnosed with the secondary pulmonary TB.

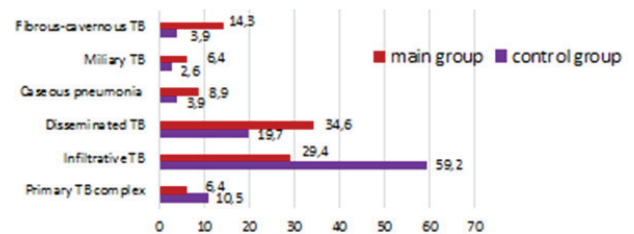


Fig. 7. The clinical forms of TB in the teenagers based on susceptibility/resistance of the mycobacterium tuberculosis to antimycobacterial agents (%)

The state of moderate severity was detected in 35,8% cases (24 children) of the main group, and the state of high severity was revealed in 46.3% cases (31 children) of the main group. Severe and frequent TB forms were diagnosed in 44.7% cases (30 children) of the main group, which was by 2.2 times more than of the control group (20.4% versus 44.7%, $p < 0.05$). The frequent forms of TB were detected in 46 teenagers (59.0%), however, moderate and high severity states were revealed by 1.3 times less often than among the children. 8 children (11.9%) and 5 teenagers (6.4%) of the main group died.

Over one third of the children (35.8%) were not vaccinated in the maternity hospitals, and did not receive any chemical prophylaxis in the foci with the MDR TB infection according to the last TB clinical protocols (2020). The majority of the children and teenagers from the main group (65.6% and 61.5%) were diagnosed after visiting their family physicians.

Though TB in children has been historically disregarded, the national and foreign scientists have been more and more focused on the topic. The respiratory multidrug-resistant TB and XDR TB rates have increased among children and teenagers in the recent years.

According to the research, more than a half of the children in the foci with the multidrug-resistant TB were diagnosed with TB at the age of 1- 4 (59.6%). Based on our data, the pulmonary TB rate in the foci with the multidrug-resistant TB was by 4.7 times higher among children under age 1 (23.8% versus 5.0%, $p < 0.001$), and more than a half of children under age 4 was infected (59.6% versus 31.4%, $p < 0.05$) as compared to the drug-susceptible TB foci (the control group). At the same time, teenagers aged 17 prevailed in the main group.

According to Beccera, Mercedes C. ScD et al. [16], the incidence rate among children under age 1 was as high as among children of tender years. According to the research, the risk of TB is commonly significantly less for children aged 5-14 as compared to children aged 0-4. Studies conducted by Becerra, Mercedes C. ScD et al. [16] also showed that children who were treated for MDR-TB at home had a TB incidence approximately 30 times higher than children in the general population. Our research also confirmed that home contact with TB patients has an increased risk of developing TB in children and adolescents.

Our research showed the high risk of the pulmonary multi-

where people with the drug-resistant TB were the main sources of the infection, in particular, in the foci with the multidrug-resistant TB. 90.3% children fell sick with the respiratory TB in the foci with the multidrug-resistant TB. Their drug resistant profile was similar to that of the infection source. Moreover, the research showed almost complete coincidence of the drug resistance profiles of MBT among children, teenagers and the sources of infection in the foci with the multidrug-resistant infection. The results of our research coincide with the Becerra, Mercedes C. ScD et. al. research results [16].

Microbiological testing of sputum for the susceptibility/resistance of the MBT strains showed that the resistance to HRS, HR and HRE combinations was more often revealed among children as compared to teenagers (by 3.5 times, by 2.7 times and by 1.8 times correspondingly), while the resistance to HRESZ and HRES combinations was revealed by 2.7 and 1.6 times less often in children.

The research of the drug-resistant TB carried out by M. I. Sakhilashvili and coauthors [7,8] showed that the monodrug-resistant and polydrug-resistant TB prevailed among children in 2010-2015, while the MDR-TB was revealed only in 20% cases. However, at the present time the MDR-TB has been diagnosed in 52.2% children under age 14 (by 1.74 times more) and in 87.2% teenagers (versus 40.8%, being by 2.1 times more).

The clinical data showed that the children from the foci with the multidrug-resistant TB were by 3.4 times more often diagnosed with miliary TB as compared to the drug-susceptible TB (19.5% versus 5.8%, $p < 0.01$); fibrous cavernous pulmonary TB was diagnosed by 2 times more often (5.9% versus 2.9%, $p < 0.05$); disseminated TB was revealed by 1.4 times more often. Meningocephalitis (4.9% - 4) and caseous pneumonia (2.9% - 2) were diagnosed only in the main group of children. The teenagers were apparently more often diagnosed with the fibrous cavernous TB (by 3.5 times), miliary TB (by 2.5 times) and caseous pneumonia (by 2.3 times), while infiltrative TB was by 1.7 times less often revealed as compared to the control group. The results of our research coincide with the data provided by the Russian scientists [1, 2].

Unfortunately, in most cases the multidrug-resistant TB was revealed in the exposed children (65.6%) and teenagers (61.5%) during their visits to General Practitioners. The moderate form was revealed in 24 children (35.8%) and severe form was diagnosed in 31 children (46.3%) of the main group. Widespread TB was revealed both in children (44.7%) and teenagers (59.0%), but the moderate and severe forms were by 1.3 times less often revealed among the teenagers as compared to the children. Over one third of the children from the foci with the multidrug-resistant TB (35.8%) had not been vaccinated in the maternity hospitals and the exposed children had not been provided with preventative care.

Consequently, under current conditions, when most children, teenagers and adults with the respiratory multidrug-resistant TB are provided with the outpatient treatment, the clinical-microbiological testing and follow-up of these patients shall be monitored systematically.

Conclusions.

1. The children under 1 years of age got infected in the foci with the multidrug-resistant TB infection by 4.7 times more often (23.8% versus 5.0%, $p < 0.001$), and more than a half of the children under 4 were infected (59.6% versus 31.4%, $p < 0.05$) as compared to the localities with the drug-susceptible TB infection (the control group). At the same time, 17-year old teenagers prevailed in the main group.

2. The teenagers from the foci with the multidrug-resistant TB infection were by 1.6 times more often diagnosed with MDR-TB/RifTB than the children, while the risk of MDR-TB was by 3.7 times more often detected among the children. The pre-extensive drug resistance was revealed in 5.0% cases (1 child) and the extensive drug resistance was also detected in 5.0% cases (1 child), while both pre-extensive drug resistance and extensive drug resistance were by 2 times more often revealed among the teenagers.

3. Microbiological testing of sputum for the susceptibility/resistance of the mycobacterium tuberculosis strains showed that the resistance to HRS, HR and HRE combinations was more often detected among the children as compared to the teenagers (by 3.5 times, by 2.7 times and by 1.8 times correspondingly), while the resistance to HRESZ and HRES combinations was by 2.7 and 1.6 times less often detected among the children than among the teenagers.

4. The children from the foci with the multidrug-resistant TB infection were by 3.4 times more often diagnosed with the miliary TB than those from the foci with the drug-susceptible TB (19.5% versus 5.8%, $p < 0.01$), the fibrous-cavernous pulmonary TB was by 2 times more often revealed (5.9% versus 2.9%, $p < 0.05$), the disseminated TB was diagnosed by 1.4 times more often. Meningocephalitis (4.9% - 4) and caseous pneumonia (2.9% - 2) were detected only in the main group of children. The teenagers were statistically more often diagnosed with the fibrous and cavernous TB (by 3.5 times), miliary TB (by 2.5 times) and caseous pneumonia (by 2.3 times), while the infiltrative TV was diagnosed by 1.7 times less as compared to the control group.

5. In most cases the children and teenagers of the main group (65.6% and 61.5%) were diagnosed while visiting their family physicians. The moderate state of the disease in the main group was confirmed for 24 children (35.8%) and the severe state was diagnosed for 31 children (46.3%). The frequent TB forms were revealed among the children (44.7%) and teenagers (59.0%). However, the moderate and severe states were by 1.3 times more often detected among the children as compared to the teenagers.

REFERENCES

1. Аксенова ЕА., Морозова ТИ. Туберкулез у детей раннего возраста, проживающих в очагах с лекарственно-устойчивым туберкулезом. // Туберкулез и болезни легких. 2015; 5: 26-7.
2. Аксенова ВА, Клевно НИ, Кавтарашвили СМ и др. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // TB and Lung Diseases. 2018; Vol 96. (1): 11-1. DOI: [https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96\(1\):11-7](https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96(1):11-7).
3. Білогорцева ОІ. Епідемічна ситуація щодо туберкульозу дітей підліткового віку в Україні. // Современная педиатрия. 2016; 6(78):84-7.
4. Білогорцева ОІ., Суханова ЛА., Шехтер ІЄ і ін. Росповсюдженість мультирезистентного туберкульозу в Україні в контексті загальної захворюваності на туберкульоз // Укр. пульмонологічний журнал. 2019. 1. додаток.15-20.
5. Білогорцева ОІ, Доценко ЯІ, Сіваченко ОС і ін. Туберкульоз у дітей в Україні: динаміка захворюваності та скринінгового обстеження протягом 14 років. // Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020,20(27) 8-11.
6. Лескін Е, Нігулеану А, Устіан А, Тодоріко Л. та ін.. Вплив резистентності до лікарських препаратів на результати

лікування туберкульозу // Актуальна інфектологія. 2017; 5. 2(5): 18-4.

7. Сахелашвілі МІ, Платонова ІЛ., Балита Т.М. та ін. Частота і характер захворюваності на туберкульоз серед дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012; 2(9): 99-95

8. Сахелашвілі МІ, Платонова ІЛ., Балита Т.М. та ін. Епідеміологічні аспекти хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків в західному регіоні України // Укр. пульмонол. журнал. 2010; 4: 30–37.

9. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Гуменюк М., Линник МІ Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні. // Infusion & Chemotherapy. 2019; 4: 5-9. DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-4-5-9>.

10. Фещенко ЮІ, Тодоріко ЛД., Кужко ММ., Гуменюк МІ. Патоморфоз туберкульозу – реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. // Укр. пульмонол. журнал. 2018; 2(100): 6-10. DOI: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10>.

11. Chang KC., Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant TB and extensively drug-resistant TB: Update 2012 // Respirology. 2013; Vol. 18: 28-2

12. Multidrug-resistant TB in children and adolescents: current strategies for prevention and treatment // James A Seddon et al. / Expert Review of Respiratory Medicine. 2020. Pages 221-237., Published online: 10 Oct 2020.

13. Recommendations for the management of TB in children — compass TB. Part 1: TB prevention // Bielecka T. et al. Adv Respir Med. 2018. P. 149-7.

14. Solomon N., Vacharadze K. Compliance of prescribed anti-TB treatment regimens with complete drug susceptibility test results and its association with treatment outcomes in Georgia (2015-2020) // Georgian Medical News. 2020; 12 (309): 72-1

15. H. Simon Schaaf, and Ben J. Marais. The Role of Xpert MTB/RIF Ultra in Diagnosing Pulmonary TB in Children / American J. of Respiratory and Critical Care Medicine. PubMed: 31386819

16. TB in Children Exposed at Home to Multidrug-resistant TB/ Becerra, Mercedes C. ScD, et al. // The Pediatric Infectious Disease Journal: February 2013 - Volume 32 - Issue 2 - p 115-119. doi: 10.1097/INF.0b013e31826f6063.

SUMMARY

FEATURES OF THE RESISTANT FORMS OF A SPECIFIC PROCESS AMONG CHILDREN AND TEENAGERS FROM THE MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOUS INFECTION FOCI: CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSTICS

Sakhelashvili M., Kostyk O., Sakhelashvili-Bil O., Piskur Z.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Among 256 patients examined, 145 were diagnosed with multidrug-resistant pulmonary TB: 67 children and 78 teenagers from the foci with the multidrug-resistant TB (the main group), and 111 patients (35 children and 76 teenagers) from the foci with a chemosensitive TB (the control group). Molecular genetic testing of sputum, including the GeneXpert MTB / RIF method and the Hain Lifesciences linear probe analysis, was used to diagnose MRTB. It was found that the pulmonary TB was by 4.7 times more often revealed among the children under 1 year old (23.8%) and among a half of the children under

4 years old (59.6%) being from the foci with the multidrug-resistant TB (the main group) as compared to those being from the localities with the drug-susceptible TB (the control group). At the same time, 17-year old teenagers prevailed in the main group. The teenagers from the main group were by 1.6 times more often diagnosed with MDR-TB/RifTB than the children, while the risk of MDR-TB was by 3.7 times more often detected among the children. Pre-extensive drug resistance was detected in 5.0% cases (1 child) and extensive drug resistance was also revealed in 5.0% cases (1 child), both pre-extensive drug resistance and extensive drug resistance were by 2 times more often revealed among the teenagers. The microbiological study of sputum for the susceptibility/resistance of the mycobacterium tuberculosis strains showed that the resistance to HRS and HR combinations was more often revealed among the children (by 3.5 and 2.7 times correspondingly) than among the teenagers, while the resistance to HRESZ and HRES was revealed less often (by 2.7 and 1.6 times correspondingly). The children from the foci with the multidrug-resistant TB infection were diagnosed with the miliary TB (by 3.4 times), fibrous-cavernous pulmonary TB (by 2 times) and disseminated TB (by 1.4 times) more often than in the control group. Meningocephalitis (4.9% - 4) and caseous pneumonia (2.9% - 2) were detected only in the main group of children. The teenagers were statistically more often diagnosed with the fibrous-cavernous TB (by 3.5 times), miliary TB (by 2.5 times) and caseous pneumonia (by 2.3 times), while the infiltrative TB was by 1.7 times less often revealed as compared to the control group. Most of the infected children (65.6%) and teenagers (61.5%) from the main group were diagnosed after visiting their family physicians. The moderate state was evident in 35.8% cases (24 children) and the severe state was revealed in 46.3% cases (31 children) in the main group. The frequent TB forms were detected among the children (44.7%) and teenagers (59.0%), however, the moderate and severe states were revealed among the children by 1.3 times more often than among the teenagers.

Keywords: TB, children, teenagers, foci with the multidrug-resistant the TB infection.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ИЗ ОЧАГОВ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ: КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Сахелашвили М.И., Костык О.П.,
Сахелашвили-Биль О.И., Пискур З.И.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

Проведено комплексное клинико-микробиологическое обследование 256 больных детей (n=67) и подростков (n=78) из очагов мультирезистентной туберкулезной инфекции (ОМРТИ) - основная группа и 111 больных чувствительным туберкулезом легких – 35 детей и 76 подростков, из очагов чувствительной туберкулезной инфекции (ОЧТИ) - контрольная группа. Для установления диагноза мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) применены молекулярно-генетические исследования мокроты, в частности методы GeneXpert MTB/RIF и линейный зонд-анализ Hain Lifesciences.

Установлено, что в ОМРТИ в 4,7 раза чаще болеют туберкулезом (ТБ) легких дети в возрасте до одного года (23,8%), а до 4 лет – больше половины из детской возрастной группы (59,6%), чем в очагах чувствительного туберкулеза. Среди подростков основной группы преобладают подростки в возрасте 17 лет. В основной группе подростков в 1,6 раза чаще диагностированы МРТБ/РифТБ, чем у детей, а МРТБ в 3,7 раза чаще выявляли у детей. Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) констатирована у 1 (5,0%) ребенка, пре-ШЛУ – также у 1 (5,0%). У подростков в сравнении с детьми основной группы в 3,5 раза чаще констатирована резистентность к комбинации к HRS, в 2,7 раза – к HR, в 2,7 раза реже – к HRESZ и в 1,6 раза чаще – к HRES. У детей из очагов мультирезистентной туберкулезной инфекции милиарный ТБ диагностирован в 3,4 раза чаще, фиброзно-кавернозный

ТБ легких – в 2 раза чаще, диссеминированный ТБ – в 1,4 раза чаще, чем в контрольной группе. Менингоэнцефалит (4,9% - 4) и казеозная пневмония (2,9% - 2) диагностированы только в основной группе детей. У подростков достоверно чаще (в 3,5 раза) выявлен фиброзно-кавернозный ТБ, милиарный ТБ – в 2,5 раза и казеозная пневмония – в 2,3 раза, в 1,7 раза реже инфильтративный ТБ, чем в контрольной группе. Большинство больных детей (65,6%) и подростков (61,5%) основной группы выявлены при обращении к семейным врачам. В основной группе состояние средней тяжести отмечено у 24 (35,8%) детей, тяжелое – у 31 (46,3%). Распространенные формы туберкулеза диагностированы как у детей (44,7%), так и подростков (59,0%), однако состояние средней тяжести и тяжелое констатированы у подростков в 1,3 раза реже, чем у детей.

რეზიუმე

სპეციფიკური პროცესის თავისებურებები ფილტვებში ბავშვებსა და მოზარდებში მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზური ინფექციის კერებიდან: კლინიკა და დიაგნოსტიკა

მ.სახელაშვილი, ო.კოსტიკი, ო.სახელაშვილი-ბილი, ზ.პისკური

ლვოვის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ჩატარებულია კომპლექსური კლინიკურ-მიკრობიოლოგიური გამოკვლევა 256 ბავშვისა, მათ შორის - ძირითადი ჯგუფი (n=145, 67 ბავშვი, 78 მოზარდი) მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზური ინფექციის კერიდან და საკონტროლო ჯგუფი (n=111, 35 ბავშვი, 76 მოზარდი) მგრძობიარე ტუბერკულოზური ინფექციის კერიდან. მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკისათვის გამოყენებულია ნახველის მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევა, კერძოდ, GeneXpert MTB/RIF მეთოდი და ხაზოვანი ზონდ-ანალიზის მეთოდი Hain Lifesciences.

დადგენილია, რომ მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზური ინფექციის კერაში, მგრძობიარე ტუბერკულოზის კერასთან შედარებით, ფილტვების ტუბერკულოზით 1 წლამდე ასაკის ბავშვები ავადდებიან 4,7-ჯერ უფრო ხშირად (23,8%), ხოლო 4 წლამდე ასაკში – ბავშვთა ასაკობრივი ჯგუფის ნახევარზე მეტი (59,6%). ძირითადი ჯგუფის მოზარდებს შორის ჭარბობენ 17 წლამდე ასაკის პირები. ფართო სამკურნალწამლო პრემდგადობა კონსტატირებულია 1 (5%) შემთხვევაში, ფართო სამკურნალწამლო მდგადობა – 1 (5%) ბავშვში, ხოლო მოზარდებში – ორივე მანკვენებელი ორჯერ უფრო ხშირია. ბავშვებში მულტირეზი-

სტენტული ტუბერკულოზური ინფექციის კერებიდან მილიარული ტუბერკულოზი დიაგნოსტირდა 3,4-ჯერ უფრო ხშირად, ფილტვების ფიბროზულ-კავერნული ტუბერკულოზი – 2-ჯერ უფრო ხშირად, დისემინირებული ტუბერკულოზი – 1,4-ჯერ უფრო ხშირად, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში. მენინგოენცეფალიტი (4,9% - 4) და კაზეოზური პნევმონია (2,9% - 2) დიაგნოსტირდა მხოლოდ ძირითადი ჯგუფის ბავშვებში. მოზარდებში სარწმუნოდ უფრო ხშირად (3,5-ჯერ) გამოვლინდა ფიბროზულ-კავერნული ტუბერკულოზი, მილიარული ტუბერკულოზი (2,5-ჯერ), კაზეოზური პნევმონია (2,3-ჯერ) და ინფილტრაციული ტუბერკულოზი (1,7-ჯერ) უფრო იშვითად, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში.

ძირითადი ჯგუფის ბავშვების (65,6%) და მოზარდების (61,5%) დაავადება გამოვლინდა ოჯახის ექიმთან მიმართვის დროს. ძირითად ჯგუფში საშუალო სიმძიმის მდგომარეობა აღინიშნა 24 ბავშვში (35,8%), მძიმე – 31-ში (46,3%). ტუბერკულოზის გავრცელებული ფორმები დიაგნოსტირებულია როგორც ბავშვებში (44,7%), ასევე, მოზარდებში (59,0%), თუმცა, საშუალო და მძიმე მდგომარეობა მოზარდებში კონსტატირებულია 1,3-ჯერ უფრო ხშირად, ვიდრე ბავშვებში.

ALDOSTERONE SYNTHASE GENE C-344T POLYMORPHISM AS A RISK FACTOR OF EARLY LEFT VENTRICULAR REMODELING IN YOUNG HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY

Yakimenko O., Chernyshova K., Bondar V., Klochko V., Kolomiets S., Tbilili V.

Odessa National Medical University, Department of Propedeutic of Internal Medicine and Therapy, Ukraine

Nowadays, cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of disability and mortality, according to the World Health Organization (WHO). In the structure of cardiovascular morbidity one of the leading places is occupied by arterial hypertension (AH), with coronary heart disease (CHD) and cerebrovascular diseases. AH is one of the main risk factor for cardiovascular diseases and their complications, disability and mortality [28].

An important component of the unfavorable situation with cardiovascular diseases in Ukraine and in the world is the early development of arterial hypertension and its high prevalence in young people of working age [8,15]. The importance of the problem of early blood pressure increasing in young patients is primarily associated with earlier damage of target organs [30]. According to recent studies, among young hypertensive patients there is a low adherence to treatment, a high percentage of undiagnosed and untreated cases, which leads to early damage of target organs and complications [13].

No less actual in the modern world with total digitalization and hypodynamia is the problem of high prevalence of obesity and overweight in the young generation. It is known that obesity is one of the important risk factors for cardiovascular diseases, including arterial hypertension. The presence of concomitant obesity and overweight, according to some studies, increases the risk of AH developing in men by 5,5-12 times, in women - by 4,5-18 times [6,35].

International population researches show an increased incidence of obesity among children and adolescents in parallel with an increased prevalence of hypertension in the same age groups [19]. The phenomenon when hypertension in childhood and adolescence progresses into adulthood is known as "BP tracking" [34].

The heart and blood vessels are the target organs in arterial hypertension. Left ventricular hypertrophy (LVH) is its earliest complication and basic risk factor for heart failure, myocardial infarction, stroke and sudden cardiac death [32].

Obesity, both an isolated disease and in combination with AH, is an independent risk factor for cardioremodeling processes due to hemodynamic and non-hemodynamic (metabolic, humoral) changes. However, research data about the exact mechanism and type of myocardial hypertrophic processes in obesity are quite contradictory [17]. According to some studies, left ventricular hypertrophy in obesity develops by eccentric type [14], according to other studies - concentric cardioremodeling processes are dominant [31].

The modern view of left ventricular remodeling includes not only an enlargement of the cardiomyocytes cell size (hypertrophy), as an adaptive response to increased pressure on the left ventricular wall, but also the interstitial histopathological changes - fibrosis, vascular remodeling, apoptosis. There is evidence that increased apoptosis of cardiomyocytes is a limiting factor that compensatory suppresses excessive myocardial hypertrophy. Myocardial fibrosis is associated with increased collagen synthesis, decreased collagenase activity and loss of mutual regulation between profibrotic and antifibrotic processes. In addition, in obesity there is interstitial fatty infiltration, accumulation of triglycerides in the contractile elements of the myocardium.

All these structural changes in the myocardium, primarily of the left ventricle, at appropriate stage lead to functional disorders (diastolic and systolic), the development of heart failure, atrial fibrillation and malignant arrhythmias [3].

The complex of pathophysiological changes of the myocardium occurs under the influence of hemodynamic, neurogenic, humoral and genetic factors. The activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the one of the important links in the pathogenesis of AH, formation of target organs changes (hypertrophy, fibrosis, apoptosis) and complications [3,27].

According to many researches, aldosterone, as the component of RAAS, plays an important role in myocardial remodeling in AH. And gene polymorphism, which encodes aldosterone synthesis (aldosterone synthase), is considered as genetic marker ("candidate gene") for the risk of development of AH and target organs lesions. Recently, many researches deeper study the pathophysiological effects of aldosterone and its activated synthesis in the pathogenesis of essential arterial hypertension [11].

According to some studies, up to 15% of patients with essential AH and 22% of patients with resistant AH have excess aldosterone [3,22]. According to the Framingham study, patients with aldosterone levels in the upper quartile had a more severe increasing of blood pressure within 5 years, compared with patients in the lower quartile on aldosterone levels [3,20].

In addition to the effect on water-electrolyte metabolism, it was found the potentiation of aldosterone to affect hypertrophic and fibrotic processes in the myocardium, cause endothelial dysfunction and pro-inflammatory processes in the vascular wall, myocardium and kidneys, which leads to myocardiosclerosis and nephrosclerosis. There is evidence that these processes occur due to the ability of aldosterone to increase the expression of cardiotropin-1 protein, prohypertrophic cytokine, IL-18, activate collagen synthesis, cause the infiltration of endothelium by macrophages and focal necrotic changes in the myocardium, blood vessels. Also, according to some studies, aldosterone can negatively affect metabolic processes, namely, the level of glucose, insulin, C-peptide and insulin resistance - the index HOMA [3,4,10].

It was found that obesity, both alone and in combination with arterial hypertension, is accompanied by the synthesis of various adipocytokines and components of local RAAS by visceral adipose tissue [2]. Activation of local and systemic RAAS in hypertension and obesity is addictive, leads to deeper lesions of target organs in this comorbid combination, namely, remodeling processes of the myocardium, blood vessels and the development of cardiovascular complications.

Aldosterone is synthesized by the mitochondrial enzyme - aldosterone synthase, which is encoded by the CYP11B2 gene (cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2). The CYP11B2 gene is located on the short arm ("p") of chromosome 8 at position 22 and encodes a key enzyme in the synthesis of aldosterone (18-hydroxylase) from deoxycorticosterone [4].

For today the most common and studied polymorphism of the CYP11B2 aldosterone synthase gene is the change of cytosine (C) to thymine (T) in the regulatory region of the gene at the

-344 position and is signed as (C-344T) CYP11B2. According to the results of majority studies, it was revealed the association of the T-allele of the C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene with its enhanced expression, aldosterone hyper-synthesis, the development of essential AH and target organ lesions, including hypertrophic and fibrotic processes of the myocardium [29, 38]. Furthermore, according to appropriate studies, it was found a correlation between the T-allele of the C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and the development of resistant forms of AH, ischemic stroke, atrial fibrillation, hypertrophic cardiopathy, disorders of glucose homeostasis and others [5, 37].

A number of researches have been performed for study of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome, and their results were contradictory [9, 24]. There is evidence that the carrier of the T-allele increases the risk of hypertension on the background of existing abdominal obesity [2]. However, according to other studies, the opposite results were obtained, i.e. the association of the C-allele of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism with the development of AH and cardiovascular complications was found [36]. And according to other researches, there were no correlations of this polymorphism with AH and it were found no significant differences between hypertensive and non-hypertensive patients [25].

Contradictory results of many researches of the features of aldosterone synthase gene genetic expression have been demonstrated in different European and Asian countries, where significant ethnic and population differences have been revealed.

Today, despite the obvious genetic and pathophysiological links, there is no unequivocal statement about the pathological effect of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism on the development of functional hyperaldosteronism and on the realisation of hypertensive phenotype, which requires further study of this link of AH pathogenesis with involvement of hypertensive patients of various population and age groups.

The purposes of the research were:

- to study the prevalence of C-344T polymorphism and the distribution of aldosterone synthase gene (CYP11B2) genotypes in young patients with arterial hypertension, depending on the presence or absence of concomitant obesity (or overweight)
- to analyze the association of aldosterone concentration with aldosterone synthase gene genotypes in young patients with arterial hypertension and concomitant obesity (or overweight)
- to study the features of left ventricular hypertrophy by echocardiography and to identify their association with different genotypes of the aldosterone synthase gene in young patients with arterial hypertension, depending on the presence or absence of concomitant obesity (or overweight)

Material and methods. Patients were examined in the cardiology department of the Multidisciplinary Medical Center of the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

The inclusion criteria for patients in the research were the presence of essential arterial hypertension (Guidelines ESC/ESH 2018), young age (according to the WHO) - from 18 to 44 years old.

The exclusion criteria were: no inclusion criteria; secondary hypertension; confirmed endocrine obesity; the presence of HF III-IV FC; chronic kidney diseases III-IV stages; manifest endocrine pathology; pregnancy and lactation; documented oncological pathology; mental disorders; patients who underwent cardiovascular events (MI, TIA, stroke) in less than 6 months before the start of the research; acute infectious

diseases; asocial personalities; uncompensated kidney and liver diseases with severe renal and hepatic insufficiency, refusal to be observed by doctor or participate in the research program.

Agreement to participate in the research was documented by the bilateral signing of an informed agreement form. The research was conducted with following of safety measures for life and health, in compliance with human rights and moral-ethical standards, in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights and Order of the Ministry of Health of Ukraine № 693 from 01.10.2015, Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS-164) from 04.04.1997.

123 young patients with essential arterial hypertension (18-44 years old) were examined, the average age was (32,83±0,58) years old, the male/female ratio was 72/51 respectively. For all patients the body mass index (BMI) was calculated using the Quetelet's formula: body weight/height² (kg/m²). Depending on BMI, all patients were divided into 3 groups: group 1 (n=41) consisted of patients with normal body weight (NBW), BMI=18,5 to 24,9 kg/m²; group 2 (n=40) consisted of patients with overweight, BMI=25-29,9 kg/m²; group 3 (n=42) – patients with obesity – BMI≥30 kg/m².

All patients were performed polymerase chain reaction (PCR) analysis of the C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene (CYP11B2). Venous whole blood samples were used as the test material. Blood sampling was performed in vacuum plastic test tubes, volume 3,0 ml, type Vacuette, with added ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt (EDTA) as an anticoagulant at a final concentration of 2,0 mg/ml. Genomic DNA was isolated using the Blood Genomic DNA Extraction kit-50; 100 (LLC "PRODUCTION COMPANY SIMESTA", Ukraine). PCR analysis of the CYP11B2 gene was performed using a set of reagents "CARDIOGENETICS HYPERTENSION for the determination of genetic polymorphisms associated with the risk of arterial hypertension development, by real-time PCR ("DNA technology", RF) on an amplifier with a fluorescent signal detection system in the real-time CFX96 (Bio-Rad, USA). Based on the results of PCR, one of three possible genotypes of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism was identified: CC, CT, TT. For obtaining of more significant statistical results during comparing the frequency of genotypes occurrence, "pathological" genotypes (CT and TT) were combined into one group.

The frequencies of genotypes and allele's occurrence of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism in three groups of young hypertensive patients with normal BMI, overweight and obesity were analyzed.

In the examined groups, the level of aldosterone in blood was studied by the chemiluminescent method on an automatic chemiluminescent analyzer Mindray CL 900i ("Foramed", Ukraine). Blood sampling was performed from the cubital vein after a 30-minute rest in the prone position on an empty stomach in the morning for 2 hours after awakening (between 8:00 and 11:00). The reference values were the aldosterone level of 30-230 pg/ml.

For checking of the structural and functional condition of the heart and the type of myocardial remodeling, a transthoracic echocardiography in M- and two-dimensional modes was performed using a digital ultrasound apparatus of the latest generation Vivid E9 (General Electric, Healthcare Technologies, USA). Measurement was carried out according to the standard method of the American Society of Echocardiography recommendations [26].

The following echocardiographic parameters were assessed: left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD, mm); interven-

tricular septal thickness (IVST, mm); left ventricular posterior wall thickness (LVPWT, mm).

Taking into account these indicators, the following parameters and indexes were calculated:

1) the relative wall thickness of the LV (LV RWT, units) by formula [26]:

$$RWT=2* LVPWT/LVEDD$$

2) LV myocardial mass (LVMM, g) according to the method of R.B. Devereux et al. [18]:

$$LVMM (g)=0.8 \{1.04[(LVEDD + IVST + LVPWT)^3 - LVEDD^3]\} + 0.6$$

Subsequently, LVMM was indexed to body surface area (LVMI, g/BSA m²), and also to height^{2.7} (LVMI, g/height m^{2.7}).

The reference upper limits of the normal values of LVMI by linear measurement were 95 g/m² for female, 115 g/m² for male for the calculation using BSA; 44 and 48 g/m^{2.7} in female and male respectively - on indexation of LVMM to height^{2.7} [26].

LV myocardial mass indexation allows compare the patients with different body parameters. However, the question of whether to use height, weight, or BSA as the indexing term remains controversial. Some studies indicate that indexing to height raised to powers such as 1,7, 2,13 and 2,7 has advantages over indexing by BSA, especially in obese or overweight patients [12, 16]. There is evidence that the frequency of detection of hypertrophic processes of the LV in obesity is artificially underestimated using the traditional indexation of LVMM to BSA, therefore, it may be promising to index this parameter to height (height^{2.7}) [23]. However, today there are no sufficient data to judge the additional diagnostic and prognostic value of this approach, and yet most studies use the traditional method of LVMM indexation to BSA [26].

Based on the LVMI and LV RWT values, the following types of left ventricular geometry (Fig.1) were identified in accordance with the principles of A. Ganau et al. [21]:

- 1) normal LV geometry with LVMI <115 g/m² in men, <95 g/m² in women, and LV RWT < 0,42;
- 2) concentric left ventricular hypertrophy (LVH) with LVMI ≥115 g/m² in men, ≥ 95 g/m² in women, and LV RWT ≥ 0,42;
- 3) eccentric LV hypertrophy with LVMI ≥115 g/m² in men, ≥ 95 g/m² in women, and LV RWT < 0,42;
- 4) concentric remodeling (CR) of LV with LVMI <115 g/m² in men, <95 g/m² in women, and LV RWT ≥ 0,42.

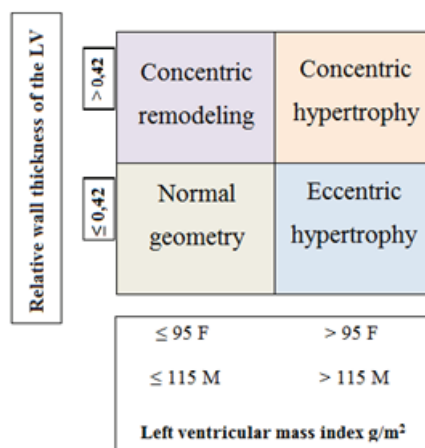


Fig. 1. Types of left ventricular geometry according to the principles of A. Ganau et al.

Statistical analysis of the obtained results was carried out by parametric and nonparametric methods using the statistical software programs Statgraphics Plus 5.0, Statistica 10.0. The frequencies of genotypes and alleles of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism were studied in the absolute and relative (%) values; the correspondence of the alleles and genotypes distribution to the Hardy–Weinberg principle was analyzed. Quantitative parameters were presented as average value (M), standard deviation and average error (m). A comparative analysis of the genotype and allele frequencies of the studied aldosterone synthase gene and types of left ventricular remodeling between the groups was performed using two-sided Fisher’s exact test. To assess the significance of differences in quantitative parameters between two independent groups, we used the parametric Student’s t-test and the nonparametric Mann–Whitney U-test. The results were considered statistically significant when p<0,05. The differences between groups 1 and 2 were designated as “p1”, the differences between groups 1 and 3 - “p2”, between groups 2 -3 - “p3”.

Results and discussion. Analyzing the obtained data, the following patterns were revealed. Table 1 shows the prevalence of genotypes and alleles of the C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene in hypertensive young patients with normal weight, overweight and obesity. Thus, in patients with AH and normal BMI (group 1), the “normal” genotype CC was found in 16 patients (39,02%), in AH and overweight (group 2) the genotype CC was found in 10 patients (25, 00%), in AH and concomitant obesity (group 3) - in 9 patients (21,43%). The frequency of “pathological” genotypes (CT+TT) of C-344T polymorphism in group 1 was 60,98% (25 patients), in group 2 – 75,00% (30 patients), in group 3 – 78,57% (33 patients). That is, in all examined groups of young hypertensive patients “pathological” genotypes (CT+TT) were more frequent, while in groups 2 and 3 – with high significance (P=0,000), in group 1 – non-significantly, p=0,08. Comparing the frequency of genotypes occurrence between groups, no significant differences were obtained (p1=0,24, p2=0,09, p3=0,80), i.e. the distribution of the genotypes frequencies of the studied polymorphism does not significantly influence on the body mass indices. The obtained results coincide with a plenty of larger population studies, where the role of the C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene was studied and the high prevalence of the CT and TT genotypes of this polymorphism in patients with arterial hypertension was shown [2,3,29,38].

Analyzing the occurrence of the -344C and -344T alleles of the C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene (Table 1) in young hypertensive patients, there were significant differences only between groups 1 and 3 (p2=0,04), i.e. in the group of hypertensive patients with obesity the “pathological” -344T-allele was significantly more frequent than in the group with normal BMI. Significant differences between other groups were not obtained (p1=0,34, p3=0,35). At the same time, the occurrence of the “normal” -344C-allele of the aldosterone synthase gene in groups 1 and 2 (P=0,01 and P=0,27 respectively) exceeded the frequency of the -344T-allele, in group 3 - the opposite situation, without a significant differences (P=0,64). The obtained result can be explained by the low incidence of “pathological” homozygotes (TT genotype) in the examined patients; in the structure of “pathological” genotypes, heterozygotes (CT genotype) predominated, that influenced on such frequency distribution of alleles.

Table 1. Distribution of genotypes and alleles of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism in young patients with arterial hypertension, depending on the presence or absence of concomitant obesity (or overweight), abs. %

Genotypes of aldosterone synthase gene	All young patients with AH (n=123)			P
	Group 1 AH with normal BMI (n=41)	Group 2 AH with overweight (n=40)	Group 3 AH with obesity (n=42)	
«Normal» genotype CC, abs./%	16 (39,02 %)	10 (25,00 %)	9 (21,43 %)	p1=0,24 p2=0,09 p3=0,80
«Pathological» genotypes CT+TT, abs./%	25 (60,98 %)	30 (75,00 %)	33 (78,57 %)	
	P=0,08	P=0,000	P=0,000	
Alleles				
-344C	52 (63,4%)	44 (55%)	40 (47,6%)	p1=0,34 p2=0,04 p3=0,35
-344T	30 (36,6%)	36 (45%)	44 (52,4%)	

note: P - significance of differences between the frequency of genotypes occurrence ("normal" and "pathological") within each group; p1 - significance of differences between 1st and 2nd groups; p2 - significance of differences between 1st and 3rd groups; p3 - significance of differences between 2nd and 3rd groups

Table 2. Aldosterone concentration in young patients with arterial hypertension, depending on the presence or absence of concomitant obesity (or overweight), M±m

Aldosterone blood concentration	All young patients with AH (n=123)			P
	Group 1 AH with normal BMI (n=41)	Group 2 AH with overweight (n=40)	Group 3 AH with obesity (n=42)	
Aldosterone, pg/ml	139,4±6,86	158,85±7,3	181,92±6,74	p1=0,055 p2=0,000 p3=0,023

note: p1 - significance of differences between 1st and 2nd groups; p2 - significance of differences between 1st and 3rd groups; p3 - significance of differences between 2nd and 3rd groups

According to the results of the study of the blood aldosterone concentration in three examined groups (Table 2), the average value of this parameter in all groups was within the normative limits: in group 1 – (139,4±6,86) pg/ml, in group 2 – (158,85±7,3) pg/ml, in group 3 – (181,92±6,74) pg/ml. Comparing the average aldosterone concentration between groups, significant differences were found only between hypertensive patients with normal BMI and with concomitant obesity (between groups 1 and 3, p2=0,000), as well as between overweight and obese patients (between groups 2 and 3, p3=0,023). There were no significant differences between groups 1 and 2 (p1=0,055). The presence of concomitant overweight and, to a greater extent, obesity significantly affects the blood aldosterone concentration, that is caused by activation of the local RAAS and increased secretion of aldosterone by visceral adipose tissue [1,2].

Analyzing the echocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy in young hypertensive patients with different body weights (Table 3), significant differences were revealed in some indicators which characterize the geometry of the LV. The average value of LVMM in group 1 was (173,80±9,01) g, in group 2 – (206,18±7,91) g, and the maximum values reached in group 3 – (254,48±8,44) g, while the differences between the groups showed high significance (p1=0,010, p2=0,000, p3=0,000). After indexation of LVMM to body surface area (g/BSA m²), the highest parameter was observed in young hypertensive patients with obesity (group 3) – (114,14±3,57) g/m², which significantly (p2=0,027) exceeded LVMI in hypertensive patients with normal BMI – (96,78±4,82) g/m². This parameter in overweight patients (group 2) was on intermediate position –

(104,45±3,44) g/m², there were no significant differences with group 1 (p1=0,664), compared with group 3 – there was a significant difference (p3=0,033).

After indexation of LVMM to height^{2,7} (g/height m^{2,7}), more significant differences were found between the groups, which justifies this approach to calculation of LVMI in patients with overweight and obesity. Thus, LVMI in group 1 was (40,52±2,01) g/m^{2,7}, in group 2 – (47,91±1,57) g/m^{2,7}, in group 3 – (59,54±2,03) g/m^{2,7}, wherein the differences between all three groups were more significant compared with the indexation to BSA (p1=0,012, p2=0,000, p3=0,000 versus p1=0,664, p2=0,027, p3=0,033 respectively). Analyzing the obtained data, it can be assumed that indexation of LVMM to height^{2,7} in overweight and obese patients with a higher probability helps to reveal an increased LVMM compared with traditional indexation to BSA. The received results have matched with some studies which had shown an advantage of indexation of LVMM to height raised to the power of 2,7 in obese or overweight patients compared with indexation to BSA. That is, on the traditional calculation of LVMI in overweight hypertensive patients, a certain proportion of cases of LV hypertrophy is "masked" or "lost", which leads to an inadequate assessment of the target organs condition and, accordingly, inadequate management of this category of patients [12,16]. LV RWT in the examined groups was: in group 1 – (0,41±0,02), in group 2 – (0,39±0,01), in group 3 – (0,40±0,02), while there were no significant differences between the groups (p1=0,347, p2=0,63, p3=0,687). Overweight or obesity in young with AH patients did not significantly affect the average value of LV RWT.

Table 3. Echocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy in young patients with arterial hypertension, depending on the presence or absence of concomitant obesity (or overweight), M±m

Echocardiographic parameters	All young patients with AH (n=123)			p
	Group 1 AH with normal BMI (n=41)	Group 2 AH with overweight (n=40)	Group 3 AH with obesity (n=42)	
LVEDD, mm	48,90±0,98	53,15±1,06	57,02±1,04	p1=0,004 p2=0,000 p3=0,011
IVST, mm	9,59±0,29	10,08±0,24	10,71±0,29	p1=0,257 p2=0,013 p3=0,109
LVPWT, mm	9,83±0,34	10,13±0,24	11,05±0,32	p1=0,385 p2=0,008 p3=0,048
LVMM, g	173,80±9,01	206,18±7,91	254,48±8,44	p1=0,010 p2=0,000 p3=0,000
LVMI, g/BSA m ²	96,78±4,82	104,45±3,44	114,14±3,57	p1=0,664 p2=0,027 p3=0,033
LVMI, g/height m ^{2.7}	40,52±2,01	47,91±1,57	59,54±2,03	p1=0,012 p2=0,000 p3=0,000
LV RWT, units	0,41±0,02	0,39±0,01	0,40±0,02	p1=0,347 p2=0,63 p3=0,687

note: p1 - significance of differences between 1st and 2nd groups; p2 - significance of differences between 1st and 3rd groups; p3 - significance of differences between 2nd and 3rd groups

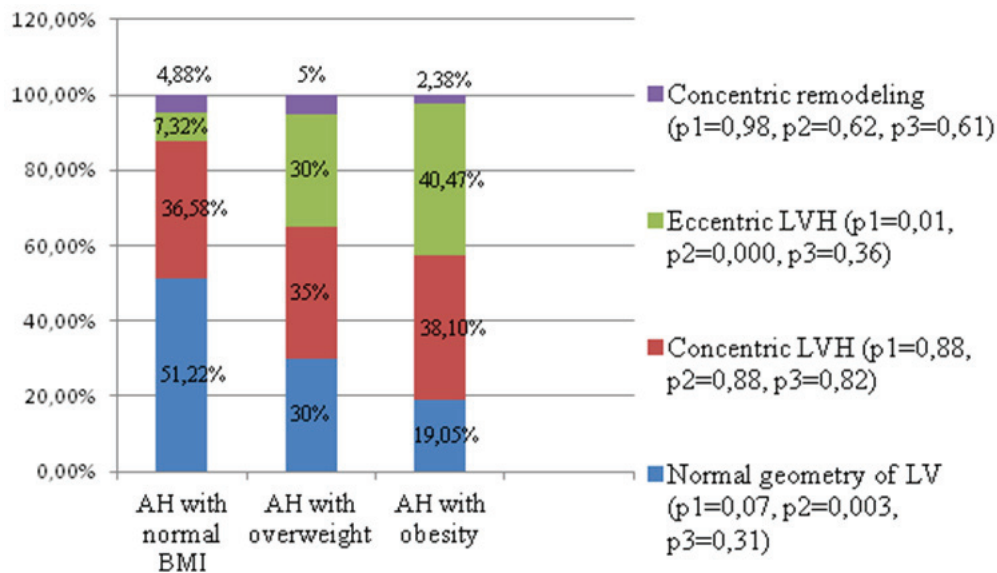


Fig. 2. Distribution of left ventricular geometry in young hypertensive patients with normal BMI, overweight and obesity, %. Note: p1 - significance of differences between 1st and 2nd groups; p2 - significance of differences between 1st and 3rd groups; p3 - significance of differences between 2nd and 3rd groups

On the basis of the obtained echocardiographic parameters, it was performed an analysis of the geometry type and features of LV remodeling in the examined young hypertensive patients (Fig. 2).

In the group of patients with normal body weight, normal LV geometry was predominant – it was in 21 patients, which was 51,22%, concentric LVH was found in 15 patients (36,58%), the most rare types – eccentric LVH and concentric remodeling

Table 4. Association of C-344T polymorphism genotypes of the aldosterone synthase gene with blood aldosterone concentration and echocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy in young patients with arterial hypertension, M±m

Parameters	All young patients with AH (n=123)		p
	«Normal» genotype CC n=35	«Pathological» genotypes (CT+TT) n=88	
Aldosterone, pg/ml	122,95±6,25	175,26±4,57	p=0,000
LVMM, g	185,2±9,40	222,49±6,76	p=0,001
LVMI, g/BSA m ²	96±4,33	108,86±2,76	p=0,014
LVMI, g/height m ^{2.7}	43,49±2,12	51,78±1,54	p=0,001
LV RWT, units	0,37±0,01	0,41±0,01	p=0,08

note: p - significance of the difference between groups with "normal" and "pathological" genotypes

– were observed in 3 (7,32%) and 2 patients (4,88%), respectively. In patients with AH and overweight, concentric LVH was non-significantly more frequent – in 14 patients (35%), eccentric LVH and normal LV geometry were equally often observed – in 30% of cases each type, the most rare type of LV geometry – concentric remodeling – was observed in 2 patients (5%). In the group of patients with AH and obesity the eccentric LVH predominated (17/40,47%). Concentric LVH was found in 16 patients (38,1%), normal LV geometry – in 8 patients (19,05%), CR – in 1 patient (2,38%). Comparing the obtained results between the groups, significant differences were obtained in regard to the incidence of eccentric LVH between patients with normal BMI and obesity (7,32% vs 40,47% respectively, p2=0,000), as well as compared with overweight patients (7,32% vs 30% respectively, p2=0,01). Therefore, the eccentric type of LVH in the presence of overweight and, especially, concomitant obesity in our study was observed significantly more often compared with patients with normal BMI, there were no significant differences between groups 2 and 3 (p3=0,36). The received result coincides with the results of other researches of cardioremodeling processes in obese patients, where eccentric LVEH was predominant [14, 33]. Also, significant differences between the groups were observed in regard to the normal LV geometry, which significantly prevailed in group 1 compared with group 3 (p2=0,003), compared with group 2 and between group 2 and 3 – the differences were non-significant (p1=0,07, p3=0,31). No significant differences were found between the groups in regard to concentric LVH (p1=0,88, p2=0,88, p3=0,82) and concentric remodeling (p1=0,98, p2=0,62, p3=0,61).

In the performed research it was studied the association of "normal" and "pathological" genotypes of C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene with plasma aldosterone concentration and echocardiographic parameters of myocardial remodeling in young hypertensive patients (Table 4).

Thus, the average value of aldosterone concentration was significantly higher (p=0,000) in patients with "pathological" genotypes (CT+TT) – (175,26±4,57) pg/ml against patients with "normal" CC genotype, where the average value of this parameter was (122,95±6,25) pg/ml. Analyzing the average values of echocardiographic indices, in carriers of genotypes (CT+TT) the LVMM was significantly higher than in carriers of the CC genotype – (222,49±6,76) g versus (185,2±9,40) g respectively (p=0,001). Also, significant differences were obtained in regard to the average value of LVMI, both in indexation to BSA and height^{2.7}. In carriers of genotypes (CT+TT) this parameter was (108,86±2,76) BSA m² and (51,78±1,54) height m^{2.7}, which significantly exceeded the average LVMI value in carriers of the CC genotype of the studied aldosterone synthase gene polymorphism, where this parameter was (96,00±4,33) BSA m² and (43,49±2,12) height m^{2.7} (p=0,014 and p=0,001 respectively).

Thus, the carriage of the -344T allele of the C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene is significantly associated with both increased aldosterone synthesis and higher values of LVMM and LVMI in patients with arterial hypertension, which coincides with the data of other studies [2,7].

Conclusions. In the examined young patients with arterial hypertension the "pathological" genotypes (CC+CT) of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism were significantly more frequent in patients as with normal body weight and with concomitant obesity or overweight.

The average blood aldosterone concentration in all groups of examined young hypertensive patients was within the normative values, however, in concomitant overweight and obesity this parameter was significantly higher, that confirms the presence of additional activation of aldosterone synthesis in such comorbid combination and requires further study of the exact mechanism of this type of hyperaldosteronism.

Concomitant overweight and, to a greater extent, concomitant obesity significantly influenced on the echocardiographic parameters characterizing left ventricular hypertrophic processes in young patients with arterial hypertension. In the structure of the geometry types of the left ventricle, as the weight parameters of young hypertensive patients increased, the proportion of eccentric left ventricular hypertrophy significantly increased and the proportion of normal LV geometry decreased.

"Pathological" genotypes (CT+TT) of the C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene are associated with a higher blood aldosterone concentration and more expressed left ventricular hypertrophic processes in young patients with arterial hypertension.

REFERENCES

1. Баженова ЕА, Беляева ОД, Березина АВ и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2013; 19 (5): 389–396.
2. Бровин ДЛ, Баженова ЕА, Попов РЭ, Беляева ОД, Березина АВ, Каронова ТЛ, Корельская НА, Иванова ТГ, Пчелина СН, Баранова ЕИ, Беркович ОА, Шляхто ЕВ. Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2015; 22 (2): 20-23.
3. Лозинська МС, Жабель ВМ. Значення поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2), як компонента ренин-ангіотензин-альдостеронової системи в патогенезі гіпертрофії міокарда при гіпертонічній хворобі: огляд літератури і власний досвід // Вісн. Вінниць. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2019; 23 (2): 321-329.
4. Милославский ДК. Альдостеронсинтаза, полиморфизм ее

- гена CYP11B2 при артериальной гипертензии и ассоциированных с нею кардиоваскулярных заболеваниях (обзор литературы) // Артериальная гипертензия. 2017; 4 (54): 18–28.
5. Тихонова СА. Анализ клинических, генетических и гендерных детерминант неэффективного лечения в пациентов с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2016; 3: 98-100.
6. Шальнова СА, Деев АД, Баланова ЮА, Капустина АВ, Имаева АЭ, Муромцева ГА, Киселева НВ, Бойцов СА. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 6(4): 4–10.
7. Abdel Ghafar MT. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Egyptian population // Clin Exp Hypertens. 2019; 41(8): 779-786.
8. Battistoni A, Canichella F, Pignatelli G. Hypertension in Young People: Epidemiology, Diagnostic Assessment and Therapeutic Approach // High Blood Pressure Cardiovascular Prevention. 2015; 22(4): 381-8.
9. Belline NM, Foucn L, Fumeron F et al. Association of the -344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in French population // Am. J. Hypert. 2010; 23 (6): 660–667.
10. Briet M, Barhoumi T, Mian MOR., Coelho SC, Ouerd S, Rautureau Y & Schiffrin EL. Aldosterone-Induced Vascular Remodeling and Endothelial Dysfunction Require Functional Angiotensin Type 1a Receptors. Hypertension. 2016; 67 (5): 897-905.
11. Catena C, Colussi G, Martinis F, Novello M & Sechi LA. Microalbuminuria and plasma aldosterone levels in nondiabetic treatment-naïve patients with hypertension // J. Hypertens. 2017; 35 (12): 2510-2516.
12. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance // Hypertension. 2010; 56: 91-8.
13. Cohen DL, Townsend RR. Approach to the young patient with new-onset hypertension // Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Jun 7; 13(6): 929-932.
14. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies // J Hypertens. 2014 Jan; 32(1): 16-25. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364fb58. PMID: 24309485.
15. Dashieva EB, Petrova MM, Kaskaeva DS. Arterial hypertension in young people: the basic factors of its development risks // Siberian Medical Review. 2020; (4): 12-19.
16. de Simone G, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Best LG, et al. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study // Am J Hypertens. 2005; 18: 191-6.
17. Delia Mercea, Raluca Ianos, Călin Pop, Andrada-Luciana Lazar, Adela Sitar-Tăut, Olga Orășan, and Angela Cozma. The Impact of Obesity on Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Function in Caucasian Children // Metabolic Syndrome and Related Disorders. May 2021; 218-224. <http://doi.org/10.1089/met.2020.0056>
18. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am J Cardiol. 1986 Feb 15; 57(6): 450-8.
19. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo M, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002 // Circulation 2007; 116(13): 1488-1496.
20. Funder, J. W. Primary aldosteronism and low-renin hypertension: a continuum? // Nephrol Dial Transplant. 2013; 28 (7): 1625-1627. doi: 10.1093/ndt/gft052.
21. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of Left Ventricular Hypertrophy and Geometric Remodeling in Essential Hypertension // J Am Coll Cardiol. 1992 Jun; 19(7): 1550-8.
22. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment // Curr Hypertens Rep. 2017; 19 (7): 56. doi: 10.1007/s11906-017-0754-x.
23. Jennings G. Obesity and left ventricular hypertrophy: does my heart look big on this? // Journal of Hypertension. November 2010; 28 (11): 2190-2193. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283401fad
24. Kim YR, Kim SH, Kang SH et al. Association of CYP11B2 polymorphisms with metabolic syndrome patients // Biomed. Rep. 2014; 2 (5): 749–754.
25. Lacchini R, Sabha M, Coeli FB. T allele of -344 C/T polymorphism in aldosterone synthase gene is not associated with resistant hypertension // Hypertens. Res. 2009; 32(2): 159-62.
26. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28: 1-39.e14.
27. Liu D, Zhang Y, Hu B, Zhang J, Zhao Q. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: An update meta-analysis based on 28,952 subjects // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2015; 16 (4): 898-909.
28. Lüscher TF. Epidemiology of cardiovascular disease: the new ESC Atlas and beyond // Eur Heart J. 2018 Feb 14; 39(7): 489-492. doi: 10.1093/eurheartj/ehy070.
29. Maharjan S, Mopidevi B, Kaw MK [et al.] Human aldosterone synthase gene polymorphism promotes miRNA binding and regulates gene expression // Physiol. Genomics. 2014; 46(24): 860-5.
30. Mangena P, Saban S, Rayner B. An approach to the young hypertensive patient // S Afr Med J. 2016 Jan; 106(1): 36-8.
31. Murdolo G, Angeli F, Reboldi G et al. Left Ventricular Hypertrophy and Obesity: Only a Matter of Fat? // High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015; 22: 29–41. <https://doi.org/10.1007/s40292-014-0068-x>
32. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death // Int. J. Cardiol. 2017; 237: 60-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.002.
33. Talib A, Roebroek YGM, Paulus GF et al. Left Ventricular Geometrical Changes in Severely Obese Adolescents: Prevalence, Determinants, and Clinical Implications // Pediatr Cardiol. 2021; 42: 331–339. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02487-9>
34. Tirosh A, Afek A, Rudich A, et al. Progression of normotensive adolescents to hypertensive adults: A study of 26 980 teenagers // Hypertension. 2010; 56(2): 203-209. [<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146415>]
35. Torrance B, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature // Vasc Health Risk Manag. 2007; 3(1): 139–49.
36. Wang L, Zhou J, Zhang B, Wang H, Li M, Niu Q. Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis // Journal of the Renin-AngiotensinAldosteroneSystem. 2015; 16 (4): 858-871.
37. Yan G, Wang Y. Association of CYP11B2 gene polymorphism with ischemic stroke in the north Chinese Han population // Neurol. India. 2012; 60(5): 504-9.
38. Ye WJ, Zheng L, Wang ZH, Chen HH. Meta analysis on the association of CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension in Chinese Han population // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2013; 41(9): 795-9.

SUMMARY

ALDOSTERONE SYNTHASE GENE C-344T POLYMORPHISM AS A RISK FACTOR
OF EARLY LEFT VENTRICULAR REMODELING IN YOUNG HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY

Yakimenko O., Chernyshova K., Bondar V., Klochko V., Kolomiets S., Tbilili V.

Odessa National Medical University, Department of Propedeutic of Internal Medicine and Therapy, Ukraine

The purposes of the research were to study the prevalence of C-344T polymorphism and the distribution of aldosterone synthase gene (CYP11B2) genotypes, to analyze the association of aldosterone concentration with aldosterone synthase gene genotypes, to study the features of left ventricular hypertrophy (LVH) by echocardiography and identify their association with different genotypes of the aldosterone synthase gene in young patients with arterial hypertension (AH), depending on the presence or absence of concomitant obesity (or overweight). 123 young patients with essential AH (18-44 years old) were examined, the average age was (32,83±0,58) years old, the male/female ratio was 72/51 respectively. All patients were divided into 3 groups: group 1 (n=41) with normal body weight; group 2 (n=40) with overweight; group 3 (n=42) –with obesity. It was revealed that the “pathological” genotypes (CC+CT) of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism were significantly more

frequent in patients as with normal body weight and with concomitant obesity or overweight. In concomitant overweight and obesity the average blood aldosterone concentration was significantly higher, that confirms the presence of additional activation of aldosterone synthesis in such comorbid combination and requires further study of the exact mechanism of this type of hyperaldosteronism. Concomitant overweight and obesity significantly influenced on the echocardiographic parameters characterizing LVH processes in young patients with AH with the significant increased proportion of eccentric LVH. “Pathological” genotypes (CT+TT) of the C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene are associated with a higher blood aldosterone concentration and more expressed LVH processes in young patients with AH.

Keywords: arterial hypertension, obesity, aldosterone, young age, aldosterone synthase gene, left ventricular hypertrophy, C-344T polymorphism.

РЕЗЮМЕ

ПОЛИМОРФИЗМ C-344T ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ КАК ФАКТОР РИСКА
ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

Якименко Е.А., Чернышова Е.С., Бондарь В.Н., Клочко В.В., Коломиец С.Н., Тбилели В.В.

Одесский национальный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии, Украина

Цель исследования - изучить распространенность полиморфизма C-344T и распределение генотипов гена альдостерон-синтазы (CYP11B2), проанализировать связь концентрации альдостерона с генотипами гена альдостерон-синтазы, определить особенности гипертрофии левого желудочка и их связь с различными генотипами гена альдостерон-синтазы у молодых пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего ожирения или избыточной массы тела.

Обследовано 123 молодых пациента с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 18–44 года, средний возраст 32,83±0,58 года, соотношение мужчин/женщин - 72/51. Пациенты разделены на 3 группы: I группа (n=41) - с нормальной массой тела; II группа (n=40) - с избыточной массой тела; III группа (n=42) - с ожирением. Выявлено, что «патологические» генотипы (CC+CT) полиморфизма гена альдостерон-

синтазы C-344T достоверно чаще встречаются у пациентов как с нормальной массой тела, так и с сопутствующим ожирением или избыточной массой тела. При сопутствующем избыточном весе и ожирении средняя концентрация альдостерона в крови была достоверно выше, что подтверждает наличие дополнительной активации синтеза альдостерона в такой коморбидной комбинации и требует дальнейшего изучения точного механизма этого типа гиперальдостеронизма. Сопутствующие избыточная масса тела и ожирение существенно влияют на эхокардиографические параметры, характеризующие процессы гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у молодых пациентов с АГ со значительным увеличением доли эксцентрической ГЛЖ. «Патологические» генотипы (CT+TT) полиморфизма C-344T гена альдостерон-синтазы ассоциированы с более высокой концентрацией альдостерона и более выраженными процессами ГЛЖ у молодых пациентов с АГ.

რეზიუმე

აღდოსტერონსინთაზის გენი C-344T-ის პოლიმორფიზმი, როგორც მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის რისკის ფაქტორი ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით და თანმხლები სიმსუქნით

ე.აკიმენკო, ე.ჩერნიშოვა, ვ.ბონდარი, ვ.კლოჩკო, ს.კოლომიეცი, ვ.თბილელი

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის და თერაპიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გენი C-344T-ის პოლიმორფიზმის გავრცელების და აღდოსტერონსინთაზის გენის (CYP11B2) გენოტიპების გავრცელების

შეფასება, აღდოსტერონის კონცენტრაციის კავშირის ანალიზი აღდოსტერონსინთაზის გენის გენოტიპებთან, მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის თავისებურე-

ბების და მათი კავშირის გამოვლენა ალდოსტერონ-სინთაზას სხვადასხვა გენოტიპთან ახალგაზრდა პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით თანმხლები სიმსუქნის ან სხეულის ჭარბი მასის არსებობის ან არარსებობის პირობებში.

გამოკვლეულია 18-44 წლის ასაკის (საშუალო ასაკი - $32,83 \pm 0,58$ წელი) 123 ახალგაზრდა პაციენტი ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიით, მამაკაცების და ქალების თანაფარდობა - 72/51. პაციენტები დაიყო სამ ჯგუფად: I ჯგუფი (n=41) – სხეულის ნორმალური მასით, II ჯგუფი (n=40) – სხეულის ჭარბი მასით, III ჯგუფი (n=42) – სიმსუქნით. გამოვლინდა, რომ ალდოსტერონსინთაზას გენი C-344T-ის პოლიმორფიზმის “პათოლოგიური” გენოტიპები (CC+CT) სარწმუნოდ უფრო ხშირია როგორც პაციენტებში სხეულის ნორმალური მასით, ასევე, პაციენტებში სიმსუქნით ან სხეულის ჭარბი მასით. სიმსუქნის ან თანმხლები

სხეულის ჭარბი მასის შემთხვევაში ალდოსტერონის კონცენტრაცია სისხლში სარწმუნოდ უფრო მაღალია, რაც ადასტურებს ალდოსტერონის სინთეზის დამატებით აქტივაციას ამგვარ კომორბიდულ კომბინაციაში და მოითხოვს ასეთი ტიპის ჰიპერალდოსტერონიზმის ზუსტი მექანიზმის შემდგომ გამოკვლევას. თანხლები სიმსუქნე ან სხეულის ჭარბი მასა არსებითად მოქმედებს მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიისათვის დამახასიათებელ ექოკარდიოგრაფიულ პარამეტრებზე ახალგაზრდა პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით და მარცხენა პარკუჭის ექსცენტრული ჰიპერტროფიის წილის მნიშვნელოვანი მომატებით. ალდოსტერონსინთაზას გენი C-344T-ის პოლიმორფიზმის “პათოლოგიური” გენოტიპები (CC+CT) ასოცირებულია ალდოსტერონის უფრო მაღალ კონცენტრაციასთან და მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის მეტად გამოხატულ პროცესებთან ახალგაზრდა პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით.

FEATURES OF THE CORONARY ARTERIES ANATOMICAL LESIONS IN NSTEMI PATIENTS DEPENDING ON THE ASSOCIATION WITH THE INITIAL CLINICAL CHARACTERISTICS

Maslovskiy V., Mezhiivska I.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Department of Internal Medicine №3, Ukraine

Patients who suffered from Non-ST-Segment Elevation myocardial infarction (NSTEMI) remain one of the most difficult categories of invasive treatment, which requires systematization of experience and the development of a specific algorithm for the management of such patients. Data on the nature of coronary heart disease in patients with NSTEMI show that 10-20% of patients have intact coronary vessels, in 30-35% of cases lesions of one, in 25-30% - 2 vessels and in 5-10% - lesions trunk of the left coronary artery of different nature [8]. On the other hand, a number of studies show less significant anatomical changes in the coronary artery in women compared to men in various forms of acute coronary syndrome in all age groups [8,16,17].

The aim of the study is to determine the nature of the anatomical lesion of the coronary arteries in NSTEMI depending on different clinical characteristics.

Material and methods. All studies conform to the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol, the form of informed consent of patients and other documents related to the study were approved at the meeting of the Academic Council of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (excerpt from the protocol No. 2 from 27.02.2020). Informed consent to participate in the study was discussed and signed by all study participants.

We examined 156 patients with NSTEMI aged 38 to 80 (mean 62.0 ± 0.71 , median – 62 and interquartile range – 55 and 70) years, who were urgently hospitalized in the Vinnytsya Regional Clinical Center of Cardiovascular Pathology.

The main criteria for inclusion of patients in the study were: NSTEMI, which emerged for the first time; age of patients up to 80 years and the patient's informed consent to participate in the study. The diagnosis of NSTEMI was established according to the recommendations of ESC, 2020. The criteria for exclusion

from the study were: 1) STEMI, transferred in the past and recurrent acute myocardial infarction; 2) age of patients 80 years and older; 3) the presence of sinoatrial or atrioventricular block II-III degree, implanted or the need for implantation of an artificial pacemaker; 4) chronic heart failure NYHA-III, IV before the incident of acute myocardial infarction; 5) diseases of the respiratory system, kidneys and liver, which were accompanied by signs of pulmonary, renal and hepatic failure; anemic conditions with a hemoglobin level below 110 g/L; 6) the presence of rheumatic and congenital heart defects, idiopathic and inflammatory myocardial lesions and 7) malignancies, severe neuropsychiatric disorders, alcohol abuse. All patients underwent GRACE risk stratification according to the current protocol [3,4,9].

Results and discussion. The nature of the anatomical lesion of the coronary arteries in patients with NSTEMI is shown in Table 1. It was observed that in 22 of 156 (14.1%) examined during coronary angiography (CAG) were not found hemodynamically significant stenosis (HSS) of the coronary arteries (CA). In 88 of 156 (56.4%) subjects, single vascular lesions were registered (in the case of only HSS CA), in 27 (17.3%) – 2 vascular lesions and in 19 (12.2%) – 3 vascular lesions of main CA.

Analysis of the features of the anatomical changes of the CA along the main arteries showed that intact vessels (absence of any plaques) in the right coronary artery (RCA) were found in 101 (64.7%), in the anterior interventricular branch or left anterior descending (LAD) – in 38 (24.4%) and in the left circumflex artery (LCx) - in 94 (60.3%) subjects. Accordingly, HSS in the pool of RCA are registered in 40 (25.6%), in the pool of LAD – in 110 (64.7%) and in the pool of LCx – in 49 (31.4%) patients. In turn, to assess the severity of damage of main arteries, we calculated the conditional score of the CA, where 0 points – the absence of any plaques in the CA (intact artery), 1 point – the

presence of atherosclerotic stenosis up to 50%, 2 points – from 50% to 90% of the lumen of the CA and 3 points – occlusion of the CA (atherosclerotic stenosis > 90%). In addition, the total conditional score of the CA was calculated as the sum of the scores of the RCA, LAD and LCx. According to the obtained data, it was observed that the average conditional score of RCA lesion was 0.74 ± 0.08 , LAD – 2.03 ± 0.10 and LCx – 0.89 ± 0.09 , respectively. In this case, the total conditional score of the CA was 3.66 ± 0.17 . It was noted that among the examined cohort of NSTEMI patients, the most severe lesion of the CA was determined in the basin of LAD, which was characterized by a significant increase in the incidence of cases of registered HSS (64.7% vs. 25.6% for PCA and 31.4% for LCx, $p < 0.0001$ and < 0.0001 , respectively) and a higher conditional score of CA lesion (2.03 vs. 0.74 for RCA and 0.89 points for LCx, $p < 0.0001$ and < 0.0001 , respectively). Analysis of the features of the anatomical lesion of the CA in NSTEMI in groups of different sexes

did not reveal statistically significant differences ($p > 0.05$). The latter demonstrated the absence of gender differences in the nature of the anatomical lesion of the CA in the general cohort of patients NSTEMI aged 38 to 80 years. Of great interest is the assessment of the relationship between the nature of the anatomical lesion of the CA and the different baseline clinical characteristics of NSTEMI patients. We studied the rank correlation (Spearman correlation) between the severity of the lesion and some initial clinical characteristics. Thus, as an indicator of the nature of the anatomical lesion of the CA was taken 3 instrumental parameters obtained in CAG: 1st – the number of HSS in the main CA (the indicator is defined in points, where 0 points – no HSS CA, 1 point – HSS in 1st, 2 points – in 2 and 3 points – in 3 main vessels, respectively), 2nd – the value of the total conditional score of the CA (discrete value from 0 to 9 points) and 3rd – no HSS (the indicator is defined in points, where 1 points – the absence of any HSS CA and 0 point – HSS take place).

Table 1. Peculiarities of anatomical coronary artery disease in NSTEMI patients as a whole by group and by sex

The nature of the anatomical lesion of the CA(n=156)	Men (n=114)	Women (n=42)	P
RCA			
There are no plaques n=101 (64,7%)	73 (64,0%)	28 (66,7%)	0,76
HSS n=40 (25,6%)	30 (26,3%)	10 (23,8%)	0,75
Conditional score of lesion, M±m 0,74±0,08	0,75±0,10	0,74±0,18	0,97
LAD			
There are no plaques n=38 (24,4%)	26 (22,8%)	12 (28,6%)	0,45
HSS n=110 (64,7%)	83 (72,8%)	27 (64,3%)	0,30
Conditional score of lesion, M±m 2,03±0,10	2,10±0,11	1,83±0,20	0,23
LCx			
There are no plaques n=94 (60,3%)	69 (60,5%)	25 (59,5%)	0,90
HSS n=49 (31,4%)	36 (31,6%)	13 (31,0%)	0,94
Conditional score of lesion, M±m 0,89±0,09	0,87±0,11	0,92±0,19	0,81
2-vesselsHSS n=27 (17,3%)	19 (16,7%)	8 (19,0%)	0,72
3- vesselsHSS n=19 (12,2%)	16 (14,0%)	3 (7,1%)	0,24
There are no HSS n=22 (14,1%)	16 (14,0%)	6 (14,3%)	0,96
Conditional total score of the CA lesion, M±m 3,66±0,17	3,72±0,21	3,50±0,33	0,57

notes: CA - coronary arteries, HSS – hemodynamically significant stenosis, RCA – right coronary artery, LAD – anterior interventricular branch and LCx– left circumflex artery. The reliability of the percentage difference is calculated by the criterion χ^2 and between the average values of indicators - by T-test for independent samples by groups

Table 2. Correlation (Spearman's correlation) between the severity of the lesion and the initial clinical characteristics in NSTEMI patients

Clinical characteristics	Spearman R	t (N-2)	p-value	≥ (≤) Mediana
Number of main CA with HSS in points				
The magnitude of the depression of the ST segment on the ECG, mm	0,163	2,325	0,021	≥ 3
Troponin I, ng/ml	0,301	4,419	<0,0001	≥ 6
Smoking, in points (there is - 1 point, no - 0 points)	0,240	3,070	0,002	-
Smoking experience, years	0,234	2,990	0,003	≥ 26
Total conditional score of the CA (from 0 to 9 points)				
Troponin I, ng/ml	0,227	2,879	0,004	≥ 6
No HSS in points				
Age, years	-0,176	-2,226	0,027	≤ 62
Troponin I, ng/ml	-0,222	-2,811	0,005	≤ 6
GRACE score	-0,189	-2,451	0,035	≤ 126
Diabetes mellitus, in points (there is - 1 point, no - 0 points)	0,166	2,096	0,037	-

The results of the analysis showed that a statistically significant positive correlation ($p < 0,05$) was found between the number of HSS CA and the magnitude of the depression of the ST segment on the ECG ($R = 0,163$; $p = 0,021$) and the level of troponin I in plasma ($R = 0,301$; $p < 0,0001$), which were determined in the original study. In addition, a positive relationship was found between the number of HSS and active smoking ($R = 0,240$; $p = 0,002$) and his total experience ($R = 0,234$; $p = 0,003$). It was observed that the total conditional score of the CA lesion showed a correlation only with the level of troponin in plasma ($R = 0,163$; $p = 0,021$), while the absence of any HSS in the CA (relatively intact CA) showed a negative relationship with the age of patients ($R = -0,176$; $p = 0,027$), the level of troponin I in plasma ($R = -0,222$; $p = 0,005$), the value of the points on the GRACE score ($R = -0,189$; $p = 0,035$), as well as a positive correlation connection with the presence of type II diabetes mellitus ($R = 0,166$; $p = 0,037$).

Table 2 also shows the medians for the identified baseline clinical parameters, which showed correlations with the nature of the anatomical lesion of the CA and which acted as critical values for this analysis (in the case of a positive correlation should take into account the value of \geq Mediana and in the case negative \leq Mediana).

Our data showed that in patients with NSTEMI 2- or 3-vascular CA lesions (2-3 GA CA) with CAG should be expected in the case of registration of significant depression of the ST segment on the ECG (≥ 3 mm) and relatively high levels of troponin I in plasma (≥ 6 ng/ml) at baseline, as well as in the presence of a risk factor such as smoking and a history of ≥ 26 years. In turn, relatively intact CA should be expected in younger patients (≤ 62 years), in patients with type II diabetes mellitus, as well as in the case of relatively low plasma troponin I levels (≤ 6 ng/ml) and low score according to the GRACE (≤ 126 points) at the initial examination of patients.

We did not find significant gender differences in the nature of the anatomical lesion of the CA in the general cohort of NSTEMI patients aged 38 to 80 years. However, in terms of in-hospital

mortality after PCI, it was lowest in women, especially those under 60 years [6,7,12,13]. At the same time, there was a higher mortality in women with STEMI, especially in the presence of high cardiovascular risk, old age, delayed PCI [5,11,10].

We have also additionally identified predictors of multivascularity of CA lesions, such as changes in ECG and troponin I levels, while traditional risk factors, such as male gender, hypertension, diabetes, dyslipidemia, family history of coronary heart disease, chronic renal failure, previous stroke, peripheral vascular disease, previous myocardial infarction, and smoking, appear in the literature [1,2,14,15].

Conclusions.

1. There were no significant gender differences in the nature of the anatomical lesion of the coronary arteries in the general cohort of NSTEMI patients aged 38 to 80 years.
2. In patients with NSTEMI 2- or 3-vascular lesions of the coronary arteries should be expected in the case of registration of significant depression of the ST segment on the ECG (≥ 3 mm) and relatively high levels of troponin I in plasma (≥ 6 ng/ml) at baseline, as well as in if there is such a risk factor as smoking and its history for more than 26 years.
3. Relatively intact coronary arteries should be expected in younger patients (≤ 62 years), in patients with type II diabetes mellitus, as well as in the case of relatively low plasma troponin I levels (≤ 6 ng/ml) and low score on the GRACE score stratification (≤ 126 points) at the initial examination of patients.

REFERENCES

1. Awan A, Ogunti R, Fatima U, Gonzalez H, Ganta N, Rizwan M, Mahajan A, Opoku-Asare I. Timing of Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome - Meta-Analysis and Systematic Review of Literature. // Cardiovasc Revasc Med. 2020 Nov;21(11):1398-1404. doi: 10.1016/j.carrev.2019.10.004.
2. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, Barakat AF, Mentias A, Mohamed AH, Ogunbayo GO, Megaly M, Saad M,

Omer MA, Paniagua D, Abbott JD, Jneid H. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. // JACC Cardiovasc Interv. 2019 Sep 23;12(18):1825-1836. doi: 10.1016/j.jcin.2019.04.039.

3. Basalay MV, Yellon DM, Davidson SM. Targeting myocardial ischaemic injury in the absence of reperfusion. // Basic Res Cardiol. 2020 Oct 14;115(6):63. doi: 10.1007/s00395-020-00825-9.

4. Brogan RA, Alabas O, Almudarra S, et al. Relative survival and excess mortality following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019 Feb;8(1):68-77. doi: 10.1177/2048872617710790.

5. Lee CY, Liu KT, Lu HT, Mohd Ali R, Fong AYY, Wan Ahmad WA. Sex and gender differences in presentation, treatment and outcomes in acute coronary syndrome, a 10 year study from a multi-ethnic Asian population: The Malaysian National Cardiovascular Disease Database-Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) registry. PLoS One. 2021 Feb 8;16(2):e0246474. doi: 10.1371/journal.pone.0246474.

6. Radovanovic D, Seifert B, Roffi M, Urban P, Rickli H, Pedrazzini G, Erne P. Gender differences in the decrease of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the last 20 years in Switzerland. Open Heart. 2017 Nov 14;4(2):e000689. doi: 10.1136/openhrt-2017-000689.

7. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, et. al. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. // JACC Cardiovasc Interv. 2019 Sep 23;12(18):1825-1836. doi: 10.1016/j.jcin.2019.04.039.

8. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. // Ann Transl Med. 2016 Jul;4(13):256.

9. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. // Eur Heart J. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: Eur Heart J. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: Eur Heart J. 2021 May 14;42(19):19-25.

10. Arnold JR, McCann GP. Cardiovascular magnetic resonance: applications and practical considerations for the general cardiologist. // Heart. 2020 Feb;106(3):174-181. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314856.

11. Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Sex-Specific Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. // J Clin Med. 2020 Jul 6;9(7):2124. doi: 10.3390/jcm9072124.

12. Michaud K, Basso C, d'Amati G, Giordano C, Kholová I, Preston SD, Rizzo S, Sabatasso S, Sheppard MN, Vink A, van der Wal AC; Association for European Cardiovascular Pathology (AECVP). Diagnosis of myocardial infarction at autopsy: AECVP reappraisal in the light of the current clinical classification. // Virchows Arch. 2020 Feb;476(2):179-194. doi: 10.1007/s00428-019-02662-1.

13. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Chahine A, Haykal T, Kanugula AK, Bachuwa G, Alkotob ML, Bhatt DL. Meta-analysis of optimal timing of coronary intervention in non-ST-elevation acute coronary syndrome. // Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Feb;95(2):185-193. doi: 10.1002/ccd.28280.

14. Marcelo José de Carvalho Cantarelli, Hélio José Castello Jr., Rosaly Gonçalves et al. Independent predictors of multivessel coronary artery disease: results from Angiocardi Registry. // Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva (English Edition)

Volume 23, Issue 4, October–December 2015, Pages 266-270. <https://doi.org/10.1016/j.rbciev.2017.02.013>.

15. Iantorno M, Shlofmitz E, Rogers T, Torguson R, Kolm P, Gajanana D, Khalid N, Chen Y, Weintraub WS, Waksman R. Should Non-ST-Elevation Myocardial Infarction be Treated like ST-Elevation Myocardial Infarction With Shorter Door-to-Balloon Time? // Am J Cardiol. 2020 Jan 15;125(2):165-168. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.012.

16. Nanna MG, Hajduk AM, Krumholz HM, Murphy TE, Dreyer RP, Alexander KP, Geda M, Tsang S, Welty FK, Safdar B, Lakshminarayan DK, Chaudhry SI, Dodson JA. Sex-Based Differences in Presentation, Treatment, and Complications Among Older Adults Hospitalized for Acute Myocardial Infarction: The SILVER-AMI Study. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019 Oct;12(10):e005691. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005691.

17. Pollack CV, Amin A, Wang T, Deitelzweig S, Cohen M, Slattery D, Fanikos J, DiLascia C, Tuder R, Kaatz S. Contemporary NSTEMI management: the role of the hospitalist. Hosp Pract (1995). 2020 Feb;48(1):1-11. doi: 10.1080/21548331.2020.1701329.

SUMMARY

FEATURES OF THE CORONARY ARTERIES ANATOMICAL LESIONS IN NSTEMI PATIENTS DEPENDING ON THE ASSOCIATION WITH THE INITIAL CLINICAL CHARACTERISTICS

Maslovskiy V., Mezhiievska I.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Department of Internal Medicine №3, Ukraine

The aim of the study is to determine the nature of the anatomical lesion of the coronary arteries in NSTEMI depending on different clinical characteristics.

We examined 156 patients with NSTEMI aged 38 to 80 years, who were urgently hospitalized in the Vinnytsya Regional Clinical Center of Cardiovascular Pathology.

The results of the study showed no gender differences in coronary artery disease. However, an association has been established with a number of clinical and instrumental parameters, including Troponin I levels, ECG changes such as ST depression, smoking status, age less than 62 years, concomitant type II diabetes, and a GRACE score of ≤ 126 .

Conclusions. 1. There were no significant gender differences in the nature of the anatomical lesion of the coronary arteries in the general cohort of NSTEMI patients aged 38 to 80 years.

2. In patients with NSTEMI 2- or 3-vascular lesions of the coronary arteries should be expected in the case of registration of significant depression of the ST segment on the ECG (≥ 3 mm) and relatively high levels of troponin I in plasma (≥ 6 ng/ml) at baseline, as well as in if there is such a risk factor as smoking and its history for more than 26 years.

3. Relatively intact coronary arteries should be expected in younger patients (≤ 62 years), in patients with type II diabetes mellitus, as well as in the case of relatively low plasma troponin I levels (≤ 6 ng/ml) and low score on the GRACE score stratification (≤ 126 points) at the initial examination of patients.

Keywords: NSTEMI, GRACE score, coronary arteries, troponin I.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АССОЦИИ С ИСХОДНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Масловский В.Ю., Межиевская И.А.

Национальный медицинский университет им. Н. Пирогова, кафедра внутренней медицины №3, Винница, Украина

Цель исследования - определить характер анатомического поражения коронарных артерий при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST в зависимости от различных клинических характеристик.

Обследовано 156 пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) в возрасте от 38 до 80 лет, экстренно госпитализированных в Винницкий областной клинический центр сердечно-сосудистой патологии.

Результаты исследования гендерных различий при ИБС не выявили. Установлена связь с рядом клинических и инструментальных параметров, включая уровень тропонина I, изменения ЭКГ, такие как депрессия сегмента ST, статус курения, возраст менее 62 лет, сопутствующий сахарный диабет типа 2 и показатель GRACE ≤ 126 .

Установлено, что достоверных гендерных различий в характере анатомического поражения коронарных артерий в общей когорте пациентов с ИМбпST в возрасте от 38 до 80 лет не выявлено.

У пациентов с ИМбпST следует ожидать 2- или 3-сосудистых поражений коронарных артерий в случае регистрации значительной депрессии сегмента ST на ЭКГ (≥ 3 мм) и относительно высокого уровня тропонина I в плазме (≥ 6 нг/мл) на исходном уровне, а также при наличии такого фактора риска, как курение и его продолжительность более 26 лет.

Относительно интактные коронарные артерии следует ожидать у более молодых пациентов (≤ 62 лет), у пациентов с сахарным диабетом типа 2, а также в случае относительно низкого уровня тропонина I в плазме (≤ 6 нг/мл) и низкого балла по шкале GRACE (≤ 126 баллов) при первичном осмотре пациентов.

რეზიუმე

კორონარული არტერიების დაზიანების ანატომიური თავისებურებები პაციენტებში მიოკარდიუმის ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე საწყის კლინიკურ მახასიათებლებთან ასოციაციაზე დამოკიდებულებით

ვ.მასლოვსკი, ი.მეჟიევსკაია

ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის №3 კათედრა, ვინიცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კორონარული არტერიების ანატომიური დაზიანების ხასიათის განსაზღვრა პაციენტებში მიოკარდიუმის ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე სხვადასხვა კლინიკური მახასიათებლების გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია 38-80 წლის ასაკის 156 პაციენტი მიოკარდიუმის ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე, სასწრაფოდ ჰოსპიტალიზებული ვინიცას გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის საოლქო კლინიკურ ცენტრში. კვლევის შედეგების მიხედვით, გენდერული განსხვავებანი გულის იშემიური დაავადების დროს არ გამოვლინდა. დადგენილია კავშირი რიგ კლინიკურ და ინსტრუმენტულ პარამეტრებთან: ტროპონინი I-ის დონე, ეკგ-ს ცვლილებები (ST სეგმენტის დეპრესია), თამბაქოს მოწევის სტატუსი, ასაკი – 62 წელზე ნაკლები, თანმხლები დიაბეტი ტიპი 2 და მანქანებელი GRACE ≤ 126 . დადგენილია, რომ პაციენტებში მიოკარდიუმის ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე მოსალოდნელია კორონარული არტერიების 2- ან 3-სისხლძარღვოვანი დაზიანება, საწყის ეტაპზე ეკგ-ზე ST სეგმენტის მნიშვნელოვანი დეპრესიის (≥ 3 მმ) და პლაზმაში ტროპონინი I-ის შედარებით მაღალი დონის (≥ 6 ნგ/მლ) შემთხვევაში, ასევე ისეთი რისკ-ფაქტორის არსებობისას, როგორცაა თამბაქოს მოწევა და ამ უკანასკნელის ხანგრძლივობა 26 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში. შედარებით ინტაქტური კორონარული არტერიების არსებობა მოსალოდნელია უფრო ახალგაზრდა პაციენტებში (≤ 62 წელი), პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, ასევე პაციენტების პირველადი გასინჯვის ეტაპზე პლაზმაში ტროპონინი I-ის შედარებით დაბალი დონის (≤ 6 ნგ/მლ) და GRACE სკალის დაბალი მანქანებლის (≤ 126) შემთხვევაში.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 COURSE IN PREGNANT WOMEN

Manasova G., Golubenko M., Didenkul N., Radchenko Ya., Gladchuk I.

Odessa National Medical University, Ukraine

According to literature data, pregnant women are not included in the group of high risk of maternal morbidity and mortality associated with acute respiratory viral infection caused by SARS-CoV-2 coronavirus. They are included in the list of clinically vulnerable people with moderate risk for the purpose of prevention. However, with less vulnerability of pregnant women with COVID-19 compared to influenza caused by H1N1 ("swine flu" - pandemic 2010-2012), pregnant women, in contrast to non-pregnant women, have a higher risk of severe COVID-19 and negative perinatal outcomes, including due to mutation and the emergence of new strains of coronavirus [14].

Pregnant women with COVID-19 often need treatment in an intensive care unit, artificial ventilation of the lungs and other medical and diagnostic measures; the presence of concomitant diseases (obesity, gestational diabetes, etc.) causes the same high degree of severe disease as in non-pregnant women with these conditions. The chance of SARS-CoV-2 vertical transmission and the morbidity of the newborn is low [4, 13, 22, 25]. About 30% of pregnant women with COVID-19 require hospitalization [7].

There is an evidence that women with a severe form of COVID-19 before reaching the 37th week or in the third trimester of pregnancy are more likely to experience premature birth and fetal distress; the probability of neonatal disease is low [6, 12]. According to the authors, the low expression of angiotensin converting enzyme-2 in the mother-placenta-fetus system may be a likely reason of vertical transmission low risk.

According to the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), from January 22, 2020 to February 8, 2021, the number of pregnant women with SARS-CoV-2-aARD constituted 65.515 cases; 11.071 (16.9%) persons were hospitalized in in-patient departments; 76 pregnant women died. Treatment in intensive care units was carried out in 340 pregnant women (0.51% of the total number of sick pregnant women), cases of invasive ventilation - 84 (0.12%), cases of EMO - 19 (0.02%). Pregnant women of Hispanic origin, as well as black women, are more susceptible to infection with SARS-CoV-2 [5].

Despite numerous studies on COVID-19 in pregnant women, there is still not enough data to form an evidence base and draw objective conclusions regarding the course and severity of the disease, determine specific perinatal complications of COVID-19 in pregnant, assess the risks and develop tactics for managing pregnancy and childbirth, as well as prevention of vertical transmission of infection or its transmission during breastfeeding.

The aim of the work: to generalize the clinical and epidemiological features of COVID-19 course and the outcome of labor in pregnant women in the Odessa region.

Materials and methods. We analyzed 218 histories of pregnancy and childbirth of women hospitalized in "Maternity Hospital No. 2" of the Odessa City Council with a diagnosis of "Acute respiratory viral infection caused by SARS-CoV-2" from 01.03.2020 to 31.01.2021. The maternity hospital mentioned renders the 2nd level of obstetric and gynecological care, and one of its departments became a hospital base for providing medical care to pregnant women from the city of Odessa and the Odessa region sick with COVID-19. The average annual number of births is 1800-2000. Population size of the Odessa Region

amounted to 2.396.442 people, of which the residents of Odessa - 1.017.699 people (01.01.2020).

Several terms and combinations were used during the study, including COVID-19, SARS-CoV-2, PCR diagnostics, pregnancy, maternal morbidity and mortality, acute respiratory distress syndrome (ARDS), neonatal condition, fetal distress, neonatal mortality.

The selection criteria were cases of hospitalization of pregnant women with acute respiratory viral infection - SARS-CoV-2-aARD, real-time polymerase chain reaction (PCR) data with confirmation of the diagnosis of "COVID-19". Cases with suspected COVID-19 that were not confirmed by a laboratory test were not included in the study. Data on clinical manifestations, maternal and perinatal outcomes were analyzed. In addition to standard general clinical studies (general blood and urine tests, etc.), the level of C-reactive protein in the blood (quantitative method), the level of D-dimers, biochemical blood tests (bilirubin and its fractions, creatinine, urea and etc.) were determined in all pregnant women. In accordance with the patient's clinical route all pregnant women with prolonged hyperthermia, with a moderate course of COVID-19 underwent computed tomography of the chest organs. All studies were carried out after obtaining the informed consent of the patients and signed documents.

Methods of descriptive statistics, relative extensive percentage, calculation of the odds ratio, etc. were used to analyze the data obtained.

Results and discussion. For the period under analysis (01.03.2020 - 31.01.2021, 10 months), the total number of births was 8521, in "Maternity Hospital No. 2" - 1320 (15.5%). The number of hospitalized pregnant women with acute respiratory infections caused by SARS-CoV-2 constituted 16.5% (n=218) of the total number of births in the "Maternity Hospital No. 2" or 2.6% of all those who gave birth in Odessa.

It should be noted that the incidence of COVID-19 in pregnant women from August 2020 to January 2021 increased in the same way as an increase in the incidence was noted in the city and in the world [24], (Fig. 1).

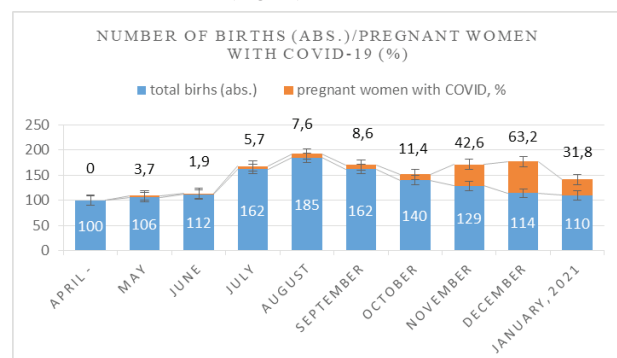


Fig. 1. The incidence of acute respiratory disease in pregnant women caused by the SARS-CoV-2 coronavirus infection in the Odessa region

Since August, the morbidity rate has increased and the proportion of pregnant women with COVID-19 has doubled in August and amounted to 7.6%, in September - 8.6%. In October 2020 it thrice and constituted 11.4%; in November-December 2020

it was 42.6% - 63.1% of all pregnant women who gave birth in this institution were admitted with this diagnosis. In January 2021, the number of infected persons decreased to 31.8% from the number of births.

The average age of women was 29.08 ± 6.5 years old, (Me \pm σ , min=16, max=49); the majority of pregnant women - 61.9% (n=135) aged 26 - 39 years old, 32.6% (n=71) aged 19-25 years old, 3 women were from 16 to 18 years old (1.38%) and 9 women were over 40 years old (4.1%), (Fig. 2).

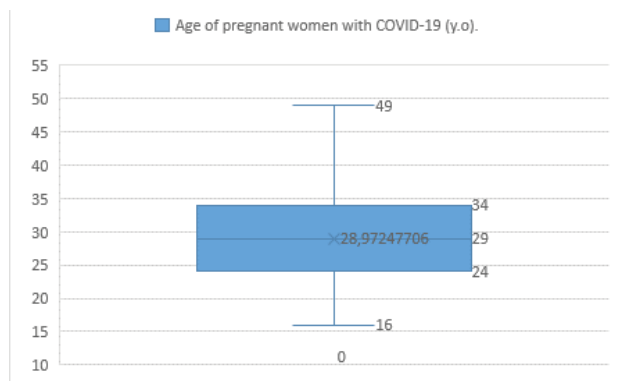


Fig. 2. Age (y.o.) of pregnant women with COVID-19 who were admitted to the hospital

The proportion of city dwellers (n=142) among pregnant women with SARS-CoV-2-associated acute respiratory infections (SARS-CoV-2 aARD) was almost twice higher than that among villagers (65.2% vs 34.8%), but still not less than one third of the patients (n=76) were residents of rural areas.

Most of the women fell ill in the 3rd trimester of pregnancy - 67.4% (n=147), in the 2nd trimester there were 25.7% of sick persons (n=56) and in the 1st trimester there were 6.9% (n=15).

When assessing the body mass index (BMI), it was found that 40.8% (n=89) of pregnant women had pre-obesity with a BMI of 24 kg/m², a normal weight had 41.2% (n=90; BMI=25-30 kg/m²), the diagnosis "obesity" had 12.8% (n=28; BMI=30-35 kg/m²), "severe obesity" had 5.05% (n=11; BMI=35-40 kg/m²) (OR=2.25; 95% CI 1.98-3.96; P < 0,05), (Fig. 3).

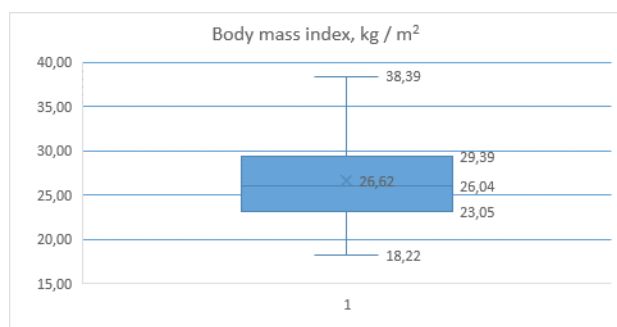


Fig. 3. Body mass index (kg/m²) of pregnant women with COVID-19 who were admitted to the hospital

At birth parity, 50% of patients were primiparous and 50% were multiparous. 36.7% (n=80) of women had various extragenital pathologies. Chronic kidney disease (pyelonephritis, urolithiasis) was the most frequent, it was met in 13.3% (n=29) of the pregnant women, chronic venous insufficiency had 3.2% (n=7), disease of cardio-vascular system and thyroid gland had by 4.1% (n=9), GIT pathology was diagnosed in 3.7% (n=8), 3 cases (1.4%) each accounted for diabetes mellitus, hepatitis C and pulmonary tuberculosis.

The course of pregnancy in the participants under study was accompanied by a number of complications. Anemia was diagnosed in 28.9% (n=63), the threat of miscarriage at various stages of pregnancy was in 11.9% (n=26), early gestosis were found in 5.05% (n=11), gestational pyelonephritis had 3.2% (n=7). 19 women (8.7%) indicated spotting at various stages of pregnancy, the cause of which was probably pathological low placentation (according to ultrasound scanning data). In 3 patients (1.4%) there was placental abruption, in 15 - fetal distress (6.9%). In addition, 63 (28.9%) women indicated an acute respiratory viral infection that had been transferred during this pregnancy, but was not associated with SARS-CoV-2.

With recovery, 201 women (92.2%) were discharged, 17 patients (7.8%) due to the need of treatment in an intensive care unit were transferred to a multidisciplinary hospital of the 3rd level of medical care.

Of the 218 women with SARS-CoV-2 aORZ who were admitted to the maternity hospital, 111 (50.9%) ended their pregnancy in this institution. 96 women (86.5% of 111) gave birth on time, 11 women (9.9%) gave birth before term, 3 women (2.7%) had a spontaneous late abortion at 13 - 17 weeks, another 1 (0.9%) had small cesarean section due to total placental abruption. 62 women (55.8%) gave birth through the vaginal birth canal, 33 women (29.7%) gave birth by caesarean section (OR= 1.61 95% CI 0.85-3.06; P > 0,05 - in comparison with the frequency of caesarean section in Ukraine in 2019); during labor 7 women (6.3%) underwent vacuum extraction of the fetus, in 14 (12.6%) labor was accompanied by induction of labor with oxytocin (OR=2.67 95% CI 0.81-8.81; P > 0,05).

The average body weight of newborns was 3100 ± 577 g (min=810 g, max=4400 g); their average height was 50.4 ± 2.91 cm. The average Apgar score was 6 - 8 points, min - 2 - 4 points. 9 (8.1%) of 107 newborns needed surfactant administration, 1 newborn with extremely low body weight needed mechanical ventilation and was subsequently transferred to the second stage of nursing. In one case, there was antenatal fetal death (0.9% of all women with COVID-19 who completed pregnancy).

The state of the overwhelming majority of women (50.6% or 110 people) at the admission to the in-patient department was satisfactory, in 46.3% (n=101) it was of moderate severity and in 3.2% (n=7) it was regarded as "heavy" (Fig. 4)

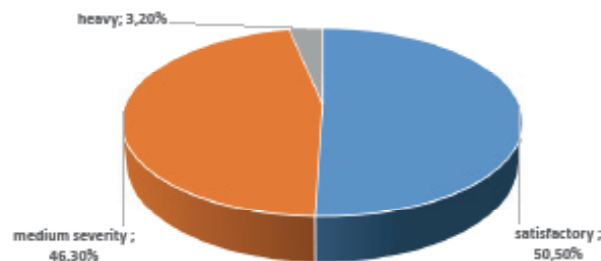


Fig. 4. Condition of COVID-19 pregnant women upon admission to the in-patient department

According to pulseoximetry data, the average index of peripheral blood oxygen saturation (SpO₂) was 97.4%, the min index - 91% was determined in 7 women (3.2%). In general, according to the saturation level in 22 women (10.09%), the disease was characterized by a moderate course with mild respiratory failure (RF) (with a SpO₂=90-94%), the rest 86.7% (n=189) had no RF (Fig. 5).

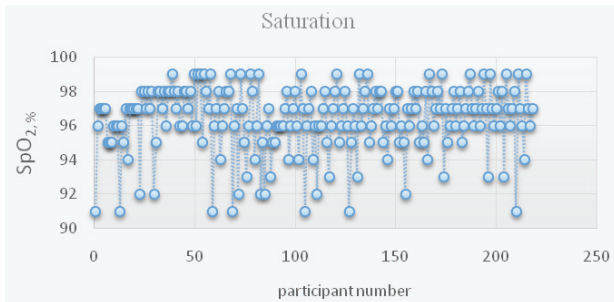


Fig. 5. Indicator of blood oxygen saturation (saturation,%) in pregnant women with COVID-19 upon admission to the hospital

When analyzing the body temperature reaction, we established that 63 women (28.8%) of 218 pregnant admitted with SARS-CoV-2 aARD, had temperature values in the range of 36.4 - 37.0 °C, in 62 women (28.4%) it was 37.1 - 38.0 °C, 91 women (41.7%) had severe hyperthermia from 38.1 to 38.9 °C, in 2 patients (0.9%) the temperature rose to 39.4 °C.

In accordance with the patient's clinical route all pregnant women with prolonged hyperthermia, with a moderate course of COVID-19 underwent computed tomography of the chest organs, which resulted in the following data (Fig. 6.)

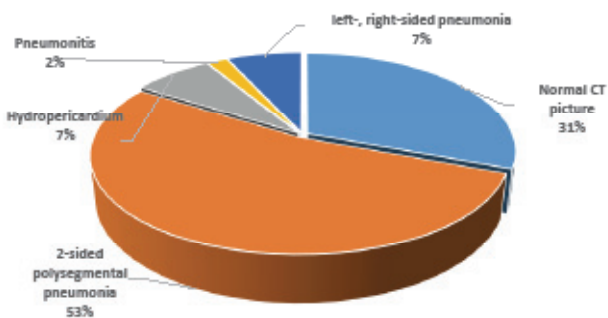


Fig. 6. Results of computed tomography of the chest organs of pregnant women with COVID-19 upon admission to the hospital

1/3 of pregnant women (n=67; 30.7%) had no chest pathology; more than half of the women (n=116; 53.2%) had a typical for SARS-CoV-2 associated bilateral polysegmental pneumonia with varying degrees of lung tissue damage (pattern of "frosted glass"). In addition, 15 women (6.9%) were diagnosed with left or right-sided pneumonia, 16 (7.3%) had a pattern of hydropericardium, and 4 patients (1.9%) had a pattern of pneumonitis. Every tenth patient had mild respiratory failure, the rest of 89.9% of women had no signs of respiratory distress syndrome (RDS).

According to laboratory diagnostics, an increase in the level of C-reactive protein in the blood by 2-4 times was revealed in 125 women (57.3%): the average value was 6.7±4.8 mg/L with a minimum content of 6.0 mg/L, and maximum of 24.5 mg/L. This was determined in every fifth patient (43 women or 19.7%).

Indicators of the procoagulation and anticoagulation potential of blood samples taken for test upon women's admission to the hospital before the start of therapy showed, in general, the absence of critical changes in the hemostasis system (fibrinogen - 5.6±0.9 g/l; INR - 1.04±0.06, PTI - 89.9±12.4%). Nevertheless, it should be noted a significant increase in the level of D-dimers in the blood of 158 (72.4%) pregnant women with COVID-19: 1096±587 ng/ml (max - 5030 ng/ml, min - 335 ng/ml).

When study the level of hepatic enzymes (bilirubin and its fractions, ALT and AST), it was found that in 206 (94.4%) women the total bilirubin content was in the limits of norm (12.7±11.4 μmol/l), an increase was found only in 12 pregnant women (5.5%) with a maximum content of 35.9 μmol/l. The average concentrations of ALT (28.06±15.08 U/L) and AST (35.4±14.9 U/L) in most women (n=163; 74.8%) did not exceed normal values, the rest 25.2% (n =55) had an increased by 2-3 times (max - 193 U/l) level of these enzymes. There were no pathological changes in creatinine levels indicating impaired renal function or possible myositis (73.9±6.1 μmol/L).

The data obtained on the analysis of COVID-19 incidents in pregnant women in the Odessa region allow us to identify the following clinical and epidemiological features. In April 2020, no pregnant women with COVID-19 were hospitalized. From May to July 2020, the number of cases did not exceed 3.7% among all those who gave birth in this institution. Since August the morbidity rate has increased and the number of pregnant women with COVID-19 in December 2020 amounted to 63.1% of all births. In January 2021, the number of cases decreased by half. In general, the situation with the incidence of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 in the Odessa region reflects the global trend in the prevalence of COVID-19.

There is a 2-fold prevalence of pregnant urban dwellers compared to the rural ones (65.2% vs 34.8%).

According to the literature, COVID-19 pandemic is, on the one hand, an additional argument in favor of de-urbanization and limitation of large and largest urban agglomerations growth and the development of rural areas, on the other hand, the risk of a more severe course of SARS-CoV-2 aARD in the countryside is higher. According to the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the incidence of COVID-19 per 100.000 persons in rural areas exceeds the number of cases in urban and suburban areas, and this figure continues to increase [8]. On average, more elderly and retired people live in these areas than in cities and suburbs, they are at a significantly higher risk of contracting the virus, and they have less access to highly qualified medical care.

The health departments of the Odessa Regional State Administration and the Odessa City Council organize medical care for pregnant women who fell ill with SARS-CoV-2 aARD, namely, hospitalization of all without exception to one of the city maternity hospitals was aimed at the timely prevention of severe forms of the disease and ensured the availability of specialized medical care.

The greater number of COVID-19 cases in the 3rd trimester of pregnancy (6.9%- 1st; 25.7%-2nd; 67.4%-3rd trimester) can apparently be explained by physiological changes in the body of pregnant women, namely a significant increase in the load on the respiratory organs due to body weight increase, change of the chest shape, high standing of the diaphragm against the background of increased metabolic processes and increased demand for oxygen. Restriction of the respiratory excursion of the diaphragm and a decrease in the amplitude of oscillations of the chest are accompanied by a decrease in the vital capacity of the lungs [3]. In addition, by the end of pregnancy, there is a decrease of the abdominal wall in the muscle tone, relaxation of the ligamentous apparatus of the ribs. When studying the function of external respiration (FER) in pregnant women, a progressive decrease in the reserve expiratory volume and, to a lesser extent, a decrease in the residual lung volume was found. As a result of the changes described, functional residual lung capacity by the end of pregnancy decreases by approximately 20% [2].

All these changes are most characteristic for the 3rd trimester of pregnancy, which causes a high frequency of lesions of the pulmonary-respiratory system in acute respiratory infections.

Obesity is a well-known risk factor for severe COVID-19 disease: according to some reports, overweight can triple the risk of hospitalization due to COVID-19 infection [16, 17]. Possible reasons that increase the risk of severe COVID-19 course in obese people include the general increase in subcutaneous adipose tissue, the volume of ectopic fat in the visceral, perivascular, epicardial and other areas. Systemic endothelial dysfunction and activation of pro-inflammatory, prothrombotic and vasoconstrictive potential of the endothelium, in particular, the peptide hormone ACE inhibitors, insulin resistance, hypertension, decrease in immunity and other concomitant obesity components exacerbate the risk of COVID-19 severe complications [19].

Another negative side of overweight is the behavioral characteristics of the population in connection with quarantine measures, which are associated with limited physical activity, frequent snacks, overeating, lack of motivation and other factors characteristic of “lockdown” [15]. Our data indicate the presence of overweight in 2/3 or 58.8% of pregnant women, which is a definite confirmation of the pathogenetic significance of obesity in the severity of COVID-19.

As to the frequency of extragenital diseases (36.7%), the group under study did not differ in any way from the general population, however, these women, in addition to SARS-CoV-2 aARD, against the background of the “objectively existing discrepancy between the interests of the mother and the fetus” during pregnancy, had higher risk of obstetric and perinatal complications [1].

The “favorable” outcome of the disease is evidenced by the number of patients discharged with recovery - 92.2%, which is consistent with the literature data [4, 7, 13, 14]. The remaining 7.8% of pregnant women who were transferred to the intensive care unit of a multidisciplinary medical establishment (level 3) were also discharged with recovery, there were no maternal deaths.

As for the outcome of pregnancy, we obtained data about an increase in the frequency of preterm births and pregnancy losses in the early and late stages of women with COVID-19. There were only 86.5% full-term pregnancies. We are talking about a possible increase in the premature births in this cohort of pregnant women in comparison with the city average index, which is 3.6% - 4.2%; the risk of pregnancy loss in the group of pregnant women who have had COVID-19 is 4 times higher than in those who did not get sick (OR=4.23 95%CI 1.35 - 13.25; P<0.05). As for the frequency of intrauterine growth retardation syndrome and cesarean sections, we have not received convincing data in favor of these indicators increase.

It is known that the level of C-reactive protein (CRP), which is one of the early markers of the inflammatory process, usually does not increase significantly during viral respiratory infection. According to the literature, severely ill patients with COVID-19 showed a significant increase in CRP values. Presumptive reasons for stimulating CRP production are overproduction and activation of proinflammatory cytokines, which can cause damage to the vascular endothelium, lung tissue, and other components of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [23, 26]. There is evidence that CRP levels are directly correlated with the severity, prevalence of inflammatory infiltration and prognosis in pneumonia, as well as the progression of COVID-19 [27]. The CRP level indicators in COVID-19 pregnant women under examination are consistent with the literature data and indicate the presence of moderate SIRS.

There is a sufficient literature database, according to which COVID-19 develops a hypercoagulable state associated with endothelial dysfunction and corresponding changes in laboratory parameters, of which the level of D-dimer can be used as a marker of a negative prognosis of the disease [21]. It is assumed that SARS-CoV-2 virus has the ability to invade directly into endothelial cells, which is accompanied by endothelial damage, vasculitis and endothelial exocytosis and/or endotheliitis, which play a major role in the pathogenesis of ARDS and multiple organ failure [10,11,20].

According to our data, the level of D-dimer was increased in 75.8% of pregnant women with COVID-19. Considering that physiological pregnancy is a “procoagulant” state with a significant scatter of D-dimer values, it is likely that high concentrations of this fibrin degradation product in the presence of SARS-CoV-2 associated ARD during gestation should be used, along with clinical and other laboratory data, as only an auxiliary non-specific marker of the severity of the disease.

According to most works, biochemical studies of liver and kidney function in patients with COVID-19 do not carry any specific information, but, nevertheless, may reflect the presence of multiple organ dysfunction or indicate decompensation in patients with chronic diseases. The changes revealed in the biochemical analysis of blood can affect the tactics of choosing drug therapy and have a certain prognostic value. In critically ill patients, the level of blood aminotransferases is elevated, although clinically significant liver damage is rare [18, 28]. According to our data, a transient increase in the level of liver enzymes (ALT and AST) without clinical manifestations was detected in a quarter of pregnant women, bilirubin was increased only in 5.5% of the patients. Probably, there are no sufficient grounds to talk about liver damage of toxic or other genesis. There were no pathological changes in creatinine levels indicative of impaired renal function or severe myositis.

Conclusions: In the Odessa region, during the pandemic, there is an increase in the incidence of COVID-19 among pregnant women, as well as in the population as a whole. The highest morbidity rate is observed in the age group 26-39 y.o. Fat metabolism disorder is a significant risk factor for COVID-19 morbidity, (OR=2.25 95% CI 1.98-3.96; P < 0.05). Pregnant women with COVID-9 significantly more often have early and late spontaneous pregnancy losses (OR=4.23 95% CI 1.35 - 13.25; P < 0.05) and this is accompanied by an increase of the cost of nursing of low birth weight newborns (mechanical ventilation, surfactant, etc.).

The results obtained reflect the situation in a specific administrative region during the pandemic period (1 linear maternity hospital), but the number of patients (218) is insufficient to form the evidence base. To obtain reliable data on the impact of COVID-19 on pregnant women and intrauterine patients, including under conditions of constant mutation of the etiological factor, it is necessary to conduct further multicenter studies and enter the data obtained into specially designed registries with subsequent analysis of the results.

REFERENCES

1. Medved VI. Extragenital pathology of pregnant women: maternal and perinatal problems. // *ZhinochiyLikar*. 2010; 4: 5-10. <https://z-l.com.ua/upload/journals/30/4-2010site1.pdf>.
2. Mozheiko LF, Tsareva NV, Tsareva SN. Features of the course of pregnancy and indicators of respiratory function in

- women with abdominal obesity. // *UO BDMU*. 2015; 3: 91-95. <https://www.bsmu.by/medicaljournal/c5bfcea1641c11164bed6836e61484b>.
3. Frolov AA, Botasheva TL, Kaushanskaya LV, Avrutskaya VV, Denisenko IA, Astvatsaturyan EI, Alexandrova EM. Functional features of the external respiration system in pregnant women in the prenatal period and in childbirth, depending on the stereoisomerism of the female body // *Modern problems of science and education*. 2015; 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20705>.
4. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, Spong CY. Pregnancy outcomes among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. // *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2029256. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29256. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>.
5. Covid.cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>.
6. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. // *Eur J Med Res*. 2020;25(1):39. doi: 10.1186/s40001-020-00439-w.
7. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-June 7, 2020. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(25):769-775. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1.
8. Idsociety.org [Internet]. COVID-19 Policy Brief: Disparities Among Rural Communities in the United States Version: December 22, 2020. Available from: https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/covid19-health-disparities-in-rural-communities_leadership-review_final_ab_clean.pdf.
9. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. UK obstetric surveillance system SARS-CoV-2 infection in pregnancy collaborative group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. // *BMJ*. 2020;369:1-7. doi: 10.1136/bmj.m2107.
10. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. // *Eur Heart J* 2020; 41:30-38. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
11. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. // *Circulation*. 2020;142(17):1609-1611. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354.
12. Maleki DP, Kolahdooz F, Sadoughi F, Moazzami B, Chaichian S, Asemi Z. COVID-19 and pregnancy: a review of current knowledge. // *Infez Med*. 2020;28(1):46-51. PMID: 32532938.
13. Matar R, Alrahmani L, Monzer N, Debiante LG, Berbari E, Fares J et al. Clinical presentation and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. // *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 1;72(3):521-533. doi: 10.1093/cid/ciaa828.
14. Rcoq.org.uk [Internet]. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy – guidance for healthcare professionals: Version 13 (cited 19 Feb 2021). Available from: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>.
15. Robinson E, Boyland E, Chisholm A, Harrold J, Maloney NG, Marty L et al. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults. // *Appetite*. 2021;156:104853. doi: 10.1016/j.appet.2020.104853.
16. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lipi G. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. // *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1445–1453. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.006.
17. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. // *Circulation*. 2020;142(1):4–6.
18. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. // *Lancet Infect Dis*. 2020;20:425-434. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
19. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization // *An of Intern Med*. 2020;173(10):773-781 <https://doi.org/10.7326/M20-3742>.
20. Thomas P, Alexander PE, Ahmed U, Elderhorst E, El-Khechen H, Mammen MJ et al. Vertical transmission risk of SARS-CoV-2 infection in the third trimester: a systematic scoping review. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1:1-8. doi: 10.1080/14767058.2020.1786055.
21. Uptodate.com [Internet]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability; c2021 (cited Feb 10, 2021). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability>.
22. Vasileva D, Badawi A. C-reactive protein as a biomarker of severe H1N1 influenza. // *Inflamm Res*. 2019;68(1):39-46. doi: 10.1007/s00011-018-1188-x.
23. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020 Jul 14;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
24. Worldometers.info [Internet]. COVID-19. Coronavirus Pandemic. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
25. Wu W, Shi D, Fang D, Guo F, Guo J, Huang F et al. A new perspective on C-reactive protein in H7N9 infections. // *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;44:31-36. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.01.009.
26. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S. et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. // *JAMA*. 2020;323(15):1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
27. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823-829. doi: 10.1111/aogs.13867.

SUMMARY

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 COURSE IN PREGNANT WOMEN

Manasova G., Golubenko M., Didenkul N., Radchenko Ya., Gladchuk I.

Odessa National Medical University, Ukraine

Numerous studies have been devoted to the problem of the incidence of COVID-19 in pregnant women, but there is no suf-

ficient evidence base to formulate specific recommendations for the management of pregnancy, prevention of perinatal complications and possible vertical transmission of the disease.

The objective - to summarize clinical and epidemiological features of COVID-19 course and outcomes of labor in pregnant women in the Odessa region (Ukraine).

218 case histories of pregnancy and childbirth of women hospitalized to the specialized hospital base "Maternity hospital No. 2" of the Odessa City Council (Ukraine) with diagnosis of COVID-19, have been analyzed. The diagnosis was verified by the PCR. The study was conducted from 01.03.2020 to 31.01.2021.

The incidence of COVID-19 in pregnant women from April 2020 to January 2021 increased from 3.7% to 63.1% of the total number of births. Among the patients the city dwellers predominated (65.2%), women were more likely to get sick in the 3rd trimester (67.4%). 58.8% of women were overweight. 53.2% of the patients under observation were diagnosed with 2-sided polysegmental pneumonia; hyperthermia was noted in 71.2% of pregnant. The incidence of ARDS was noted in 10.1% of cases. An increase in the level of D-dimers was revealed in 72.4% of cases, and in 57.3% - in the level of CRP. All pregnant women recovered, 7.8% needed therapy in the intensive care unit. 86.5% of women gave birth on time, 9.9% of women had premature labour; 3.6% had an abortive outcome. The caesarean section rate constituted 29.7% (OR= 1.61 95% 0.85 3.06; P>0,05).

The prevalence of COVID-19 among pregnant women in the Odessa region is characterized by a common situation for a pandemic. Violation of fat metabolism in pregnant women is a significant risk factor for the incidence of COVID-19 (OR 2.25 95% CI 1.98-3.96; P<0.05). COVID-19 is a risk factor for increased pre-term births and early pregnancy losses (OR=4.23 95% CI 1.35 - 13.25; P < 0.05). Further multicenter studies are needed to obtain reliable data on the impact of COVID-19 on pregnant women and intrauterine patients.

Keywords: COVID-19, pregnancy, childbirth.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

Манасова Г.С., Голубенко М.Ю., Диденкул Н.В., Радченко Я.А., Гладчук И.З.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Проблеме COVID-19 у беременных посвящены многочисленные исследования, однако достаточной доказательной базы для формирования конкретных рекомендаций по ведению беременности, профилактике перинатальных осложнений и возможной вертикальной трансмиссии заболевания по сей день не разработано.

Цель исследования - обобщение клинико-эпидемиологических особенностей течения COVID-19 и исхода родов у беременных Одесского региона.

Проведен анализ 218 историй беременности и родов женщин, госпитализированных в Коммунальное неприбыльное предприятие «Родильный дом №2» Одесского городского совета с диагнозом COVID-19, верифицированным ПЦР-методом, за период с 01.03.2020 по 31.01.2021 гг.

Частота заболеваемости COVID-19 у беременных в пери-

од с апреля 2020 г. по январь 2021 г. увеличилась с 3,7% до 63,1% от общего количества родивших. Большинство больных проживали в городе (142; 65,2%), чаще болели женщины в 3 триместре беременности (147; 67,4%). У 128 (58,8%) женщин отмечалась избыточная масса тела. У 116 (53,2%) диагностирована 2-сторонняя полисегментарная пневмония, у 155 (71,2%) - гипертермия. Частота острого респираторного дистресс-синдрома составила 22 (10,1%). У 158 (72,4%) выявлено повышение уровня Д-димеров, у 125 (57,3%) - уровня С-реактивного белка. Выздоровели все беременные, 17 (7,8%) нуждались в терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Доносили беременность 188 (86,5%), родили до срока 22 (9,9%) женщины; у 8 (3,6%) отмечался abortивный исход. Частота кесарева сечения составила 65 (29,7%), OR=1.61 95% 0.85 3.06; P>0,05.

Распространенность заболевания COVID-19 среди беременных Одесского региона характеризуется общей для пандемии картиной. Нарушение жирового обмена у беременных является достоверным фактором риска заболеваемости COVID-19 (ОШ= 2,25 95% ДИ 1,98-3,96; P<0.05). COVID-19 является фактором риска увеличения частоты родов до срока и потерь беременности на ранних сроках (OR=4,23 95% CI 1.35 - 13.25; P<0,05). Для получения достоверных данных о влиянии COVID-19 на беременных и внутриутробных пациентов необходимо проведение дальнейших многоцентровых исследований.

რეზიუმე

COVID-19-ის მიმდინარეობის კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური თავისებურებები ორსულებში

გ.მანასოვა, მ.გოლუბენკო, ნ.დიდენკული, ი.რადჩენკო, ი.გლადჩუკი

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

COVID-19-ის მომდინარეობას ორსულებში ეძღვნება საკმაოდ ბევრი კვლევა, მიუხედავად ამისა, საკმარისი მტკიცებულებითი ბაზა ორსულობის მართვის, პერინატალურ გართულებათა და დაავადების ვერტიკალური ტრანსმისიის პრევენციისათვის სადღეისოდ შემუშავებული არ არის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ორსულებში COVID-19-ის მიმდინარეობის და მშობიარობის გამოსავლის კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური თავისებურებების განზოგადება ოდესის რეგიონში.

ჩატარებულია ოდესის "№2 სამშობიარო სასტუმრო" ჰოსპიტალიზებული 218 ქალის ორსულობის და მშობიარობის ისტორია. COVID-19-ის დიაგნოზი ვერიფიცირებული იყო პჯრ-მეთოდით 01.03.2020-დან 31.01.2021-მდე პერიოდში.

COVID-19-ით ავადობის სიხშირე ორსულებში 2020 წლის აპრილიდან 2021 წლის იანვრამდე პერიოდში გაიზარდა 3,7%-დან 63,1%-მდე. დაავადებულთა შორის მეტია ქალაქის მოსახლეობა რაოდენობა (142, 65,2%), ქალები მეტად ავადდებოდნენ მესამე ტრიმესტრში (147, 67,4%). 128 (58,8%) ქალს აღენიშნებოდა სხეულის ჭარბი მასა. 116 (53,2%) პაციენტში დიაგნოსტირდა პოლისეგმენტური პნევმონია, 155-ში (71,2%) - პიპერტურმია. მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის სიხშირემ შეადგინა 22 (10,1%). 158-ში (72,4%) გამოვ-

ლინდა D-დიმერის დონის მომატება, ხოლო 125-ში (57,3%) - C-რეაქტიული ცილის მანვენების. გამო-
ჯანმრთელდა ყველა ორსული; 17 (7,8%) ესაჭიროე-
ბოდა მკურნალობა რენიმაციული და ინტენსიური
თერაპიის განყოფილების პირობებში. ორსულობა
ბოლომდე მიიყვანა 188 (86,%) ვადაზე ადრე იმშო-
ბიარა 22 (9,9%) ქალმა; 8 (3,6%) ქალს განუვითარდა
აბორტული გამოსავალი. საკეისრო კვეთის სისშირემ
შეადგინა 65 (29,7%), OR=1.61 95% 0.85 3.06; P>0,05.

COVID-19-ის გავრცელებას ორსულებში ოდესის

რეგიონში აქვს პანდემიისათვის დამახასიათებელი
სურათი. ცხიმოვანი ცვლის დარღვევა ორსულებში
COVID-19-ით ავადობის სარწმუნო რისკ-ფაქტორია.
COVID-19 წარმოადგენს რისკის ფაქტორს ვადამდე-
ლი მშობიარობისა და ადრეულ ვადაზე ორსულობის
შეწყვეტისათვის (OR=4,23 95% CI 1.35 - 13.25; P<0,05).
ორსულებსა და პრენატალურ პაციენტებზე COVID-
19-ის გავლენის შესახებ სარწმუნო მონაცემების
მიღებისათვის აუცილებელია მულტიცენტრული
კვლევების გაგრძელება ამ მიმართულებით.

MODERN CLASSIFICATION OF POSTERIOR CIRCULATION STROKE: CLINICAL DECISION MAKING AND DIAGNOSIS (REVIEW)

¹Prokopiv M., ²Fartushna O.

¹O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; ²Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Posterior circulation strokes (PCS) account for approximately 20-25% of ischemic strokes [1-4]. These strokes are less represented in the scientific literature, are more difficult to diagnose, have a more severe clinical course and have higher mortality compared to anterior circulation strokes [5-12]. Terminological definitions and classification of PCS have been discussed and changed over the years. That is why we consider it necessary to focus the attention of physicians on the modern classification of PCS.

We aimed to provide a narrative review of the modern classification of posterior circulation stroke.

Material and methods. This article is the part of the research topic named "To determine the features of the course and consequences of stroke in patients of different age groups, taking into account genetic and infectious factors and comorbid pathology" for 2018-2021 with the state registration number - 0118U003695.

A comprehensive electronic literature search on Scopus, Web of Science, MEDLINE, ScieLo, PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC databases, and databases of government scientific libraries of Ukraine, European Union, United Kingdom, and the USA for the period 1991–2021. It was performed to identify scientific publications that discussed the modern classification of PCS. The applicable articles are cited and referenced. No limit is placed on publication time or the language of the article. All relevant articles were identified and screened by two authors (MP and OF), and disagreements were resolved by consensus. The results are summarized narratively.

Results and discussion. PCS is classically defined as an infarction within the vertebrobasilar arterial system (VBS). The posterior circulation is supplied by the bilateral vertebral (VA) and basilar arteries (BA). VBS serves as a critical arterial supply to the cervical spinal cord brainstem, cerebellum, thalamus, and occipital lobes [13]. VAs arise from the right and left subclavian arteries and travel cranially through the transverse foramina of the cervical vertebrae [14].

First studied in the XIX century, PCS remains poorly understood compared to anterior stroke. Terminological definitions and classification of PCS have been discussed and changed over the years [15]. Neuroimaging techniques have revolutionized

an understanding of clinical aspects, causes, mechanisms, treatment programs, and consequences of PCS [16].

Anatomic Classification

According to the modern classification, PCS are divided into three intracranial anatomical areas [17, 18] (Fig. 1):

- *proximal* territory, covering the medulla oblongata and the posterior lower part of the cerebellum, which are supplied with blood by intracranial VA, the largest branch of the VA - posterior inferior cerebellar artery (PICA), and numerous branches of the paramedian arteries that branch from them;

- *middle* territory of the posterior circulation that includes the pons Varolii, the anterior-lower part of the cerebellum, which is supplied with blood by BA, one of the lateral branches of the BA - anterior inferior cerebellar artery (AICA), deep perforated, and paramedian arteries;

- *distal* territory of the posterior circulation covers the mid-brain, upper part of the cerebellum, thalamus, occipital lobe, and the area of the posterior temporal lobes of the cerebral hemispheres that are vascularized by the rostral part of the BA, its branches - superior cerebellar artery (SCA), AICA, deep perforated arteries, and posterior villous artery.

This classification takes into account the presence of vascular syndromes of the posterior circulation and brainstem in the case of damage only to the deep arteries, not superficial. In addition, this classification accounts for the previously mentioned features of the distribution of intra-stem branches of arteries, as well as arteries of the posterior circulation of the cerebellum and thalamic vascular areas.

According to the modern classification, strokes in the mentioned above *proximal*, *middle*, and *distal* areas are divided into *medial*, *lateral*, *dorsal*, *combinations of medial and lateral strokes*, and *classic thalamic stroke (anterior, paramedian, lower lateral, and posterior)* [13,19-24]. Clinical and neuroimaging allows accurately verifying the topography of the brainstem, cerebellar, thalamic stroke, and the corresponding arterial area involved in the pathological process in the case of PCS. Infarcts of certain parts of the brainstem, cerebellum, or thalamus are identified as isolated.

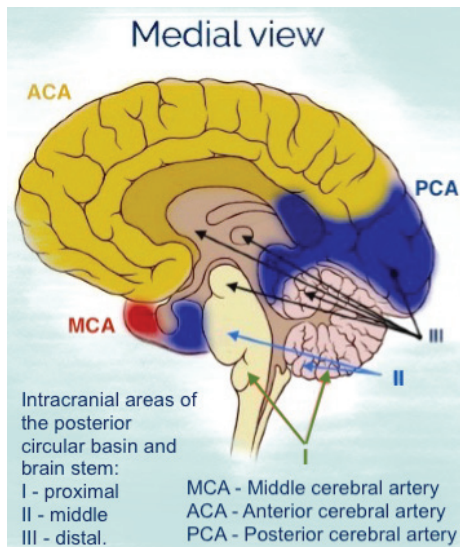


Fig. 1. Intracranial areas of the posterior circular basin and brain stem:

I - proximal area (medulla oblongata, posterior inferior part of the cerebellum); II - middle territory (pons Varolii, the anterior or lower part of the cerebellum); III - distal territory (midbrain, upper part of the cerebellum, thalamus, occipital lobe, and a part of the posterior temporal lobe of the brain)

Quite often, several anatomical structures of the posterior circular basin are affected. They are classified as multiple infarctions/strokes. These are also isolated infarctions that occur in at least two arteries iso- or bilaterally and are always small in size.

Combined or associated infarctions are ischemic lesions of various structures of the brainstem or brainstem and other areas of the blood supply by the VBS (thalamus, cerebellum, occipital, and temporal lobes of the brain); lesions of the cerebellum and other areas (medulla oblongata, pons Varolii, midbrain, thalamus, occipital lobes of the brain); thalamus and other areas (midbrain, occipital lobes) [25-28].

Etiologic Classification

According to etiological factors, according to the criteria of TOAST, all posterior circular infarctions are divided into lacunar and non-lacunar [13,29-33]:

- *lacunar infarctions* are formed due to damage to small paramedian arteries, as well as deep perforated arteries, caused by microangiopathies due to hypertension, often are associated with diabetes, in the absence of sources of cardioembolism and stenosis of the vertebral arteries (VA);

- *non-lacunar infarctions caused by cardioembolism* are formed due to the lesions of short and/or long enveloping branches of VA and BA in the presence of sources of cardioembolism and the absence of stenosis of the large VA;

- *non-lacunar infarcts caused by macroangiopathy* are formed due to occlusive lesions of large-diameter arteries (VA and BA) in the extra- or intracranial areas.

Given the data of the above classification, clinical and neuroimaging analysis can improve the diagnosis and description of specific symptoms, vascular syndromes, clinical forms of PCS of different localization, and reveals the essence of the PCS, in particular the presence of neurological symptoms and the mechanism of their occurrence. Stroke education programs should be provided to all PCS patients as a part of medical care to prevent recurrent cerebrovascular events, improve the length and quality of life [34-43].

Functional Outcome

Correct formulation of the clinical diagnosis in PCS patients is also critical for predicting the functional outcomes of stroke. The short-term and long-term functional outcomes after an infarction in different intracranial vascular territories of the posterior circulation basin had certain features of the evolution of functional and neurological recovery [13,44,45]. The defeat of even small arteries of the posterior circulation causes much more frequent disability of the patient after 3 months of observation compared with occlusion of small arteries of the internal carotid artery [46]. Particularly high risk of disability was observed in patients with occlusive processes of large in diameter (vertebral and basilar) arteries, which required much more active treatment and careful care of patients. Recent studies highlighted that cerebellar infarctions had a significantly better functional outcome compared to infarctions of the medulla oblongata in the short and long-term perspective when midbrain infarctions — on the 90th day of the prospective observation [47].

Samples of diagnoses in patients with PCS

Taking into account the modern classification of PCS, we would like to share samples of correct formulation of the clinical diagnosis in patients with PCS:

- Intracerebral hemorrhage into the right hemisphere and cerebellar vermis, lightni zourse of the disease complicated by blood breakthrough into the ventricular system, subarachnoid space, and dislocation of the brain stem.

- Lateral infarction of the medulla oblongata with the development of alternating Wallenberg syndrome, atherothrombotic subtype.

- Lacunar lateral infarction of the pons Varolii with the development of incomplete hemisensory syndrome (cheiro-pedoral) in a patient with hypertension and diabetes.

- Infarction of the lower lateral area of the thalamus with the development of Degerin-Russi syndrome, cardioembolic subtype.

- Infarction of the posterolateral area of the thalamus with the development of full hemisensory syndrome, atherothrombotic subtype.

- Paramedian infarction of the right thalamus, combined with infarction of the posterior temporal lobe of the brain, cardioembolic subtype.

- Myocardial infarction of the middle part of the pons Varolii on the right, combined with infarction of the left hemisphere of the cerebellum, atherothrombotic subtype.

Conclusions. Classification of PCS is extremely important in the compilation of statistics on causes of morbidity and mortality. It is crucial to know what kinds of PCS are prevalent in an area and how these prevalence rates vary with time.

We provided a comprehensive narrative review of the modern anatomical and etiological classification of PCS. Summarizing the results of this literature overview, we would like to address an essential question about the formation of a clinical diagnosis in patients with PCS and offer the following provisions:

1. In the case of PCS with medullar, pons, mesencephalon, cerebellum, or thalamic infarction, vascular area (proximal, middle, distal), a clinical variant of infarction, and anatomical-topographic analysis should be considered in the formation of the diagnosis. Also, it should be noted if the infarction is isolated or combined with other infarctions.

2. In the case of ischemic infarction in different parts of the brain stem or cerebellum, the wording of the diagnosis “ischemic stroke in the vessels of the vertebrobasilar arterial system” should not be used, as it only partially reveals the nature of

stroke, including the presence of clinical neurological symptoms and their mechanism. Therefore, such a definition cannot be considered methodologically correct.

3. The diagnosis of different parts of the brainstem is not recommended to replace with the diagnosis of “thrombosis” or “embolism” of a particular artery, because the intracranial vascular areas of adjacent areas of the brainstem overlap, forming a vascular association.

REFERENCES

1. World Stroke Organization. Global Stroke Fact Sheet. 26.02.2019. Access mode: https://www.world-stroke.org/images/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet_final.pdf
2. Prokopiv MM, Slabkiy GO, Fartushna OY. Prospective analysis of the epidemiology of cerebrovascular disease and stroke among the adult population of Kyiv City, Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie. Tom LXXIV, ISSUE 10, Part 2, 2021, P 2599-2604.* DOI: <http://doi.org/10.36740/WLek202110213>
3. Віничук С.М. Епідеміологія транзиторних ішемічних атак у структурі гострих порушень мозкового кровообігу в Україні та інших країнах / С.М. Віничук, О.Є. Фартушна // Міжнародний Неврологічний Журнал. — 2017. — №5(91). — С. 105-111. DOI: <http://doi.org/10.22141/2224-0713.5.91.2017.110863>
4. Фартушна О.Є. Транзиторні ішемічні атаки / О.Є. Фартушна, С.М. Віничук. — К.: ВД «Авіцена», 2014. — 216 с. ISBN 978-966-2144-70-3. Режим доступу: https://www.researchgate.net/profile/Olena-Fartushna/publication/329829256_Transitorni_isemicni_ataki/links/5c1c91e0299bf12be38f1a94/Tranzitorni-isemicni-ataki.pdf
5. Прокопів М.М. Якість життя мешканців мегаполісу, що перенесли церебральний інсульт // Україна. Здоров'я нації. — 2020. — №1(58). — С. — 43-46. DOI: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.1.2020.196420>
6. Prokopiv MM, Fartushna OY. Clinical syndromes of the thalamic stroke in the classical vascular territories: a prospective hospital-based cohort study. *Wiadomości Lekarskie.* 2020;73(3):489-493. DOI: <http://doi.org/10.36740/WLek202003115>
7. Vynychuk SM, Prokopiv MM, Trepel LM, et al. Clinical syndromes of thalamic strokes in posterolateral vascular territory: a prospective hospital-based cohort study. *International Neurological Journal.* 2020; 4(16):7-12. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.4.2020.207344>
8. Vynychuk SM, Fartushna OYe. Case analysis of crossed pontine-cerebellar diaschisis in acute stroke patients. *International Neurological Journal.* 2018;8(102):20-24. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.8.102.2018.153537>
9. Vynychuk SM, Fartushna OYe. Case analysis of crossed cerebellar hemispheric diaschisis in acute stroke patients. *International Neurological Journal.* 2018;7(101):12-16. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.7.101.2018.149660>
10. Vynychuk SM, Fartushna OYe. Crossed cerebellar diaschisis in acute stroke patients: case analysis and report. *International Neurological Journal.* 2018;6(100):15-20. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.6.100.2018.146450>
11. Vynychuk SM, Fartushna OYe. Cerebrospinal and commissural diaschisis in acute stroke patients: case analysis. *International Neurological Journal.* 2018;5(99):20-25. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.99.2018.142959>
12. Vynychuk SM, Fartushna OYe. Diaschisis: a brief historical review. *International Neurological Journal.* 2018;4(98):6-10.
13. Прокопів М.М. Вертебробазиллярні інсульти / М.М. Прокопів, С.М. Віничук. — К.: ВД «Авіцена», 2021. — 240 с. ISBN 978-617-7597-31-4.
14. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke-a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol Sci.* 2019;40(10):1995-2006. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03977-2>.
15. Prokopiv MM, Fartushna OY. Classification of posterior circulation stroke: a narrative review of terminology and history. *International Neurological Journal.* — 2021. — №5(17). — С.5-10. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238517>
16. Caplan LR. Posterior Circulation Ischemia: Then, Now, and Tomorrow. *The Thomas Willis Lecture. Stroke.* 2000;31:2011–2023. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.8.2011>
17. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, et al. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology.* 1998 Jun;50(6):1699-708. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.50.6.1699>
18. Duvernoy HM. Human brainstem vessels. Berlin, Germany: Springer Ver-lag.1978:11–15.
19. Caplan LR, DeWitt D, Pessin M, et al. Lateral thalamic infarcts. *Arch.Neurol.* 1998;39:211–217.
20. Nandhagopal R, Krishnamoorthy SG, Srinivas D. Medial medullary infarction. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:215. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fjnnp.2005.071522>
21. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke.* 2003;34:2264–2278.
22. Sinha KK. Brain Stem Infarction: Clinical Clues to Localise them. *Indian Academy of Clinical Medicine.* 2000;1(3):213–221.
23. Vynychuk SM, Prokopiv MM, Trepel LM, et al. Clinical syndromes of a thalamic stroke in the lower lateral vascular territory: a prospective hospital-based cohort study. *International Neurological Journal.* 2020;3(16):1-6. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.3.2020.203443>
24. Moon IS, Kim JS, Choi KD, et al. Isolated nodular infarction. *Stroke.* 2009 Feb;40(2):487-91. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527762>
25. Teasell R, Foley N, Doherty T, Finestone H. Clinical characteristics of patients with brainstem strokes admitted to a rehabilitation unit. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83(7):1013-6. DOI: <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.33102>
26. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, et al. Arterial territories of human brain: brain-stem and cerebellum. *Neurology.* 1996;47(5):1125-35. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.47.5.1125>
27. Vynychuk SM, Prokopiv MM, Trepel LM, et al. Clinical syndromes of thalamic stroke in the central vascular territory: a prospective hospital-based cohort study. *International Neurological Journal.* 2020;5(16):5-10. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.5.2020.209245>
28. Vynychuk SM, Prokopiv MM, Trepel LM, et al. Clinical vascular syndromes of thalamic strokes in anterior and paramedian vascular territories: a prospective hospital-based cohort study. *International Neurological Journal.* 2020; 2(16):7-12. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.2.2020.200957>
29. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
30. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology.* 1982;32(8):871-6. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.32.8.871>
31. Віничук С.М. Патогенез транзиторних ішемічних атак: проблема підтипів / С.М. Віничук, О.Є. Фартушна // Міжнародний Неврологічний Журнал. — 2017. — №6(92). — С. 11-16. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224->

0713.6.92.2017.111581

32. Fartushna OYe, Vynychuk SM. Brain injury in patients with acute TIA: clinical features in different TIA subtypes. *International Neurological Journal*. 2017;3(89):13-18. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.3.89.2017.104238>

33. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467. DOI: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>

34. Прокопів М. М. Оцінка лікарями-неврологами стаціонарної медичної допомоги при церебральних інсультах (за результатами соціологічного дослідження) / Україна. Здоров'я нації. — 2020. — №3(60). — С. — 21-29. DOI: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.3.2020.208611>

35. Прокопів М. М. Характеристика оптимізованої системи надання медичної допомоги хворим на цереброваскулярні хвороби на рівні мегаполісу – м. Києва / Україна. Здоров'я нації. — 2020. — №3-1(61). — С. — 18-22. DOI: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.3.2.2020.213703>

36. Прокопів М. М. Методичні підходи до створення сучасної системи надання медичної допомоги хворим на цереброваскулярні захворювання в мегаполісі / М.М. Прокопів, Г.О. Слабкий // Україна. Здоров'я нації. — 2020. — №3(56). — С. — 16-19. DOI: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.3.2019.191626>

37. Вінничук С.М. Диференційоване лікування транзиторних ішемічних атак — ефективний спосіб профілактики повторних гострих церебральних подій / С.М. Вінничук, О.Є. Фартушна // Міжнародний Неврологічний Журнал. — 2014. — №6(68). — С. 87-92. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.6.68.2014.80766>

38. Вінничук С.М. Рання реабілітація після гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу / С.М. Вінничук, О.Є. Фартушна // Міжнародний Неврологічний Журнал. — 2016. — №8(86). — С. 34-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.8.86.2016.90909>

39. Фартушна О. Є. Виявлення та усунення васкулярних чинників ризику — важливий напрямок первинної профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту / О. Є. Фартушна, С. М. Вінничук // Український медичний часопис. — 2015. — №1(105). — С. 23-27.

40. Фартушна О. Є. Модифікація поведінкових чинників ризику як складова первинної профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту / О. Є. Фартушна, С. М. Вінничук // Український медичний часопис. - 2014. - № 6. - С. 42-44.

41. Вінничук С.М. Освітні програми профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту / С. М. Вінничук, О.Є. Фартушна // Український медичний часопис. - 2014. - № 5. - С. 49-51. Режим доступу:

42. Fartushna O. Air pollution and inflammatory biomarkers in patients with tia: Se-verity and stroke risk for patients with different tia pathological subtypes. *Atherosclerosis*. 2015;1(241):e41. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.147>

43. Прокопів М. М. Оцінка функціональних наслідків вертебрально-базиллярних інфарктів залежно від ураженої інтракраніальної судинної території задньої циркуляції / М. М. Прокопів // Український вісник психоневрології. - 2019. - Т. 27, вип. 3. - С. 26-33.

44. Вінничук С. М. Внутримозгове кровоизлияние: факторы, определяющие тяжесть и исход заболевания / С. М. Вінничук, О.А. Пустовая, М.М. Прокопів [и др.] // Український

медичний часопис. — 2007. — № 5/61 (IX–X 2007). — С. 25–33. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/120/vnutrimozgovoe-krovoizliyanie-factory-opredelyayushhie-tyazhest-sostoyaniya-i-isxod-zabolevaniya>

45. Vynychuk SM, Prokopiv MM, Trepel LM, et al. Thalamic stroke outcomes: a pro-spective hospital-based cohort study. *International Neurological Journal*. 2019;8(110):23-27. DOI: <http://doi.org/10.22141/2224-0713.8.110.2019.187888>

46. Прокопів М. М. Вертебрально-базиллярні інфаркти: принципи класифікації, клініко-нейровізуалізаційний аналіз і термінологічні визначення діагнозу. Серце і судини. — 2019. — No 2. — С. 7—17. DOI: <http://doi.org/10.30978/HV2019-2-7>

SUMMARY

MODERN CLASSIFICATION OF POSTERIOR CIRCULATION STROKE: CLINICAL DECISION MAKING AND DIAGNOSIS (REVIEW)

¹Prokopiv M., ²Fartushna O.

¹O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; ²Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Posterior circulation strokes correspond to around 20–25% of all strokes. These strokes are challenging to diagnose because of the complexity of especially the structures, differences in presenting symptoms, clinical evaluation, diagnostic testing, and management strategy. Little is published about the modern classification of posterior circulation stroke.

We aimed to provide a narrative review of the modern classification of posterior circulation stroke.

A comprehensive electronic literature search was performed on Scopus, Web of Science, MEDLINE, ScieLo, PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC databases, and databases of government scientific libraries of Ukraine, European Union, United Kingdom, and the USA for the period 1991–2021. It was done to identify scientific publications that discussed the modern classification of posterior circulation stroke.

A narrative review of the modern classification of posterior circulation stroke is presented and discussed. We provided a comprehensive narrative review of the classification of posterior circulation stroke.

Keywords: posterior stroke, classification, posterior circulation stroke, vertebrobasilar, review.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНЫХ ИНСУЛЬТОВ: ПРИНЯТИЕ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ И ПОСТАНОВКА ДИАГНОЗА (ОБЗОР)

¹Прокопів М.М., ²Фартушна Е.Е.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; ²Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

Инсульты вертебрально-базиллярного бассейна составляют около 20-25% от всех инсультов, являются более слож-

ными в диагностике, имеют худший прогноз и неблагоприятное течение.

Цель исследования - обзор научной медицинской литературы о современной классификации инсульта вертебрально-базиллярного бассейна.

Проведен комплексный электронный поиск ретроспективной и текущей литературы в базах данных Scopus, Web of Science, MEDLINE, ScieLo, PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC, a

также в базах данных государственных научных библиотек Украины, Европейского Союза, Великобритании, США и других стран за период 1991–2021 гг. для выявления научных публикаций, в которых обсуждается современная классификация инсульта вертебрально-базиллярного бассейна.

Проанализирована научная медицинская литература о современной классификации инсульта вертебрально-базиллярного бассейна. Представлен аналитический обзор современной классификации инсульта вертебрально-базиллярного бассейна.

რეზიუმე

ვერტებრალურ-ბაზილარული ინსულტების თანამედროვე კლასიფიკაცია:
კლინიკური გადაწყვეტილების მიღება და დიაგნოზის დასმა (მიმოხილვა)

¹მ. პროკოპივი, ²ე. ფარტუშნაია

¹ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი;
²უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

ვერტებრალურ-ბაზილარული აუზის ინსულტები შეადგენენ არსებული ინსულტების დაახლოებით 20-25%. დაავადების დიაგნოსტიკა გაცილებით რთულია, გააჩნია ცუდი პროგნოზი და მიმდინარეობა. ვერტებრალურ-ბაზილარული აუზის ინსულტების თანამედროვე კლასიფიკაციის შესახებ გამოქვეყნებული სამეცნიერო ნაშრომების ოდენობა საკმაოდ მწირია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვერტებრალურ-ბაზილარული აუზის ინსულტების თანამედროვე კლასიფიკაციის შესახებ სამეცნიერო სამედიცინო ლიტერატურის მოძიება და ანალიტიკური მიმოხილვა.

განხორციელდა 1991-2021 წლების მდგომარეობით

სამეცნიერო პუბლიკაციათა მომცველი ელექტრონული ლიტერატურის მოძიება მონაცემთა ბაზაში Scopus, Web of Science, MEDLINE, ScieLo, PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC, აგრეთვე უკრაინის, ევროკავშირის, დიდი ბრიტანეთის, აშშ და სხვა ქვეყნების სახელმწიფო სამეცნიერო ბიბლიოთეკებში, რომლებშიც განიხილება ვერტებრალურ-ბაზილარული აუზის ინსულტების თანამედროვე კლასიფიკაცია.

ჩატარებული ანალიზის შედეგად წარმოდგენილია ვერტებრალურ-ბაზილარული აუზის ინსულტების თანამედროვე კლასიფიკაციის დეტალური ანალიტიკური მიმოხილვა.

CIRCADIAN RHYTHM DISORDERS AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN DIFFERENT MOTOR SUBTYPES OF PARKINSON'S DISEASE

Tarianyk K., Shkodina A., Lytvynenko N.

Poltava State Medical University, Ukraine

Parkinson's disease (PD) is neurodegenerative disease, usually characterized by tritium of motor symptoms: bradykinesia, rigidity and rest tremor. The symptoms of PD are accompanied by degenerative changes concerning the brain, spinal cord and peripheral nerves. In Parkinson's disease there is a depletion of dopaminergic neurons in the compact part of the substantia nigra (SN) and significant changes in the red nucleus, hippocampus and cortical structures [11].

There are different algorithms of determination of engine subtype of PD, depending on the prevailing symptoms of motor disorders. Thus, recently there is an increase in the frequency of development of akinetic-rigidity (AR) and mixed (ART) (akinetic-rigidity-tremor) subtypes [2]. At the same time, a systematic

review of neuroimaging changes in different motor subtypes of CP indicates the «benign» course of tremor-dominant (TD) form compared with other. In patients with non-tremor-dominant (AR & ART) subtypes of PD, there is a deficiency of striato-thalamocortical and other thalamocortical pathways, which leads to a connection with cognitive and sensorimotor disorders, and in the tremor-dominant subtype there is a greater dysfunction of the cerebellar-thalamo-cortical pathway. TD, unlike other motor subtypes, has no changes in the cortico-basal pathways [3].

Recent studies show that phenotype of the disease depends not only on the prevalence of certain motor signs, but also on the non-motor symptoms. Determination of different profiles of the PD allows to improve forecasting of the course and manage-

ment of the disease. Numerous studies indicate the relationship between motor subtype PD and the expression of various non-motor symptoms [4,5].

Non-motor symptoms of CP include mental disorders, sleep disorders, gastrointestinal disorders, weight loss, visual disturbances, cardiovascular disorders, pathological fatigue, disorders of the genitourinary and autonomic systems, sensory disorders (pain, olfactory and taste disorders). One of the most common of these is sleep disorders, which directly impair the quality of life of patients [6]. At the PD meet insomnia, disorder of the phase of rapid movements of eyes, restless legs syndrome and disorder of the circadian rhythm of sleep-wake. The latter may be exacerbated by age-related changes in the pineal gland in elderly and senile patients. The degree of calcification of the pineal gland is associated with changes in the internal structure of the organ, which can lead to the development of circadian dysregulation [7].

The international classification of sleep-3 disorders divides circadian rhythm disorders into the following nosological forms: the disorder of the early phase of sleep, the disorder of the late phase of sleep, the disorder of the irregular phase of sleep, non-24-hour circadian rhythm, jetlag, sleep disorders associated with changing work, others (not classified in other headings) [8]. However, the prevalence of circadian rhythm disorders among patients with PD and the factors influencing their development are not well studied and need further research. Therefore, the purpose of our research was to evaluate the differences of non-motor manifestations, chronic peculiarities and disorders of circadian rhythm in patients with different forms of PD and to determine the relationships between them.

Material and methods. The current primary researches was a part of the research No. 0120U101166 "The study of the pathogenetic role of the circadian molecular clock in the development of metabolic diseases and systemic inflammation and the development of treatment methods aimed at these processes" funded by Ukrainian Ministry of Health Public Service and planned scientific studies of Nervous Diseases department in Ukrainian Medical Stomatological Academy, titled "Clinical, molecular genetics and neurophysiologic features of the course of the various forms of Parkinson's disease" (state registration number 0119U102848).

We conducted a study of clinical parameters in patients with PD. 64 patients with different motor subtypes of PD were examined. The PD diagnosis was put according to the criteria of the UK Brain Bank criteria. Patients were divided into groups according to the motor subtype verified by the results of interference electroencephalography, namely: Group 1 – patients with akinetic-rigidity-tremor (mixed) subtype (n=38), Group 2 – patients with an akinetic-rigidity subtype (n=26). Each group collected demographic data, studied the stadium on Hoehn and Yahr scale and the overall score of UPDRS unified scale [9,10]. The criteria of inclusion are: availability of PD stage by Hoehn and Yahr 1-3, age younger than 90 years, the main method of treatment of levodopa therapy. Criteria of exclusion: secondary parkinsonism, «parkinsonism- plus, stage of PD by Hoehn and Yahr more than 3, cerebrovascular diseases, age 90 years and older.

Non-motor manifestations were studied by the results of scales of assessment of non-motor symptoms at PD (NMSS). It consists of 30 questions relating to the patient's condition during the last month and combined into 9 domains: cardiovascular and falling, sleep/fatigue, mood/cognition, perception/hallucinations, attention/memory, gastrointestinal tract, urination, sexual function and others. The answer to each question includes a frequency that is rated as 1 - rarely (<1 time/week), 2 – sometimes (1 time/week), 3 – often (several times/week), 4 – very often

(daily or constantly), and the severity expressed as 0 – absence, 1 – easy, 2 – moderate, 3 – severe. To calculate the score in each domain, their products are summed. The total score consists of the sum of all domains and varies from 0 to 360, where the higher value corresponds to the more pronounced non-separate characters [11].

Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) used to determine the onset of sleep, waking time, duration, mid-sleep, mean weekly sleep duration, mean weekly light exposure, chronotype, and for working patients relative jet lag and mean weekly sleep deprivation. The parameters were recorded in hours and minutes and then converted to fractions of a unit in hours for mathematical analysis. The morning type of chronotype was set when its value was less 1:00, indifferent from 1:00 to 2:00, and evening more than 2:00. All these parameters were measured in hours and minutes and converted to fractions per unit in hours for statistical processing. The chronotypic time before 1:00 corresponded to the morning type, from 1:01 to 2:00 - indifferent and from 2:01 - in the evening [12].

Diagnosis of circadian rhythm disorders was performed in accordance with the International Classification of Sleep Disorders-3 [8]. The study included only patients with sleep disturbance disorders who were diagnosed on the basis of a clinical interview, sleep diary completion, and daily thermometry. The following criteria were used to confirm circadian rhythm disorders:

- a) constant or repeated due to:
 - defeat of the system of circadian rhythms;
 - mismatch of internal rhythm and external factors;
- b) lead to insomnia and/or excessive daytime sleepiness;
- c) related to the violation of social, professional and other spheres of activity;
- d) cannot be better explained by other sleep disorders, neurological or mental disorders, use of drugs and psychoactive substances;
- e) when it is allowed to choose a convenient schedule, patients have sufficient quality and duration of sleep for age, but maintain a shifted 24-hour circadian rhythm;
- e) a diary of sleep or actigraphy monitoring for at least 7 days records a stable delay of the normal period of sleep.

The criterion for diagnosing the disorder of the late phase of sleep was the shift of the main period of sleep and waking time compared to the desired:

- chronic or recurrent complaint of waking complications at the desired time;
- inability to wake up at the desired, socially determined time.

Disorder of the early phase of sleep was established by shifting the main period of sleep and waking time compared to the desired:

- inability to maintain vigor until the desired time;
- inability to sleep until the desired, socially determined time.

In the presence of the following criteria revealed a disorder of the irregular phase of sleep:

- sleep diary or actigraphy monitoring for at least 7 days shows many irregular sleep attacks (at least three) for 24 hours;
- the total sleep time for 24 hours is normal for the patient's age.

The research was approved by the Bioethics Committee of Poltava State Medical University and conducted in accordance with international standards. Statistical analysis of the data obtained was carried out with the help of SPSS Statistic 26.0 (IBM inc., USA) and EZR Statistics 1.2 (Jichi University, Japan) [13]. Quantitative data checked the compliance with the law of normal distribution according to the criteria of Shapiro-Wilk. The obtained data were processed by the methods of descriptive

statistics, according to which the arithmetic mean and standard error were calculated for normally distributed quantitative data. (M±SE) were calculated. One-factor analysis of variance was used to compare quantitative data in 3 groups (ANOVA) with the amendment Bonferroni. In all cases, the critical value of p-value was considered 0,05.

Qualitative indicators were presented in the form of absolute values (n) and percentages (%). Multiple comparisons of qualitative indicators in unrelated groups were performed using the Yates-corrected χ^2 test or using Fisher's exact test for 2×2 tables.

To build a prognostic model and assess the impact of parameters of daily functioning and non-motor symptoms on the chance of developing circadian rhythm disorders, the method of multifactor logistic regression analysis with the calculation of the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% of CI). The Akaike information criterion was used to select the minimum set of factors associated with the source variable. The quality of the constructed prognostic model was evaluated using ROC-analysis with subsequent calculation of specificity, sensitivity, accuracy, predictability of positive and negative test results. The Yoden Index calculation method was used to select the optimal test limit. In all cases, p-values were considered critical.

Results and discussion. Group 1 consisted of 19 women

(50%) and 19 men (50%) at the average age of 63,66±1,42 years, group 2 – 12 women (46%) and 14 men (54%) at the average age of 63,31±1,75 years, and control group 14 women (47%) and 16 men (53%) at the average age of 59,90±1,56 years. Significant gender and age differences between groups were not detected (p=0,949 for sex and p=0,117 for age). The total UPDRS score in group 1 was 48,92±3,07, and in group 2 – 47,19±3,31, which is not very statistically significant differences (p=0,709). According to the Hoehn and Yahr scale, in group 1, 1,5 stages were defined in 8 patients, in stage 8 – 2, in stage 12 – 2,5 and in stage 10 – 3, and in group 2 there were 6 persons – 1,5 stages, in stage 5 – 2, in 8 – 2,5 stages, in 7 – 3 stages. Statistically significant differences in the distribution of patients by stage between groups were not detected (p=0,996).

The analysis of non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease demonstrated their predominance in comparison with the control group, except cardiovascular disorders and perceptual disorders, which is shown in Table 1.

The bases on the scale of cardiovascular manifestations in group 1 made 2.21±0.37, in group 2 – 2.15±0.35, and in the control group 1.23±0.31, that is not very statistically significant differences. Patients with both motor subtypes have statistically significant more pronounced sleep and fatigue disorders (5.91±0.47 in group 1 and 6.24±0.46 in group 2 against 2.17±0.34 in con-

Table 1. Evaluation of non-motor manifestations in patients with different motor subtypes of Parkinson's disease

NMSS scale	Group			p-value
	Group 1 (n=38)	Group 2 (n=26)	Control Group (n=30)	
Cardiovascular symptoms	2.21±0.37	2.15±0.35	1.23±0.31	0.180
Sleep/fatigue	5.91±0.47	6.24±0.46	2.17±0.34	0.001 (1:3 – <0.001; 2:3 – <0.001)
Attention/memory	5.43±0.47	5.85±0.65	2.63±0.48	0.001 (1:3 – 0.006; 2:3 – 0.001)
Mood/ cognition	10.04±0.94	5.91±0.76	1.93±0.39	0.001 (1:3 – <0.001; 1:2 – 0.001, 2:3 – 0.007)
Gastrointestinal symptoms	4.91±0.28	4.57±0.35	2.7±0.46	0.001 (1:3 – <0.001; 2:3 – 0.002)
Disorders of urination	5.15±0.43	6.20±0.45	2.03±0.26	0.001 (1:3 – <0.001; 2:3 – <0.001)
Sexual dysfunction	4.40±0.35	4.26±0.37	1.37±0.22	0.001 (1:3 – <0.001; 2:3 – <0.001)
Dissolving of perceptual	1.06±0.95	1.13±0.91	0.70±0.79	0.103
Others	9.74±0.70	8.39±0.65	1.80±0.22	0.001 (1:3 – <0.001; 2:3 – <0.001)
NMSS total	40.72±1.12	36.31±1.37	13.17±0.97	0.001 (1:3 – <0.001; 1:2 – 0.025, 2:3 – <0.001)

trol), attention and memory disorders (5.43 ± 0.47 , 5.85 ± 0.65 and 2.63 ± 0.48 respectively), gastrointestinal disorders (4.91 ± 0.28 , 4.57 ± 0.35 and 2.7 ± 0.46 respectively), disorders of urination (5.15 ± 0.43 , 6.20 ± 0.45 and 2.03 ± 0.26 respectively), sexual dysfunction (4.40 ± 0.35 , 4.26 ± 0.37 and 1.37 ± 0.22 respectively) and other dissolutions (9.74 ± 0.70 , 8.39 ± 0.65 and 1.80 ± 0.22 respectively). The level of cognitive-affective disorders was most pronounced in group 1 and was 10.04 ± 0.94 compared to group 2 5.91 ± 0.76 and control group 1.93 ± 0.39 . Next to this, in group 2, it was statistically more significant than the control group. No significant differences were found in perceptual levels. Overall NMSS scores were statistically higher for XPs compared to control groups (13.17 ± 0.97), with Group 1 patients having higher scores compared to Group 2 (40.72 ± 1.12 and 36.31 ± 1.37 , respectively).

Chronotypic features of circadian rhythm have been established for patients with CP. Patients in groups 1 and 2 were characterized by a later time of onset of sleep ($23:18 \pm 0:10$ and $23:19 \pm 0:17$, respectively) compared with the control group ($22:25 \pm 0:09$). The time of awakening was at the same level in persons of all groups, namely in group 1 - $6:28 \pm 0:09$, in group 2 - $6:03 \pm 0:10$ and in the control - $6:11 \pm 0:10$. The duration of sleep in group 1 was $6:15 \pm 0:10$, and in group 2 - $6:09 \pm 0:16$, which corresponded to a statistically significantly shorter time compared to the control group, in which this figure was $7:12 \pm 0:13$. In addition, the length of stay in bed did not differ in patients of all groups and was $8:08 \pm 0:10$, $7:58 \pm 0:19$ and $7:52 \pm 0:14$ in groups 1, 2 and control, respectively. The middle of sleep in all subjects was late at night, namely in group 1 - $2:27 \pm 0:10$, in group 2 - $2:14 \pm 0:12$ and in the control - $1:59 \pm 0:13$. There were no differences in the average weekly level of light exposure between the studied groups, which was in the group 1 - $4:54 \pm 0:27$, in the group 2 - $3:17 \pm 0:30$ and in the control - $4:28 \pm 0:31$.

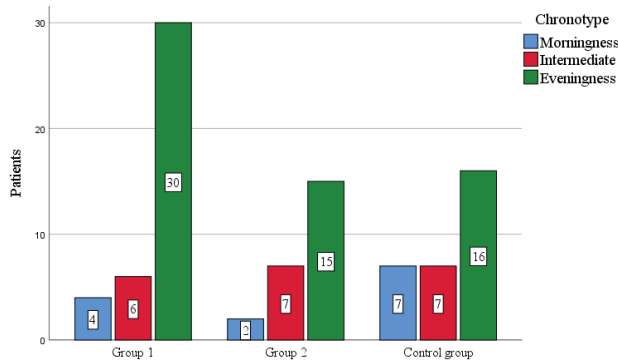


Fig. 1. Patient distribution per chronotype for different agile subtypes of PD

The predominance of evening chronotype was characteristic of all groups, but no differences in distribution were established. In group 1, 4 (10 per cent) persons with morning chronotype, 6 (15 per cent) with indifference and 30 (75 per cent) with evening chronotype were identified. In group 2, 2 (8.3 per cent) persons definitely have a morning chronotype, 7 (29.2 per cent) persons are indifferent and 15 (62.5 per cent) persons are evening. In the control group, 7 persons (23.3 per cent) were of the morning and indifferent type, while 16 persons (53.3 per cent) were of the evening type. The distribution of patients for chronotype is presented in Figure 1. Among the detected disorders of circadian rhythm in 1(3,3%) of the control group patient are ASPD and in 1(2,5%) of group 1 patient and 2(8,3%) of group 2 patients FSPD. No ligature has been found between the observed types of circadian rhythm disorder and the presence of PD due too low a detection frequency

DSPD was diagnosed in 28 patients with PD, including 15 (37.5% of the whole group and 50% of people with evening chronotype) in group 1 and 11 (45.8% of the whole group and 73.3% of people with evening chronotype). chronotype) in group 2, and in 2 (6.7% of the whole group and 28.6% of persons with evening chronotype) from the control group. It was determined that patients with PD are more prone to DSPD compared with the control group ($\chi^2=11.76$, $p=0.003$).

To determine the extent of non-motor symptoms of PD and the peculiarities of daily functioning on the probability of developing DSPD, multivariate logistic regression was performed with the inclusion of the motor subtype, all subscales and the total NMSS score and all MCTQ parameters. The analysis was performed on 94 patients, among whom 28 cases were identified. Four factors associated with the development of DSPD have been identified: length of stay in bed (X1), chronotype time (X2), sleep/fatigue disorders (X3), and gastrointestinal disorders (X4). In the table. Figure 2 shows the results of estimating the coefficients of the constructed prognostic model and the odds ratio for the selected factors.

The logistic forecasting model $AUC=0.96$ (95% CI 0.92-0.99) was built on the selected factor features, which is statistically significant ($p < 0.05$) exceeds 0.5 and is evidence of the adequacy of the constructed model.

Thus, it was found that the chance of developing DSPD is associated ($p < 0.05$) with length of stay in bed, chronotype time, sleep/fatigue disorders and gastrointestinal disorders. It was found that with increasing time spent in bed for 1 hour, the chance of developing DSPD decreases by 4.2 times, $HS=0.24$ (95% 0.09-0.60). At the same time, shifting the time of the chronotype by 1 hour to the evening type increases the chance of developing DSPD by 2.59 times, $HS=2.59$ (95% CI 1.19-5.65). In-

Table 2. DSPD Risk Prediction Coefficients for PD

Factor	The value of the coefficient of the model, $b \pm mb$	The level of significance of the difference of the coefficient from 0, p	Indicator OR (95% CI)
Const	-60.72 ± 57.09	0.99	-
X1	-1.43 ± 0.48	0.003	0.238 (0.094-0.603)
X2	0.95 ± 0.40	0.017	2.59 (1.19-5.65)
X3	0.24 ± 0.13	0.033	1.27 (1.02-1.59)
X4	0.36 ± 0.15	0.019	1.43 (1.06-1.92)

note: * - he difference between the model parameter and 0 is statistically significant, $p < 0.05$

creasing the score on the NMSS subscales increases the chance of developing DSPD, namely, increasing the value of the scale “sleep/fatigue” by 1 point increases the chances by 1.3 times, HS=1.27 (95% CI 1.02-1.59), and the scale “gastrointestinal disorders” - by 1.4 times HS=1.43 (95% CI 1.06-1.92).

The proposed test allows you to predict the chance of developing DSPD. The optimal decision limit was Pgr.=0.34: for P (patient) \geq Pgr. - the development of DSPD is predicted, for P (patient) $<$ Pgr. - no DSPD is predicted. At the chosen decision threshold, the sensitivity of the test is 92.9% (95% CI 85.8%-98.9%), the specificity of the test - 92.4% (95% CI 89.7%-99.6%), which is presented in Fig. 2.

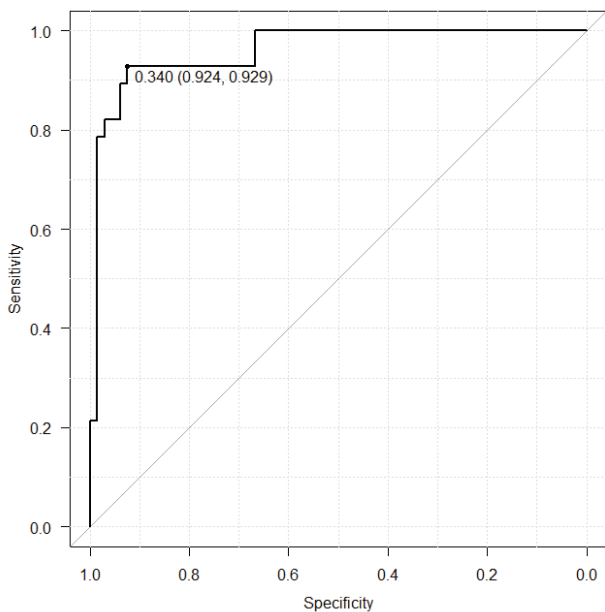


Fig. 2. ROC is a curve in the prediction test for DSPD in patients with PD

Analysis of the quality of the prognostic model in the studied sample of patients showed that the overall accuracy of the test was 93.6% (95% CI 86.6% -97.6%), the prognosis of a positive test result PPV=95.5% (95% CI 87.3% -99.1%), the prognosis of a negative result test NPV=89.3% (95% CI 71.8% -97.7%).

Discussion. Patients with PD are characterized by more pronounced disorders of the gastrointestinal, genitourinary systems, sleep disorders and cognitive-affective sphere and others. At patients with the mixed motor subtype disturbances of mood and cognitive functions are more expressed. Non-tremor-dominant subtypes are considered more severe and associated with mental disorders [14,15]. We found that non-motor manifestations are more pronounced in the mixed motor subtype than in the akinetic-rigidity.

Patients with PD are more characterized by the evening chronotype and shorter sleep duration, which is due to the later onset of sleep. On the other hand, the predisposition to the morning or evening chronotype is not related to the severity of the disease or the level of daytime sleepiness [16]. At the same time, we found a higher frequency of DSPD development, which causes a shift of the circadian rhythm forward. Patients with akinetic-rigid motor subtype and evening chronotype are more likely to suffer from circadian rhythm disorders. The chance of develop-

ing DSPD is related to length of stay in bed, chronotype time, sleep disturbances/fatigue, and gastrointestinal disorders, suggesting an association between non-motor symptoms of PD and circadian dysregulation.

Conclusions. Different motor subtypes of CP have differences in the severity of motor manifestations and features of circadian rhythm. Circadian dysregulation is associated with circadian dysfunction and non-motor symptoms of CP, in particular the development of DSPD is influenced by length of stay in bed, chronotype time, sleep/fatigue disorders, and gastrointestinal disorders.

REFERENCES

1. Hirsch EC, Standaert DG. Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson's Disease. // *MOV Record* 2021;36:16-24. <https://doi.org/10.1002/mds.28075>.
2. von Coelln R, Gruber-Baldini AL, Reich SG, Armstrong MJ, Savitt JM, Shulman LM. The inconsistency and instability of Parkinson's disease motor subtypes. // *Parkinsonism Relat Disord* 2021;88:13-8. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2021.05.016>.
3. Boonstra JT, Michielse S, Temel Y, Hoogland G, Jahanshahi A. Neuroimaging Detectable Differences between Parkinson's Disease Motor Subtypes: A Systematic Review. // *Mov Disord Clin Pract* 2021;8:175-92. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13107>.
4. Shalash AS, Hamid E, Elrassas H, Bahbah EI, Mansour AH, Mohamed H, et al. Non-motor symptoms in essential tremor, akinetic rigid and tremor-dominant subtypes of Parkinson's disease. *PLoS one* 2021;16:e0245918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245918>.
5. Santos García D, De Deus Fonticoba T, Paz González JM, Cores Bartolomé C, Valdés Aymerich L, Muñoz Enríquez JG, et al. Staging Parkinson's Disease Combining Motor and Nonmotor Symptoms Correlates with Disability and Quality of Life. // *Park Dis* 2021;2021:8871549. <https://doi.org/10.1155/2021/8871549>.
6. Shkodina A, Tarianyk K, Boiko D. Influence of sleep disturbances on cognitive decline in patients with parkinson's disease. // *Ukr Sci Med Youth J* 2020;117:58-67. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(117\).2020.58-67](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(117).2020.58-67).
7. Starchenko II, Grinko RM, Shkodina AD, Filenko BM, Vynnyk NI, Roiko N V., et al. The Degree of Pineal Gland Calcification in the Aged People is Associated with Changes in the Internal Structure. // *J Int Dent Med Res* 2021;14:841-4.
8. Berry RB. Circadian Rhythm Sleep Disorders. // *Fundam. Sleep Med., Elsevier*; 2012, p. 515-43. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0326-9.00026-9>.
9. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality.// *Neurology* 2011;77:874-874. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000405146.06300.91>.
10. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308-12. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.308>.
11. Kim HM, Nazer C, Zabetian CP, Quinn JF, Chung KA, Hiller AL, et al. Prediction of cognitive progression in Parkinson's disease using three cognitive screening measures. // *Clin Park Relat Disord* 2019;1:91-7. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.08.006>.
12. Zavada A, Gordijn MCM, Beersma DGM, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's Morningness-Eveningness score.

Chronobiol Int 2005;22:267–78. <https://doi.org/10.1081/CBI-200053536>.

13. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. // Bone Marrow Transplant 2013;48:452–8. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>.

14. Zis P, Martinez-Martin P, Sauerbier A, Rizos A, Sharma JC, Worth PF, et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes. // EUR J Neurol 2015;22:1145–50. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ene.12733>.

15. Ba F, Obaid M, Wieler M, Camicioli R, Martin WRW. Parkinson Disease: The Relationship Between Non-motor Symptoms and Motor Phenotype. // Can J Neurol Sci/J Can Des Sci Neurol 2016;43:261–267. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.328>.

Sarwar A, Moore S, Hirshkowitz M. Chronotypes, Nocturnal Melatonin Level and Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's disease (PD) (P4.280). // Neurology 2016;86:280.

SUMMARY

CIRCADIAN RHYTHM DISORDERS AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN DIFFERENT MOTOR SUBTYPES OF PARKINSON'S DISEASE

Tarinyk K., Shkodina A., Lytvynenko N.

Poltava State Medical University, Ukraine

The phenotype of the disease depends not only on the prevalence of certain motor signs, but also on non-motor symptoms. Determination of different profiles of Parkinson's disease improves disease prognosis and management. A clinical study was conducted in patients with Parkinson's disease. For this purpose, 64 patients with various motor subtypes of the disease were examined. Diagnosis was made according to the UK Brain Bank Criteria. The patients were divided into groups according to the motor subtype verified by the results of interference electroneuromyography. In each group, demographic data were collected, staging according to the Hoehn-Yahr scale and the overall score of the unified UPDRS scale were studied. The study of gait was evaluated using the Nonmotor Symptom Rating Scale for Parkinson's Disease (NMSS). The Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) was used to determine sleep onset, wake-up time, sleep duration, mid-sleep, average sleep duration, average weekly light exposure, chronotype, and for working patients, relative jet lag and average weekly sleep deficit. Circadian rhythm disorders were diagnosed according to the international classification of sleep disorders-3.

Patients with Parkinson's disease have a more characteristic evening chronotype and a shorter sleep duration due to late sleep onset. On the other hand, the tendency towards the morning or evening chronotype is not associated with the severity of the disease or the level of daytime sleepiness.

It was found that PD patients are characterized by more pronounced disorders of the gastrointestinal, genitourinary systems, sleep and cognitive-affective disorders, and others. In patients with a mixed motor subtype, mood and cognitive impairments are more pronounced, and gait disorders are more pronounced in patients with a mixed motor subtype.

Thus, different motor subtypes of Parkinson's disease have differences in the severity of motor manifestations and features of the circadian rhythm. Circadian dysregulation is associated with features of daily functioning and disorders of the motor sphere

Keywords: Parkinson's disease, non-motor symptoms, motor subtypes, sleep disorders, circadian rhythm, chronotype.

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДНОГО РИТМА И НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОТОРНЫХ ПОДТИПАХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Таряник Е.А., Шкодина А.Д., Литвиненко Н.В.

Полтавский государственный медицинский университет, Украина

Фенотип болезни зависит не только от превалирования определенных моторных признаков, но и от немоторных симптомов. Определение различных профилей болезни Паркинсона позволяет улучшить прогнозирование течения и менеджмент заболевания.

Проведено исследование клинических показателей у пациентов с болезнью Паркинсона. С этой целью обследовано 64 пациента с различными моторными подтипами заболевания. Диагноз выставляли в соответствии с критериями UK Brain Bank Criteria. Пациенты разделены на группы с учетом моторного подтипа, верифицированного по результатам интерференционной электронеуриомографии. В каждой группе собирались демографические данные, изучалась стадийность по шкале Hoehn - Yahr и общий балл унифицированной шкалы UPDRS.

Расстройства ходьбы изучали с использованием шкалы оценки немоторных симптомов при болезни Паркинсона (NMSS). Мюнхенский опросник хронотипа (MCTQ) использовали для определения начала сна, времени пробуждения, продолжительности, середины сна, средней продолжительности сна, средненедельной световой экспозиции, хронотипа и, для работающих пациентов, относительного джетлага и средненедельного дефицита сна. Диагностику расстройств циркадного ритма проводили согласно международной классификации расстройств сна-3.

Для пациентов с болезнью Паркинсона более характерны вечерний хронотип и меньшая продолжительность сна, обусловленная поздним временем его начала. С другой стороны, склонность к утреннему или вечернему хронотипу не связана с тяжестью болезни или уровнем дневной сонливости.

Установлено, что для пациентов с болезнью Паркинсона характерны более выраженные нарушения гастроинтестинальной, мочеполовой систем, расстройства сна и когнитивно-аффективной сферы. У пациентов со смешанным моторным подтипом более выражены нарушения настроения, когнитивных функций, а также расстройства ходьбы.

Таким образом, различные моторные подтипы болезни Паркинсона имеют различия в выраженности моторных проявлений и особенности циркадного ритма. Циркадная дисрегуляция связана с особенностями суточного функционирования и расстройствами двигательной сферы.

რეზიუმე

ცირკადული რიტმის დარღვევები და არამოტორული სიმპტომები პარკინსონის დაავადების სხვადასხვა მოტორული ქვეტიპის დროს

ე.ტარიანი, ა.შკოდინა, ნ.ლიტვინენკო

პოლტავას სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

დაავადების ფენოტიპი დამოკიდებულია არამარტო სხვადასხვა მოტორული ნიშნის პრევალირებაზე, არამედ არამოტორული სიმპტომებზეც. პარკინსონის დაავადების სხვადასხვა პროფილის განსაზღვრა იძლევა დაავადების მიმდინარეობის პროგნოზირების და მენეჯმენტის გაუმჯობესების საშუალებას.

ჩატარდა პარკინსონის დაავადებით პაციენტების კლინიკური მანევრებლების კვლევა. გამოკვლეულია 64 პაციენტი დაავადების სხვადასხვა მოტორული ქვეტიპით. დიაგნოზი დადგინდა UK Brain Bank Criteria-ის კრიტერიუმების შესაბამისად. პაციენტები, ინტერფერენციული ელექტრონეირომოგრაფიის შედეგების მიხედვით ვერიფიცირებული მოტორული ქვეტიპის გათვალისწინებით დაიყო ჯგუფებად. თითოეულ ჯგუფში შეგროვდა დემოგრაფიული მონაცემები, შესწავლილ იქნა სტადიურობა Hoehn-Yahr-ის სკალის მიხედვით და უნიფიცირებული UPDRS-სკალის საერთო ქულა.

სიარული შესწავლილია პარკინსონის დაავადების დროს არამოტორული სიმპტომების შეფასების სკალის (NMSS) შედეგების მიხედვით. მი-

უნხენის ქრონოტიპის კითხვარი (MCTQ) გამოყენებული იყო ძილის დაწყების, გამოღვიძების დროის, ხანგრძლივობის, ძილის შუა პერიოდის, ძილის საშუალო ხანგრძლივობის, კვირის საშუალო სინათლის ექსპოზიციის, ქრონოტიპის, მომუშავე პაციენტების შეფარდებითი ჯეტლაგის და ძილის საშუალოკვირული რიტმის დარღვევების დიაგნოსტიკა ჩატარდა ძილის დარღვევების საერთაშორისო კლასიფიკაციის-3 მიხედვით.

პარკინსონის დაავადებით პაციენტებისათვის უფრო დამახასიათებელია საღამოს ქრონოტიპი და ძილის ნაკლები ხანგრძლივობა, რაც გამოწვეულია ძილის დაწყების გვიანი დროით. მეორე მხრივ, მიდრეკილება დილის ან საღამოს ქრონოტიპისაკენ არ არის დაკავშირებული დაავადების სიმძიმესთან, ან დღის საათებში ძილიანობის დონესთან.

დადგენილია, რომ პარკინსონის დაავადებით პაციენტებისათვის დამახასიათებელია გასტროინტესტინური, შარდსასქესო სისტემების უფრო გამოხატული დაზიანებები, ძილის და კოგნიტიურ-აფექტური სფეროს დარღვევები. პაციენტებში შერეული მოტორული ქვეტიპით უფრო გამოხატულია გუნების და კოგნიტიური ფუნქციების დარღვევები; სიარულის დარღვევები უფრო გამოხატულია შერეული მოტორული ქვეტიპის დროს.

ამრიგად, პარკინსონის დაავადების სხვადასხვა ქვეტიპის დროს აღინიშნება განსხვავებული მოტორული გამოვლინებები და ცირკადული რიტმის თავისებურებები. ცირკადული დისრეგულაცია დაკავშირებულია დღეღამური ფუნქციონირების თავისებურებებთან და სამოძრაო სფეროს დარღვევებთან.

COMPARISON OF THE ASPECT SCORING SYSTEM ON NONCONTRAST CT AND ON BRAIN CT ANGIOGRAPHY IN ISCHEMIC STROKE

Gigiadze E., Jaoshvili T., Sainishvili N.

David Agmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

Cerebrovascular disease represents a major source of global mortality, and is the second leading cause of death in all income groups worldwide, exceeded only by ischemic heart disease. In addition to being a significant cause of morbidity.

Ischemic stroke is more common, representing approximately 85% of all stroke cases. Imaging examinations play a critical role in the management of stroke patients, from establishing the initial diagnosis to determining and guiding further treatment.

A non-contrast computed tomography (CT) examination, often employed at this stage, can quickly exclude the presence of hemorrhage. The imaging examination also serves to exclude other pathologies that may resemble stroke clinically, known as the “stroke mimics.”

The likelihood of disability-free recovery after acute ischemic stroke is significantly improved by reperfusion either by intravenous thrombolytic drug treatment or (and) with endovascular mechanical thrombectomy in selected cases [2,6]. The treatment

decision depends on balancing the possibility of good clinical outcome against the risk of intracranial bleeding.

The assessment has to be rapid but thorough and consists of stroke diagnosis, likely localisation, assessment of severity, pre-stroke functional status, and co-morbidities. Urgent vascular imaging, typically plain CT and CT angiogram to confirm LAO prior to consideration of thrombectomy, is required [7]. In addition, the scans are useful for assessment of the collateral circulation (patients with poor collaterals have poorer outcomes) and early ischaemic changes using the Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS).

The Alberta Stroke program Early (non contrast) CT score (ASPECT) is a scoring system used to assess the extent of early ischaemic changes in the middle cerebral artery territory on non-contrast computed tomography [14]. An ASPECTS score less than 7 predicts a worse functional outcome at 3 months as well as symptomatic hemorrhage.

The ASPECTs scoring system has been used to prognosticate for example the score is a strong predictor of functional outcome [6].

Material and methods. Patients were part of a prospectively collected clinical registry of acute ischemic stroke treated with reperfusion therapies in a single Stroke Center. The study population included consecutive patients with AIS who presented to our institution between March 2019 and June 2020 and met the following criteria:

1) time from symptom onset <24 hours; 2) anterior circulation ischemic stroke with large-vessel occlusion (intracranial carotid artery or MCA) and (ASPECTs ≥ 7); 3) baseline NCCT; 4) technically adequate pretreatment CTA; 5) successful recanalization defined by TICI (thrombolysis in cerebral infarction) $\geq 2b$ via mechanical thrombectomy.

Additional inclusion criteria for this analysis was the availability of a post-treatment follow-up neuroimaging. Post-treatment follow-up neuroimaging included CT or MRI.

A total of 81 patients were finally included in the study.

Laboratory tests, neuroimaging, concomitant therapies, clinical course, and functional outcome were collected. Neurological status was monitored with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and functional outcome was quantified with the modified Rankin Scale (mRS) score at 3 months.

Statistical Methods. The ASPECT and the ASPECTA groups were compared using the Mann-Whitney U test for quantitative variables and the χ^2 test for qualitative variables. Univariate associations between baseline and follow-up ASPECTs were investigated with the Spearman ρ analysis,

with confidence limits calculated by means of the Fisher z-transformation. Rectangles were used to graphically display correlation analyses, and the area of the rectangle has to be read as proportional to the number of observations at each point. A nonparametric receiver operating characteristic curve analysis and the area under the curve were used to assess the ability of NCCT and CTA ASPECTs to identify patients with favorable outcomes (mRS ≤ 2). Imaging modality (ASPECT versus ASPECTA), as well all other variables—were candidates for the multivariable model. Variable selection with significance level for entry into the model at 0.10 and significance level for staying in the model at 0.05 was used (P values <0.05 indicative of a significant difference).

Results and discussion. 81 patients were included in the present study. Correlation analysis showed that baseline ASPECTAS correlated better with follow-up ASPECTs ($r=0.70$; 95% CI, 0.66–0.81; $P<.001$) than baseline NCCT ASPECTs ($r=0.54$; 95% CI, 0.39–61; $P<.001$; P for comparison of the 2 coefficients<.001) (Table 1). Furthermore, the ability to identify patients with good outcome (mRS ≤ 2), revealed by receiver operating characteristic curve analysis, was significantly higher for ASPECTAS with respect to NCCT ASPECTs (CTA area under the curve, 0.81; 95% CI, 0.76–0.89; NCCT area under the curve, 0.66; 95% CI, 0.55–0.76; $P<.001$). According to each receiver operating characteristic curve, we determined cutoff values (Fig.), on the basis of which we defined a good ASPECTAS as ≥ 5 and a good NCCT ASPECTs as ≥ 8 . There was no difference in baseline National Institutes of Health Stroke Scale scores between groups.

Table 1. Patients characteristics

Characteristics	value
Age	65.2±19.7
Sex (male)	50.4%
Hypertension	84.7%
Baseline NIHSS	18 (16–21)
NCCT ASPECTS	8 (7–10)
ASPECTAS	5(2-7)
Follow-up ASPECTS	3(1-5)
Diabetes	21.9%
Atrial fibrillation	39.9%
Smoking	12.7%
Intravenous thrombolysis	75.5 %

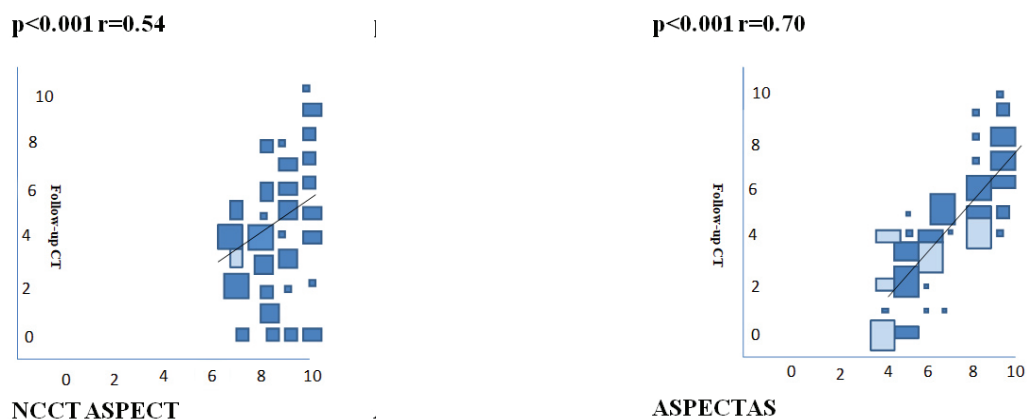


Fig. ROC curve analysis—ASPECTAS and NCCT ASPECTS cutoff values indicating patients with good clinical outcomes

Table 3. Univariate analysis

Characteristics	mRS 0–2 (n=31)	mRS 3–6 (n=50)	P
Age	65.3 ± 16.2	69.31 ± 11.40	0.07
Sex (male)	54%	51%	0.79
Baseline NIHSS	16.9 ± 3.1 (12–23)	18.73 ± 3.7 (10–24)	0.1
Good NCCT ASPECTS	78.4%	54%	0.001
Good ASPECTAS	73.1%	39.1	<0.001
Hypertension	70.8%	85.5%	0.09
Onset to recanalization (min)	270.9 ± 86.53 (130–590)	320.54 ± 80.3 (145–503)	0.04
Diabetes	20.6%	23.3%	0.81
Atrial fibrillation	33.3%	31.6%	0.84
Smoking	18.7%	19.7%	0.96

Table 4. Multivariable regression model

	OR	SE	95% CI	P
Good ASPECTAS	12.5	6.21	4.31–36.2	<0.001
Onset to recanalization (min)	0.99	0.01	0.98–0.99	0.009
Age	0.95	0.02	0.91–0.99	0.011

Factors predicting favorable outcome (mRS ≤ 2, n=31) in univariate analysis were both good NCCT ASPECTS and good ASPECTAS, as well as age, baseline NIHSS and time to recanalization (Table 3). To find the best outcome predictors, we finally set backward and forward stepwise regression analyses, including all variables significantly associated with favorable outcome in the univariate analysis. Both the backward and forward procedures showed that good ASPECTAS, age, and time to recanalization remained independent predictors of good clinical outcome, indicating ASPECTAS as a better predictor of functional outcome than NCCT ASPECTS (Table 4).

Acute ischemic stroke requires urgent assessment of the clinical and radiological features of the brain insult. The ability to identify an acute infarct on CT is helpful in confirming the diagnosis of acute stroke. Normal CT scans are relatively common if the scans are performed very early into the stroke symptoms.

The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II) experienced reviewers did not detect early ischemic changes in 1/3 of infarcts that later appeared on follow-up CT, and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) investigators reported that only 31% of patients in the NINDS tPA trial had evidence of early ischemic changes. The treatment decision in acute ischemic stroke depends on balancing the possibility of good clinical outcome against the risk of intracranial bleeding. The effectiveness of thrombolysis and thrombectomy in patients with middle cerebral artery occlusion shows effect modification by the Alberta Stroke Program Early CT Score. Those with a low ASPECTS score suggesting large MCA infarction can be excluded from futile intra-arterial treatments which are unlikely to result in patient functional independence.

The clinical importance of ASPECTS is its prognostic value for determining clinical outcome after intravenous tissue plasminogen activator (i.v. tPA) and (or) thrombectomy in management of acute ischaemic stroke. There is a sharp increase in

dependence and death occurs with an ASPECTS of 7 or less; attributed to symptomatic intracerebral hemorrhage. Besides that, baseline ASPECTS value correlated inversely with the severity of stroke on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Although there are several reports supporting a favorable association between higher ASPECTS and good functional outcome [5,13], others have debated the ability of ASPECTS to predict outcome [10,15]. Using automated ASPECTS, a recent study by Demeestere et al showed findings demonstrating a lack of association with functional outcome but significant correlation in the determination of final infarction volume [4]. There are also some reports that showed the predictive ability of CTP ASPECTS for determination of functional outcome [8,14]. In a recent study by Pfaff et al automated ASPECTS was shown to be predictive of functional outcome [13]. In a study of 227 patients, Naylor et al showed improvement in the reliability of early ischemic changes using CTP ASPECTS over NCCT ASPECTS [12].

In our study 81 patients with ASPECTS ≥ 7 (highly accurate selecting for thrombectomy based on criteria used in DEFUSE 3 and DAWN) were included [3,11]. We hypothesized that a CTA ASPECT would predict better functional outcome. We evaluated the 2 methodologies to test our hypothesis and to identify the best grading system for predicting outcome in our patients treated with thrombectomy. CTA can depict the area of ischemia (though not necessarily infarcted) much better than NCCT, especially when analyzing parenchymal CTA. Hypodensity on CTA provides greater demarcation between normal and abnormal tissue, and this finding could be explained by the ability of CTA to detect alterations in cerebral blood volume, as opposed to cytotoxic edema on NCCT, with a threshold insufficient to produce NCCT changes. Using a follow-up ASPECTS as the final infarct size, ASPECTAS gives a more accurate estimate of tissue that

is at risk of infarcting than does a NCCT alone. The value of a combined CTA, ASPECTAS over NCCT in predicting clinical outcome has also been demonstrated using a scale that differs from ASPECTS. It is important to recognize that hypoattenuation on NCCT and CTA hypoattenuation probably imply different pathophysiological abnormalities. A ASPECTAS region showing a lack of enhancement provides an estimate of cerebral blood volume, whereas NCCT measures shifts in brain tissue water content. It is the net uptake of water in brain regions with 12 mL/100 g/minutes that causes hypoattenuation. Large shifts of water are needed for the human eye to visualize hypoattenuation. Optimal window width and leveling can help with reliably identifying such changes in water content.

Our results confirm those suggesting ASPECTAS prior to ET as a better predictor of final infarction.

Correlation analysis showed that baseline ASPECTAS correlated better with follow-up ASPECTS ($r=0.70$; 95% CI, 0.66–0.81; $P<.001$) than baseline NCCT ASPECTS ($r=0.54$; 95% CI, 0.39–0.61; $P<.001$; P for comparison of the 2 coefficients $<.001$). In our study, we also compared ASPECTAS and NCCT ASPECTS to evaluate whether the former can improve prediction of clinical outcome. We used receiver operating characteristic curve analysis and found that, the ability to identify patients with good outcome ($mRS \leq 2$) was significantly higher for ASPECTAS with respect to NCCT ASPECTS (CTA area under the curve, 0.81; 95% CI, 0.76–0.89; NCCT area under the curve, 0.66; 95% CI, 0.55–0.76; $P<.001$). Recent work confirms that the volume of abnormality on CTA at baseline is a very close match to the volume of final infarct on follow-up scanning if there is prompt recanalization. The reliability of assessing ASPECTS on the CTA was very good and similar to that on NCCT.

We suspect that this observation is related to the sample size of our study, and a larger study is recommended to evaluate this association.

Conclusions. ASPECTS scoring system on brain CT angiography (ASPECTA) is superior than NCCT ASPECT for predicting good outcome in patient with acute anterior circulation ischemic stroke.

REFERENCES

1. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: ASPECTS Study Group—Alberta Stroke Programme Early CT Score. // *Lancet* 2000;355:1670–74 doi:10.1016/S0140-6736(00)02237
2. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. // *N Engl J Med* 2015;372:11–20. doi:10.1056/NEJMoa1411587
3. Campbell BCV, Majoie C, Albers GW, et al HERMES collaborators. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. // *Lancet Neurol* 2019;18:46–55. doi:10.1016/S1474-4422(18)30314-4
4. Demeestere J, Scheldeman L, Cornelissen SA, et al. Alberta Stroke Program Early CT Score versus computed tomographic perfusion to predict functional outcome after successful reperfusion in acute ischemic stroke. // *Stroke* 2018;49:2361–67 doi:10.1161/STROKEAHA.118.021961
5. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. // *Stroke* 2006;37:973–78 doi:10.1161/01.STR.0000206215.62441.56
6. Gandhi CD, Al Mufti F, Singh IP, et al Neuroendovascular management of emergent large vessel occlusion: update on the technical aspects and standards of practice by the Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. // *J Neurointerv Surg* 2018;10:315–20. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013554
7. Jayaraman MV, Hussain MS, Abruzzo T, et al Embolectomy for stroke with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. // *J Neurointerv Surg* 2015;7:316–21. doi:10.1136/neurintsurg-2015-011717
8. Lee JY, Kim SH, Lee MS, et al. Prediction of clinical outcome with baseline and 24-hour perfusion CT in acute middle cerebral artery territory ischemic stroke treated with intravenous recanalization therapy. // *Neuroradiology* 2008;50:391–96 doi:10.1007/s00234-007-0358-2
9. Maegerlein C, Fischer J, Monch S, et al. Automated calculation of the Alberta Stroke Program Early CT Score: feasibility and reliability. // *Radiology* 2019;291:141–48 doi:10.1148/radiol.2019181228
10. McTaggart RA, Jovin TG, Lansberg MG, et al. Alberta stroke program early computed tomographic scoring performance in a series of patients undergoing computed tomography and MRI: reader agreement, modality agreement, and outcome prediction. // *Stroke* 2015;46:407–12 doi:10.1161/STROKEAHA.114.006564 pmid:25538199
11. Mokin M, Pendurthi A, Ljubimov V, et al ASPECTS large vessel occlusion, and time of symptom onset: estimation of eligibility for endovascular therapy. // *Neurosurgery* 2018;83:122–7.
12. Naylor J, Churilov L, Chen Z, et al. Reliability, reproducibility and prognostic accuracy of the Alberta Stroke Program Early CT Score on CT perfusion and non-contrast CT in hyperacute stroke. // *Cerebrovasc Dis* 2017;44:195–202 doi:10.1159/000479707
13. Olive-Gadea M, Martins N, Boned S, et al. Baseline ASPECTS and e-ASPECTS correlation with infarct volume and functional outcome in patients undergoing mechanical thrombectomy. // *J Neuroimaging* 2019;29:198–202 doi:10.1111/jon.12564.
14. Padroni M, Bernardoni A, Tamborino C, et al. Cerebral blood volume ASPECTS is the best predictor of clinical outcome in acute ischemic stroke: a retrospective, combined semi-quantitative and quantitative assessment. // *PLoS One* 2016;11:e0147910 doi:10.1371/journal.pone.0147910.
15. Pfaff J, Herweh C, Schieber S, et al. e-ASPECTS correlates with and is predictive of outcome after mechanical thrombectomy. // *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:1594–99 doi:10.3174/ajnr.A5236.
16. Leslie-Mazwi TM, Hamilton S, Mlynash M, Patel AB, Schwamm LH, Lansberg MG, Marks M, Hirsch JA, Albers GW. DEFUSE 3 Non-DAWN Patients. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):618–625. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023310.
17. Weir NU, Pexman JH, Hill MD, et al. How well does ASPECTS predict the outcome of acute stroke treated with IV tPA? // *Neurology* 2006;67:516–18 doi:10.1212/01

SUMMARY

COMPARISON OF THE ASPECT SCORING SYSTEM ON NONCONTRAST CT AND ON BRAIN CT ANGIOGRAPHY IN ISCHEMIC STROKE

Gigiadze E., Jaoshvili T., Sainishvili N.

David Agmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

The ASPECTs scoring system has been used to prognosticate, for example the score is a strong predictor of functional outcome in acute anterior circulation ischemic stroke.

The effectiveness of thrombolysis and thrombectomy in patients with middle cerebral artery occlusion shows effect modification by the Alberta Stroke Program Early CT Score. We compared the ASPECTs scoring system on noncontrast CT and on brain CT angiography (arterial phase-ASPECTAs) for predicting functional outcomes in acute anterior circulation ischemic stroke.

81 consecutive patients with acute anterior circulation ischemic stroke treated with thrombectomy during 2019–2020 were included. Two independent radiologists evaluated score by using the Alberta Stroke Program Early CT methodology on NCCT and CTA. Good and extremely poor outcomes at 3 months were defined by modified Rankin Scale scores of 0–2 and 5–6 points, respectively.

Factors associated with outcome on univariable analysis were ASPECT, ASPECTAS, lower NIHSS scores, and time to recanalization. On multivariable logistic regression ASPECTAS ≥ 5 were independent predictors of good outcomes.

ASPECTs scoring system on brain CT angiography (arterial ASPECTs) is superior than non contrast ASPECT for predicting of good outcome in patients with acute anterior circulation ischemic stroke.

Keywords: CT, ASPECT, ASPECTA (ASPECTS scoring system on brain CT angiography (arterial ASPECTS)), MCA, acute anterior circulation ischemic stroke (AIS), endovascular thrombectomy.

РЕЗЮМЕ

СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ НЕКОНТРАСТНОЙ КТ И КТ АНГИОГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ ОЧКОВ ALBERT STROKE PROGRAMME EARLY CT ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНФАРКТЕ МОЗГА

Гигиадзе Е.В., Джаошвили Т.Г., Саинишвили Н.А.

Университет Грузии Давида Агмашенебели, Тбилиси, Грузия

Система очков Albert Stroke Program Early CT (ASPECT) широко используется для прогнозирования исхода ишемического инсульта. Эффективность лечения методами тромбэктомии и тромболитика при окклюзии средней мозговой артерии тесно коррелирует с показателями системы очков ASPECT.

Исследован 81 пациент с острым ишемическим инсультом, которым лечение проведено методом тромбэктомии в период 2019-2020 гг. Два независимых радиолога оценили состояние пациентов по системе ASPECT при нативной и контрастной КТ. Спустя 3 месяца после

тромбэктомии больные оценивались посредством модифицированной шкалы Rankin, согласно которой 0 баллов – нет симптомов, 5 – тяжелое нарушение жизнедеятельности.

Исход заболевания оценивался системой очков ASPECT, ASPECTAS, NIHSS и временем реканализации. При мультивариабельном логистическом регрессионном анализе ASPECTAS ≥ 5 был предиктором хорошего исхода заболевания. Система очков ASPECT, оцененная при КТ ангиографии больных острым ишемическим инсультом лучше коррелирует с функциональным состоянием больных, чем система, примененная при нативной КТ.

რეზიუმე

თავის ტვინის მწვავე იშემიური ინფარქტის დროს უკონტრასტო კტ და კტ ანგიოგრაფიის მონაცემთა შედარება Albert Stroke Programme Early CT Score-ის ქულათა სისტემის მონაცემების მიხედვით

ეგიგიაძე, თ.ჯაოშვილი, ნ.საინიშვილი

საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

Albert Stroke Programme Early CT Score (ASPECT) ქულათა სისტემა ფართოდ გამოიყენება იშემიური ინსულტის გამოსავლის პროგნოზირებისათვის. ტვინის შუა არტერიის ოკლუზიის დროს თრომბოლიზის და თრომბექტომიის მეთოდებით მკურნალობის ეფექტურობა სარწმუნოდ ფასდება ASPECT ქულათა სისტემის მაჩვენებლების მიხედვით.

კვლევის მიზანს შეადგენდა უკონტრასტო კტ და კტ ანგიოგრაფიული კვლევის შედეგად მიღებული ASPECT ქულათა სისტემის მაჩვენებლების შეფასება დაავადების გამოსავალთან მიმართებაში.

გამოკვლეულია 81 პაციენტი მწვავე იშემიური ინსულტით, რომელთაც 2019-2020 წლებში თრომბექტომიის მეთოდით ჩაუტარდათ მკურნალობა. პაციენტების მდგომარეობა ორი რადიოლოგის მიერ ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ASPECT ქულათა სისტემის გამოყენებით შეფასდა უკონტრასტო და კონტრასტული კვლევის შედეგად მიღებული ქულების მიხედვით. 3 თვის შემდეგ Rankin-ის მოდიფიცირებული სკალით შეფასდა პაციენტთა ფუნქციური მდგომარეობა, რომლის მიხედვითაც 0 ქულა შეესაბამება სიმპტომების არ არსებობას, 5 ქულა - მძიმე დაზიანებას.

დაავადების გამოსავალი შეფასდა როგორც ASPECTS, ASPECTAS ქულებით, ასევე National Institute of Health Stroke Scale-ის (NIHSS) მაჩვენებლებით და რეკანალიზაციის დროის მიხედვით. მულტივარიანტული ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზის მიხედვით ASPECT ქულათა სისტემის 5 და მეტი ქულის მაჩვენებელი დაავადების კარგი გამოსავლის დამოუკიდებელ პროდიქტორს წარმოადგენს, ხოლო მწვავე იშემიური უნსულტით დაავადებულ პაციენტთა კტ ანგიოგრაფიით შეფასებული ASPECT ქულათა სისტემის მაჩვენებელი მეტი სიზუსტით გამოირჩევა უკონტრასტო კტ-სთან შედარებით.

FATAL ACUTE ALUMINIUM PHOSPHIDE POISONING - CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW WITH REFERENCE TO CURRENT TREATMENT PROTOCOLS AND OUTCOME

¹Petkovska L., ¹Babulovska A., ¹Simonovska N., ¹Kostadinovski K., ²Brezovska J., ³Zafirova B.

¹University Clinic for Toxicology, Faculty of Medicine; ²Institute of Medical and Experimental Biochemistry, Faculty of Medicine; ³Institute of Anatomy, Faculty of Medicine; Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia

Aluminum phosphide (AIP) is a highly toxic fumigant pesticide used to kill rodents and insects, commonly used for grain preservation. Its use and abuse is growing, especially in developing countries because of its low price and market availability, but also because of its properties, which are considered almost ideal [1]. After deliberate oral ingestion AIP reacts with hydrochloric acid in the stomach and releases phosphine gas (PH₃) which is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and inhibits mitochondrial cytochrome oxidase and the supply of cells with oxygen, leading to circulatory failure [2]. The number of suicide attempts with AIP has been progressively increasing, especially in India and other eastern countries. Mortality after deliberate AIP poisoning is particularly high and 95% of patients die within the first 24 hours of poisoning [3]. Mortality rate can reach more than 60% even in experienced and well-equipped hospitals [1]. Due to its high human toxicity and mortality, it is banned in many countries. Although AIP is on the list of allowed pesticides in our country and has been on the market since 2009 under the trademark Quickphos Pellets 56 GE (according to data from the phytosanitary information system) so far no AIP poisoning has been reported in our poison control center. We report the first case treated in our institution as severe intentional poisoning with AIP, purchased in a neighboring country, which unfortunately had a fatal outcome. Mechanisms of toxicity, prognostic factors for lethal outcome and therapeutic options are also targeted.

Case report. A 35-year-old woman with a previous history of epilepsy was admitted to the University Clinic for Toxicology due to a suicidal attempt with ingestion of one 3-gram phostoxin tablet (containing 56% of AIP) two hours earlier. Vomiting and abdominal pain were the first symptoms. On admission she was conscious and oriented, with 16 breaths per minute, pale skin, blood pressure of 160/80 mmHg, pulse of 77 beats/min, oxygen saturation of 97% on ambient air, and epigastric pain sensitivity. The remaining status by systems was without significant changes. The ECG showed sinus rhythm with inverse T-waves in D3, AVF and left precordial leads. Early laboratory analyses showed leukocytosis (15.3 x 10⁹/L), prolonged prothrombin time of 18.4 sec, and normal degradation products and enzyme status. Despite early medical treatment with single dose activated charcoal and isotonic crystalloid fluids, arterial blood pressure started to drop. So, bicarbonates, MgSO₄, H₂ blockers, electrolytes, dopamine, and hydrocortisone were added. The patient's condition worsened with an increase in respiratory rate and a drop in blood pressure. She was transferred to the intensive care unit (ICU), still conscious, oriented, contactable, with blood pressure 80/40 mmHg and pulse rate of 120/min. A chest X-ray did not show any abnormalities. Laboratory findings showed signs of hepatic lesion, rhabdomyolysis and renal failure (AST 2267.42 U/L, ALT 2102.26 U/L, CPK 1334.81U/L, blood urea nitrogen 23.03 mmol/L, creatinine 211.9 μmol/L, total protein 39 g/L, albumin 26.19 g/L). Arterial blood gas analyses showed metabolic acidosis with marked base excess (pO₂ 9.6 kPa, pCO₂ 4.14 kPa, pH 7.15, bicarbonate 11 mmol/L, BE -15). She was intubated and placed on mechanical ventilation for the next 24 hours, after which she was extubated and placed on an oxygen mask. An arterial line was set up for invasive blood pressure

monitoring. Hemodynamic instability was treated with isotonic solutions and inotropic support (norepinephrine, dopamine and adrenaline). The treatment also included: antibiotics, analgesics, antithrombotic therapy, freshly frozen plasma, and parenteral 8.4% sodium bicarbonate adjusted for gas analysis results and acid-base status. Dopamine was replaced with phenylephrine, and furosemide was added. One day later, due to respiratory evasion, she was again intubated and placed on mechanical ventilation with sedation. Despite intensive treatment, the patient was still hemodynamically unstable, with severe metabolic acidosis and anuria. On the third day, cardiopulmonary insufficiency occurred several times. The patient responded well to parenteral treatment (atropine sulphate 2 mg, adrenaline 2 mg, digoxin 0.25 mg, furosemide 40 mg, sodium bicarbonate 150 ml, calcium gluconate 10 ml) and other cardiopulmonary resuscitation measures the first two times. The third time, cardiopulmonary resuscitation measures did not work and the patient had a lethal outcome.

Aluminum phosphide characteristics. AIP is a solid fumigant pesticide, effective in destroying harmful insects and rodents that damage the grain. It is cheap and easy to use, and hence widely used in agriculture as well as for other non-agricultural purposes. Its properties make it almost ideal for use: it does not affect the viability of the seeds, it does not contain toxic residues and leaves little allowed residue on the grains [1]. It can be found under various trade names (Celphos, Phosfume, Phostoxin, Quickphos and others) most commonly formulated as tablets, pellet, granules or powder [4]. AIP is not toxic per se, but active pesticide component - the toxic gas phosphine PH₃, which is formed in contact with water, acids or moisture, is responsible for its toxicity [5]. It is a colorless highly toxic, extremely flammable gas with a specific garlic odor and has a short half-life of 5-24 hours.

Mechanisms of toxicity. Although the exact mechanism of action of phosphine is not well known, it is thought to inhibit mitochondrial cytochrome oxidase and oxidative phosphorylation [2]. This ability to inhibit cytochrome c oxidase is more pronounced in vitro, whereas in vivo phosphine shows much lower activity. This results in a 70% reduction in oxidative respiration and a decrease in mitochondrial membrane potential [6,7].

Other mechanisms are also involved in the occurrence of the disruption of cellular respiration. The production of highly reactive hydroxyl radicals in the presence of phosphine along with the inhibition of the enzymes catalase and peroxidase lead to subsequent cell damage through lipid peroxidation [7].

Clinical manifestations. Clinical signs and symptoms occur shortly after ingestion of AIP. The main characteristic of AIP poisoning is the presence of systemic toxicity, but the first and most common signs are vomiting and abdominal pain. Cardiovascular involvement is due to the direct toxicity of phosphine to myocytes and adrenal glands, as well as fluid loss [8]. Marked hypotension, tachycardia, tachypnea, several ECG changes, metabolic acidosis, acute renal failure and irreversible shock are often described [8,3,7]. Although rare, ECG changes suggestive of myocardial infarction have also been reported in association with acute AIP poisoning [9,10]. Pulmonary edema, either cardiogenic or non-cardiogenic, may also be present [7,8].

Other less common manifestations of ALP poisoning are: hepatic necrosis, disseminated intravascular coagulation and acute tubular necrosis. There is conflicting evidence for magnesium levels disorder [7]. Phosphines and phosphides also have direct corrosive effects on tissues [11]. Although rare, local thermal injuries such as gastrointestinal ulcers, hemorrhages, and external skin burns have been reported in patients with lethal outcome, presumably caused by the use of potassium permanganate [12]. Such changes are internal and difficult to observe, therefore, they could often remain unrecognized and undiagnosed, contributing to the unfavorable outcome of AIP poisoning [13].

Treatment. Since there is no antidote for AIP poisoning, therapy mainly consists of supportive measures which should start as early as possible. Treatment protocols also vary from center to center. Current protocols recommend the use of potassium permanganate solution for gastric lavage because it oxidizes phosphine to non-toxic phosphate, preventing further absorption, which is followed by application of activated charcoal through a nasogastric tube. In order to reduce stomach pain, acidity and further release of phosphine, the use of antacids, proton pump inhibitors and H₂ blockers is also recommended [3,14]. According to recent and contrary to previous studies, the use of activated charcoal and potassium permanganate is useless and even harmful to AIP poisoning. Some authors believe that the use of water-based solutions such as activated charcoal and potassium permanganate leads to greater release of phosphine-gas from the AIP [15]. In addition, AIP has a molecular weight of only 58 Daltons, which is much less than the absorption power of activated charcoal [16]. Cases of hemolysis and methemoglobinemia have also been reported in patients treated with potassium permanganate, which is considered to be a strong oxidizing agent [17]. Newer treatment protocols prefer the use of vegetable oils and liquid paraffin rather than water-soluble substances, since they prevent greater fumigation of phosphine and provide better motility of the gastrointestinal tract. This has been confirmed by some *in vitro* studies, as well as some case reports showing reduced acute AIP toxicity following the use of vegetable oils [16].

The results of experimental and clinical studies suggest the use of many other potential antidotes such as: glutathione, N-acetylcysteine, vitamins C and E, boric acid, magnesium sulfate, melatonin, L-carnitine and others, which are thought to reduce harmful oxidative properties of AIP, but for most of them additional assessment is required [18].

Management of severe hypotension is still a current issue for clinicians as it is a major factor affecting the severity and outcome of poisoning. A retrospective study conducted in Ethiopia reported a lower mortality rate of about 31% in hypotensive patients treated according to a protocol containing isotonic crystalloid solutions, dopamine, magnesium sulfate, hydrocortisone, and calcium gluconate in addition to gastric lavage [19]. Other authors believe that the usual treatment with high doses of crystalloid isotonic solutions gives unsatisfactory results. Vasoactive amines (dopamine, norepinephrine and phenylephrine) also give limited success in shock resuscitation [20]. According to Marashi et al., the poor response to massive crystalloid administration and vasoactive substances is due to insufficiency of the vessel wall integrity and their increased permeability. They believe that congestion of the organs and fluid transduction in the serous cavities is due to increased permeability and is not associated with heart failure [21]. Having this in mind, they suggest the use of high-molecular-weight colloidal solutions as volume expanders and resuscitation liquids. With this treatment they have successfully treated a patient with acute AIP poisoning [22]. Corticosteroids are still used in the treatment of AIP poisoning to reduce the doses of vasoac-

tive substances, to potentiate the body's response to endogenous and exogenous catecholamines and to prevent the development of acute respiratory distress syndrome [23]. In order to find a solution for hemodynamic instability in patients with AIP intoxication, a single-centric randomized controlled trial was performed for the use of intralipid emulsion as an adjuvant therapy. Half of the patients received a continuous 20% intralipid emulsion (ILE) along with supportive treatment, and the rest did not. The benefits of ILE have been based on the known liposolubility of phosphine (phosphorus trihydride) with the assumption that ILE can counteract its toxic effects. The results of the study showed that intralipid emulsion was an effective and safe therapy, but the differences in mortality and mean systolic pressure between the groups were insignificant, while the need for intubation and mechanical ventilation were significantly smaller, confirming its therapeutic effect [24,25].

The second major problem faced by clinical toxicologists is *the management of severe metabolic acidosis*. Many authors use intravenous sodium bicarbonate to overcome acidosis. Some of those who corrected acidosis by intravenous administration of sodium bicarbonate, guided by basal excess, did not find a significant difference in pH and serum bicarbonate values between surviving and non-surviving patients [26]. There are also authors who believe that intravenous sodium bicarbonate cannot resolve metabolic acidosis, as HCO₃⁻ remains in the extracellular compartment, while intracellular acidosis worsens. According to them, generalized hypoperfusion is a major cause of severe metabolic acidosis and suggest the focus of treatment to be on management of hypotension with limited use of intravenous bicarbonate only in cases with pH less than 7 [27].

There are also conflicting opinions regarding cardiac toxicity. Some authors consider myocardial injury to be the most likely mechanism for cardiovascular toxicity and suggest digoxin, an intra-aortic balloon pump, and trimetazidine to support cardiac function [28], while others consider tissue hypoperfusion and intracellular acidosis responsible for reduced cardiac function. More recently, the application of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been considered the most promising technique for providing temporary cardiorespiratory support [29, 30]. Some authors believe that high-dose insulin improves carbohydrate energy utilization and may improve myocardial contractility. They report that four out of five patients treated with this hyperinsulinemia-euglycemic approach survived [31].

Another important part of treatment is the *tracking and treatment of electrolyte imbalances*, which may be responsible for cardiac dysfunction. Hypomagnesemia is often observed in patients acutely intoxicated with AIP, especially in those with hypotension and arrhythmia [32], but the therapeutic effects of magnesium sulfate supplementation are contradictory. Some studies have reported significantly fewer complications and reduced mortality in patients substituted for magnesium sulfate [33,34]. Contrary to this, in another study, no hypomagnesemia was observed, nor a significant difference in mortality between patients treated with and without magnesium sulfate was detected [35]. Therefore, most authors believe that magnesium sulfate should not be administered routinely, but only in patients with proven low levels [36]. Ca gluconate due to its mild membrane-stabilizing effects is given together with magnesium sulfate for the treatment of ECG changes in patients acutely poisoned with ALP [33,36]. A wide range of changes in potassium and calcium levels can be expected. Their correction is strongly recommended together with the treatment of acidosis (for pH <7) that may contribute to overcoming conduction disturbances [16].

Prognostic markers. It is generally accepted that mortality depends on the ingested dose, the severity of the poisoning, the duration and irreversibility of the shock despite the application of resuscitation measures. Although it is known that a dose of 150-500 mg AIP is potentially lethal and that one tablet is sufficient for fatal outcome [37], a rare case of survival after AIP poisoning with the same dose, the same formulation (Phostoxin), the same time to hospitalization and the same supportive treatment as ours has been described [38].

Numerous clinical and laboratory findings may serve as predictors of mortality in patients with AIP poisoning. According to the results of one Iranian study that used multiple regression analysis, systolic blood pressure, Glasgow coma score, urinary output and serum bicarbonate had the highest predictive value [39]. Variables such as systolic blood pressure, Glasgow coma score, leukocyte number, glucose levels, urea, blood pH, electrocardiogram changes, and number of ingested AIP tablets have been shown to be useful prognostic parameters in another study [40]. But the severity of the poisoning also depends on the form, i.e., the activity of the consumed preparation that contains AIP. Tablet consumption is associated with severe metabolic acidosis and high mortality, because they contain a fresh and active compound. Broken tablets or granular forms contain less active compound and therefore cause milder hypotension, milder metabolic acidosis and correspondingly lower mortality. Powdered forms of tablets do not cause systemic effects because they are inactive [3]. Arrhythmia is the most common cause of death in the first 24 hours, while in the following days death is usually due to the presence of shock, acidosis, acute respiratory distress syndrome and arrhythmia [32].

In this paper we presented the first case of AIP poisoning treated in our Clinic after ingestion of a potentially fatal dose of one tablet of phostoxin (containing 3 grams of AIP) by a young woman. The diagnosis was made on the basis of medical history and clinical presentation, while a confirmation test with silver nitrate was not available at our institution. The patient received a single dose of about 50 grams of medical charcoal orally, as it is recommended up to 4 hours after poisoning with solid preparations of AIP in toxic doses, but in our case it proved to be insufficient to absorb this toxic substance. According to some authors, this may be due to the low molecular weight of AIP [16]. Gastric lavage was not performed because the patient vomited multiple times and because of the possibility of increased AIP disintegration and increased toxicity with solutions composed of water [32]. Since we had no experience with such poisonings, neither potassium permanganate nor liquid paraffin was prescribed for decontamination. Although stable on admission, she soon became hypotensive and did not respond to standard supportive treatment, most likely due to the severe metabolic acidosis she developed. After she was transferred to the intensive care unit, she developed signs of multiorgan involvement, pulmonary edema, and respiratory failure despite all resuscitation measures. Signs of severe poisoning and prognostic factors for lethal outcome were present in this patient soon after admission to the hospital, and the lethal outcome occurred on the fourth day. The failure of conventional treatment protocols in our and in many other cases, and, in general, the high mortality from deliberate poisoning with AIP preparations were our motive to conduct a literature review and discover other therapeutic modalities that would yield better results.

It could be concluded that after many years each piece of the puzzle called acute AIP poisoning remains unsolved, including the main mechanism of toxicity. It is obvious that the management of

acute oral poisoning with AIP is a challenging problem that clinicians still encounter. New knowledge is needed to answer the exact toxicokinetic and toxodynamic mechanisms, as well as additional randomized trials on the effectiveness of newer therapeutic modalities. In the absence of antidote and consensus on treatment, until newer and more successful therapeutic strategies are developed, the key to treatment is rapid decontamination and prompt resuscitation and initiation of supportive measures. In the meantime, to reduce mortality in general, it is advisable for governments to restrict the easy availability of this pesticide.

REFERENCES

1. Wahab A, Rabbani MU, Wahab S, Khan RA. Spontaneous self-ignition in a case of acute aluminum phosphide poisoning. // *Am J Emerg Med.* 2009; 27:752-6.
2. Mehrpour O, Jafarzadeh M, Abdollahi M. A systematic review of aluminium phosphide poisoning. // *Arh Hig Rada Toksikol.* 2012; 63:61-73.
3. Singh Y, Joshi SC, Satyawali V, Gupta A. Acute aluminium phosphide poisoning, what is new?. // *Egypt J Intern Med.* 2014; 26: 99-103.
4. Moghadamnia AA. An update on toxicology of aluminum phosphide. // *DARU J Pharm Sci.* 2012; 20:25-40.
5. Sudakin DL. Occupational exposure to aluminium phosphide and phosphine gas? A suspected case report and review of the literature. // *Hum Exp Toxicol.* 2005; 24:27-33.
6. Valmas N, Zyrin S, Ebert PR. Mitochondrial uncouplers act synergistically with the fumigant phosphine to disrupt mitochondrial membrane potential and cause cell death. // *Toxicology.* 2008; 252:33-9.
7. Proudfoot AT. Aluminium and zinc phosphide poisoning. // *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47(2):89-100. doi: 10.1080/15563650802520675.
8. Bogle RG, Theron P, Brooks P, Dargan PI, Redhead J. Aluminium phosphide poisoning. // *Emerg Med J.* 2006; 23:e3.
9. Ghosh S, Biswajit M, Chatterjee PK, Saurabh S, Sudeep KN, Shukla P, Sharmistha C. Aluminum Phosphide Poisoning Presenting like Acute Myocardial Infarction in a Young Girl. // *J Assoc Physicians India.* 2018; 66(10): 92-3.
10. Sahoo D, Kujur ST, Das DS, Dey A, Devi S. Aluminium Phosphide Poisoning: Early doi: 10.7759/cureus.10237
11. Glinderman D, Eismann F, Bergman A, Kuschik P, Stottmeister U. Phosphine by bio-corrosion of phosphide-rich iron. // *Environ Sci Pollut Res Int.* 1998; 5:71-4.
12. Mirakbari SM. Hot charcoal vomitus in aluminum phosphide poisoning – A case report of internal thermal reaction in aluminum phosphide poisoning and review of literature. // *Indian J Anaesth.* 2015; 59: 433-6.
13. Mirakbari SM. Proposal for a new mechanism of action for aluminum phosphide (ALP) for causing local injuries in ALP poisoning: Should treatment strategies be modified? // *Hum Exp Toxicol.* 2016; 35(10): 1145-6. DOI: 10.1177/0960327115619221.
14. Chugh SN, Mittal A, Seth S, Chugh K. Lipid peroxidation in acute aluminum phosphide poisoning. // *J Assoc Physicians India.* 1995; 43: 265-6.
15. Sanaei-Zadeh H, Marashi SM. Gastric decontamination in aluminium phosphide poisoning: A case against the use of water-based solutions. // *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016; 67: 339-40.
16. Farahani MV, Soroosh D, Marashi SM. Thoughts on the current management of acute aluminum phosphide toxicity and proposals for therapy: An Evidence-based review. // *Indian J Crit Care Med.* 2016; 20:724-30.

17. Sanaci-Zadeh H. Aluminum phosphide poisoning and development of hemolysis and methemoglobinemia. // *Indian J Crit Care Med.* 2012;16:248-9.

18. Karimani A, Mohammadpour AH, Zirak MR, Rezaee R, Megarbane B, Tsatsakis A, Karimi G. Antidotes for aluminum phosphide poisoning—an update. // *Toxicol Rep.* 2018; 5:1053-9.

19. Bogale DE, Ejigu BD, Muche TA. Clinical Profile and Treatment Outcome of Aluminum Phosphide Poisoning in Felege Hiwot Referral Hospital, Northwest Ethiopia: A Retrospective Study. // *Open Access Emerg Med.* 2021; 13: 239-48.

20. Baeceri M, Shariatpanahi M, Baghaei A, Ghasemi-Niri SF, Mohammadi H, Mohammadirad A, et al. On the benefit of magnetic magnesium nanocarrier in cardiovascular toxicity of aluminum phosphide. // *Toxicol Ind Health.* 2013; 29: 126-35.

21. Marashi SM, Arefi M, Behnoush B, Nasrabadi MG, Nasrabadi ZN. Could hydroxyethyl starch be a therapeutic option in management of acute aluminum phosphide toxicity? // *Med Hypotheses.* 2011; 76: 596-8.

22. Marashi SM, Nasri Nasrabadi Z, Jafarzadeh M, Mohammadi S. Hydroxyethyl starch could save a patient with acute aluminum phosphide poisoning. // *Acta Med Iran.* 2016; 54: 475-8.

23. Shadnia S, Soltaninejad K. Spontaneous ignition due to intentional acute aluminium phosphide poisoning. *J Emerg Med.* 2009; 40: 179-81.

24. Elgazzar FM. Assessment of Intravenous lipid emulsion as an adjuvant therapy in acute aluminum phosphide poisoning: A randomized controlled trial. // *QJM - Int J Med.* 2020; 113 (Supplement_1): hcaa049-001.

25. ELabdeen S, Saad K, Oreby M, Elgazzar F. Assessment of Intravenous Lipid Emulsion as an Adjuvant Therapy in Acute Aluminum Phosphide Poisoning: A Randomized Controlled Trial. // *Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology.* 2020 Jan 1; 34 (1): 51-68.

26. Jaiswal S, Verma RK, Tewari N. Aluminum phosphide poisoning: Effect of correction of severe metabolic acidosis on patient outcome. // *Indian J Crit Care Med.* 2009; 13: 21-4.

27. Marashi SM, Nasri-Nasrabadi Z. Can sodium bicarbonate really help in treating metabolic acidosis caused by aluminium phosphide poisoning? // *Arh Hig Rada Toksikol.* 2015; 66:83-4.

28. Mehrpour O, Farzaneh E, Abdollahi M. Successful treatment of aluminum phosphide poisoning with digoxin: A case report and review of literature. // *Int J Pharmacol.* 2011; 7:761-4.

29. Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Rahimi M, Hajemailei M, Taherkhani M, Sadeghi R. Successful treatment of aluminium phosphide poisoning by extracorporeal membrane oxygenation. // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016; 118(3):243-6.

30. Marashi SM. A new concept against the priority of vasoactive agents in the management of severe hypotension associated with aluminum phosphide poisoning. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20:3517-8.

31. Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A. Two years epidemiological survey of aluminium phosphide poison. // *Iran J Toxicol.* 2007; 1:1-9.

32. Mostafazadeh B. Aluminium phosphide poisoning. *Toxic Drug Testing.* 2012; 15:345-60.

33. Navabi SJ, Reza HY. Comparison of the prognosis of the new and old therapeutic protocols in poisoning by phosphide compounds article info. // *J Kermanshah Univ Med Sci.* 2017; 21: 23-6

34. Vaidyanathan R, Hg A, Noor A, Adarsh S. Comparative study of management of aluminum phosphide poisoning -our experience. // *J Evid Based Med Healthcare.* 2020; 7: 2349-562. doi: 10.18410/jebmh/2020/445

35. Siwach SB, Singh P, Ahlawat S, Dua A, Serum SD. Tissue mag-

nesium content in patients of aluminum phosphide poisoning and critical evaluation of high dose magnesium sulphate therapy in reducing mortality. // *J Assoc Physicians India.* 1994; 42 (2): 107-10.

36. Hashemi-Domeneh B, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, et al. A review of aluminum phosphide poisoning and a flow-chart to treat it. // *Arh Hig Rada Toxicol.* 2016; 67 (3): 183-93. doi: 10.1515/aiht-2016-67-2784

37. Goel A, Aggarawal P. Pesticide poisoning. // *Natl Med J India.* 2007; 20 (4): 182-191.

38. Prakash S, Gupta HO, Wankhade PR, Khatri R. Rare Survival in a Case of Aluminium Phosphide Poisoning. // *J Anesth Crit Care Open Access.* 2015; 2(5):00068

39. Farzaneh E, Ghobadi H, Akbarifard M, Nakhaee S, Amirabadizadeh A, Akhavanakbari G, Keyler DE, Mehrpour O. Prognostic Factors in Acute Aluminum Phosphide Poisoning: A Risk Prediction Nomogram Approach. // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018; 123 (3): 347-55.

40. Shadnia S, Mehrpour O, Soltaninejad K. A simplified acute physiology score in the prediction of acute aluminum phosphide poisoning outcome. // *Indian J Med Sci.* 2010; 64: 532-9.

SUMMARY

FATAL ACUTE ALUMINIUM PHOSPHIDE POISONING - CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW WITH REFERENCE TO CURRENT TREATMENT PROTOCOLS AND OUTCOME

¹Petkovska L., ¹Babulovska A., ¹Simonovska N., ¹Kostadinovski K., ²Brezovska J., ³Zafirova B.

¹University Clinic for Toxicology, Faculty of Medicine; ²Institute of Medical and Experimental Biochemistry, Faculty of Medicine; ³Institute of Anatomy, Faculty of Medicine; Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia

Aluminum phosphide (AIP) has been known for more than 80 years as an effective pesticide for grain protection, but also as a suicidal agent used for human self-poisoning. Phosphine gas released in contact with stomach acid after oral ingestion of AIP is responsible for its toxicity. The poison affects all systems, so the mortality rate is quite high, especially after deliberate ingestions. We report the first case of severe AIP poisoning seen in our institution with a fatal outcome and furthermore, we present literature review on existing and newer treatment options.

A 35-year-old woman with a history of epilepsy was admitted to the University Clinic for Toxicology in Skopje two hours after deliberate ingestion of one tablet of phostoxin (AIP). The first signs of poisoning were vomiting and abdominal pain, leukocytosis, prolonged PT, as well as inverted T waves in D3, AVF and left precordial leads on ECG. After developing respiratory failure and hypotension she was transferred to the intensive care unit (ICU). Her blood pressure was 80/40 mmHg, pulse rate 120/min. Laboratory findings showed signs of hepatic lesion, rhabdomyolysis and renal failure (AST 2267.42 U/L, ALT 2102.26 U/L, CPK 1334.81U/L, blood urea nitrogen 23.03 mmol/L, creatinine 211.9 μ mol/L). Arterial blood gas analyses showed metabolic acidosis (pO₂ 9.6 kPa, pCO₂ 4.14 kPa, pH 7.15, bicarbonate 11 mmol/L, BE -15). The patient was placed on mechanical ventilation. Despite fluid supplementation, intensive therapy and inotropic support, hemodynamic instability worsened and cardiopulmonary resuscitation was performed three times. Un-

fortunately, the patient had a fatal outcome on the fourth day of intoxication.

Solid formulations of AIP are very toxic. One tablet of phostoxin containing 3 grams of AIP is sufficient for the progression of life-threatening symptoms and fatal outcome. In the absence of antidote and elucidated mechanisms of toxicity, the key to treatment is rapid decontamination and initiation of resuscitation measures.

Keywords: aluminum phosphide, phosphine, toxicity, treatment protocols, outcome.

РЕЗЮМЕ

СМЕРТЕЛЬНОЕ ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ФОСФИДОМ АЛЮМИНИЯ - ОТЧЕТ О СЛУЧАЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ СО ССЫЛКОЙ НА ТЕКУЩИЕ ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ

¹Петковская Л., ¹Бабуловская А., ¹Симоновская Н.,
¹Костадиновская К., ²Брезовская Дж., ³Зафирова Б.

¹Университетская клиника токсикологии, медицинский факультет; ²Институт медицинской и экспериментальной биохимии, медицинский факультет; ³Институт анатомии, медицинский факультет Университета им. Кирилла и Методия в Скопье, Республика Северная Македония

Фосфид алюминия (AIP) известен не только как эффективный пестицид для защиты зерна, но и как способ самоубийства. Газообразный фосфин, выделяющийся при контакте с желудочной кислотой после перорального приема AIP, ответственен за его токсичность. Яд поражает все системы, поэтому смертность довольно высокая, особенно после приема внутрь. Сообщается о случае тяжелого отравления AIP со смертельным исходом; представлен обзор литературы и способы лечения.

35-летняя женщина с эпилепсией в анамнезе была госпитализирована в Университетскую клинику токсикологии в Скопье через два часа после приема одной таблетки фосфоксида (AIP) с целью самоубийства. Первыми признаками отравления были рвота и боли в животе, лейкоцитоз, длительная ПТ, а также инвертированные волны Т в D3, AVF и левых прекардиальных отведениях на ЭКГ. После развития дыхательной недостаточности и гипотензии пациентку перевели в отделение интенсивной терапии. Давление - 80/40 мм рт.ст., частота пульса - 120 в минуту. Лабораторные данные показали признаки поражения печени, сопровождаемого рабдомиолизом и почечной недостаточностью (АСТ 2267,42 Ед/л, АЛТ 2102,26 Ед/л, КФК 1334,81 Ед/л, азот мочевины крови 23,03 ммоль/л, креатинин 211,9 мкмоль/л). Анализ газов артериальной крови показал метаболический ацидоз (PO₂ 9,6 кПа, pCO₂ 4,14 кПа, pH 7,15, бикарбонат 11 ммоль/л, BE - 15). Пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. Сердечно-легочная реанимация проведена трижды. Несмотря на добавление жидкости, интенсивную терапию и инотропную поддержку, гемодинамическая нестабильность усилилась. К сожалению, у пациента на четвертый день интоксикации наступил летальный исход.

Твердые составы AIP весьма токсичны. Одной таблетки фосфоксида, содержащей 3 грамма AIP, достаточно для прогрессирования опасных для жизни симптомов и летального исхода. В отсутствие противоядия и выясненных механизмов токсичности ключом к лечению является быстрая деактивация и начало реанимационных мероприятий.

რეზიუმე

ალუმინის ფოსფიდით მწვავე სასიკვდილო მოწამვლა - შემთხვევა პრაქტიკიდან და ლიტერატურის მიმოხილვა მეურნალობის შედეგების გათვალისწინებით

¹ლ.პეტკოვსკაია, ¹ა.ბაბულოვსკაია, ¹ნ.სიმონოვსკაია,
¹კ.კოსტადინოვსკაია, ²ჯ.ბრეზოვსკაია, ³ბ.ზაფიროვა

¹ტოქსიკოლოგიის საუნივერსიტეტო კლინიკა; ²სამედიცინო და ექსპერიმენტული ბიოქიმიის ინსტიტუტი, მედიცინის ფაკულტეტი; ³კირილესა და მეფოდის სას. უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტი, ანატომიის ინსტიტუტი, სკოპიე, რესპუბლიკა ჩრდილოეთ მაკედონია

ალუმინის ფოსფიდი (AIP) ცნობილია როგორც არამართო ეფექტური პესტიციდი მარცვლეულის დასაცავად, არამედ როგორც სუიციდის საშუალებაც. მის ტოქსიკურობას განსაზღვრავს გაზოვანი ფოსფინი, რომელიც გამოიყოფა კუჭის შეკუმშვისას AIP-ის კონტაქტის შედეგად მისი პერორალური მიღების შემდეგ. საწამლავი აზიანებს ყველა სისტემას, ამიტომაც, სიკვდილობა საკმაოდ მაღალია. აღწერილია AIP-ით მიძიმე სასიკვდილო მოწამვლის შემთხვევა, მოცემულია ლიტერატურის მიმოხილვა და მეურნალობის საშუალებები.

35 წლის ქალი, ანამნეზში ეპილეფსიით, პოსპიტალიზებული იყო სკოპიეს ტოქსიკოლოგიის საუნივერსიტეტო კლინიკაში სუიციდის მიზნით ფოსტოქსინის (AIP) ერთი ტაბლეტის მიღებიდან ორი საათის შემდეგ. მოწამვლის პირველი ნიშნები იყო ღებინება და ტკივილი მუცელში, ლეიკოციტოზი, ხანგრძლივი პტ, ასევე, ინვერსირებული T ტალღები D3-ში, AVF-სა და მარცხენა პრეკარდიულ განხრებში ეკგ-ზე. სუნთქვის უკმარისობის და პიპოტენზიის განვითარების შემდეგ პაციენტი გადაყვანილი იყო ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში; არტერიული წნევა - 80/40 mmHg, პულსის სისწორე წუთში - 120. ლაბორატორიულმა მონაცემებმა აჩვენა ღვიძლის დაზიანება, რაბდომიოლიზით და თირკმლის უკმარისობით (ასპარტატამინოტრანსფერაზა - 2267,42 ერთ/ლ, ალანინამინოტრანსფერაზა - 2102,26 ერთ/ლ, კრეატინინაზა - 1334,81 ერთ/ლ, შარდოვანას აზოტი - 23,03 მმოლ/ლ, კრეატინინი - 211,9 მკმოლ/ლ). არტერიული სისხლის გაზების ანალიზმა აჩვენა მეტაბოლური აციდოზი (PO₂ - 9,6 კპ, pCO₂ 4,14 - კპ, pH 7,15, ბიკარბონატი - 11 მმოლ/ლ, BE -15). პაციენტი გადაყვანილი იყო ხელოვნურ ვენტილაციაზე. გულ-ფილტვის რეანიმაცია ჩატარდა სამჯერ. სითხის დამატების, ინტენსიური თერაპიის და ინტროპული მხარდაჭერის მიუხედავად, კემოდინამიკური არასტაბილურობა გაძლიერდა. სამწუხაროდ, ინტოქსიკაციის მეოთხე დღეს დადგა ლეტალური გამოსავალი.

AIP-ის მყარი შემადგენლობა ძალიან ტოქსიკურია. ფოსტოქსინის ერთი ტაბლეტი, რომელიც შეიცავს AIP-ს 3 გრამს, საკმარისია სიცოცხლისათვის საშიში სიმპტომების პროგრესირებისა და ლეტალური გამოსავლისათვის. ანტიდოტის და ტოქსიკურობის დაზუსტებული მექანიზმების არარსებობის პირობებში მეურნალობის საშუალებას წარმოადგენს სწრაფი დეჰაქტივაცია და რეანიმაციული ღონისძიებების დაწყება.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА OPDIVO (НИВОЛУМАБ) У ИНОПЕРАБЕЛЬНОЙ ПАЦИЕНТКИ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ НОДУЛЯРНОЙ МЕЛАНОМЫ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ BRAF-МУТАЦИЕЙ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИХ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

^{1,2}Самсония М.Д., ^{1,2}Канделаки М.А., ¹Гибрадзе О.Т., ¹Цанава Т.У., ¹Гварамия Л.Г.

¹Кутаисский государственный университет им. Ак. Церетели, медицинский факультет;
²Фармацевтическая компания – Legion “Provisus”, Кутаиси, Грузия

Меланома – одна из наиболее опасных злокачественных опухолей человека, которая рано метастазирует лимфогенным и гематогенным путем и устойчива к системной полихимиотерапии [1]. Нодулярная (узловая) меланома составляет около 30% всех меланом кожи и наиболее часто локализуется на неизмененной (внешне здоровой) коже конечностей, спины, шеи и головы [2]. Обычно, нодулярная меланома представляет собой небольшой, безболезненный узел плотной консистенции, однако по мере экзофитного роста, объем новообразования резко увеличивается, появляются метастазы в регионарных лимфатических узлах, опухоль изъязвляется и кровоточит [7,13].

В настоящее время, основным методом лечения нодулярной меланомы является хирургическое вмешательство – иссечение опухоли в едином блоке с окружающей кожей, подкожной клетчаткой и подлежащей фасцией с одновременной биопсией сигнальных лимфатических узлов [2,6,8,9]. В плане прогноза, важное значение имеет анатомическая локализация меланомы кожи, в частности установлено, что новообразования, расположенные в области головы и шеи, имеют более неблагоприятный прогноз в сравнении с опухолями, расположенными на конечностях [6,8]. Однако, даже своевременное радикальное лечение больных с первичной меланомой кожи не всегда может предотвратить возникновение рецидива болезни, и с учетом низкой эффективности химиотерапии с дакарбазином, темозоломидом и ломустиним, прогноз остается неблагоприятным [1,2,6,8]. Следует подчеркнуть, что биологическое поведение опухолевых клеток в организме - опухоленосителя, в основном, определяется точковыми мутациями в ключевом онкогене BRAF. В результате вышеуказанных изменений, у пациентов с положительной BRAF-мутацией, имеет место активация митогенного сигнала по пути MAPK/ERK [3-5,10,12,14] и быстрое прогрессирование болезни. Благодаря идентификации спектра мутаций в клетках меланомы, стало возможным создание низкомолекулярных ингибиторов мутированного фермента BRAF (вемурафениб, дабрафениб). Однако, применение препаратов этой группы (в отличие от блокаторов иммунных контрольных точек), у пациентов с нормальным статусом гена BRAF может сопровождаться усилением инвазивного роста новообразования, что чревато труднопрогнозируемыми последствиями [5,10,12,14,18]. Поэтому весьма актуально, еще до начала лечения, четко определить молекулярно-генетические подтипы опухоли.

Внедрение в клиническую онкологию моноклональных антител – ингибиторов блокаторов иммунного ответа (ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб и т.д.) совершило революционный прорыв в области лечения иноперабельных больных [11,15,20-21]. Эти гуманизированные моноклональные антитела (особенно после замены Fc и Fv фрагментов мышиных антител человеческими) селективно блокируют взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) и активируют пролиферацию

T-клеток с развитием полноценного иммунного ответа на все субклоны неопластически трансформированных клеток (с учетом генетической гетерогенности), в результате чего наблюдается быстрый регресс опухоли даже на стадии клинической манифестации процесса [15,18,21].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение эффективности ниволумаба (Opdivo) в монорежиме, у неоперабельной пациентки с местным рецидивом нодулярной меланомы (10х6х6 см), с положительной BRAF мутацией и многочисленными очаговыми изменениями в легких, которые образовались после хирургического вмешательства и шести циклов адьювантной полихимиотерапии по схеме - цисплатин, винбластин, дакарбазин.

Случай из практики. Больная Т., 1952 г.р. Возраст на момент постановки диагноза - 66 лет. Анамнез заболевания: 01.10.2018. При обследовании у онколога (в частной клинике) обнаружено малосмещаемое, опухолевое образование на коже (4х4х3 см), плотной консистенции, в области шеи справа (рядом с околоушной слюнной железой). Произведена биопсия. В материале морфологически диагностирована меланома. 15.10.2018. выполнено КТ исследование органов грудной клетки и брюшной полости с контрастом, выявлены многочисленные метастазы в легких. Клинический диагноз – нодулярная меланома (T_{4b}N₃M_{1c}). 26.10.2018 проведено широкое иссечение опухоли (в едином блоке с окружающей кожей, подкожной клетчаткой), лимфодиссекция и правосторонняя паротидэктомия. на разную глубину дермы и подкожной жировой клетчатки), метастатическое поражение лимфатических узлов шеи и правой околоушной слюнной железы, (ИГХ: Гистологическое заключение: меланома (выявлена инвазия атипичных меланоцитов S100+, Melan A +, HMB45 +, AE1/AE3 -, p53 +, vim +, a sma – слабо позитивный, Ki67+), BRAFmut, функциональный статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - 1320 Ед/л (N <308 Ед/л). С 11.2018 по 05.2019 г. назначена адьювантная полихимиотерапия по схеме - цисплатин, винбластин, дакарбазин (CVD), всего 6 циклов. 10.08.2019 – выполнено КТ-исследование органов грудной клетки и брюшной полости с контрастом, что подтвердило прогрессирование заболевания в динамике: местный рецидив (7х6х6 см) в послеоперационном рубце, увеличение лимфатических узлов средостения, появление новых очаговых образований в легких, снижение массы тела и резкое усиление болевого синдрома. Назначена паллиативная терапия.

Спустя месяц после начала паллиативной терапии пациентка в очень тяжелом состоянии переведена в турецкую клинику (Acibadem Maslak Hospital), где выполнена позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой в режиме “все тело” (рис. 1) и рекомендовано применение препарата опдиво (ниволумаб) в дозе 240 мг (в/в), с интервалом 14 дней. Всего назначено 5 курсов.

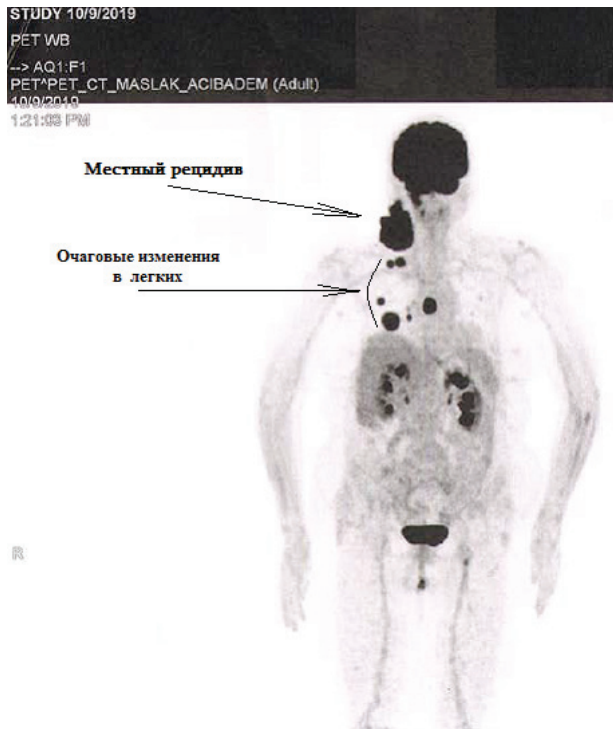


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ФДГ18 исследование в режиме “все тело” - местный рецидив (10х6х6 см) в послеоперационном рубце и очаговые образования в легких (после оперативного вмешательства и 6 циклов полихимиотерапии)

В результате трех курсов анти-PD1 терапии местный рецидив начал резко уменьшаться в размерах, а через 5 курсов вовсе наблюдался полный регресс как местного рецидива, так и многочисленных метастазов в легких. 07.10.2020 – выполнено МРТ области шеи - местный рецидив не обнаружен (рис. 2). Состояние больной удовлетворительное. На фоне применения ниволумаба (в дозе 240 мг с интервалом 14 дней) развитие иммуноопосредованных побочных эффектов не наблюдалось. Пациентка чувствует себя хорошо, боль не испытывает, однако отмечает слабость в верхних конечностях. Больная отказалась от приема анальгетиков и ведет активный образ жизни

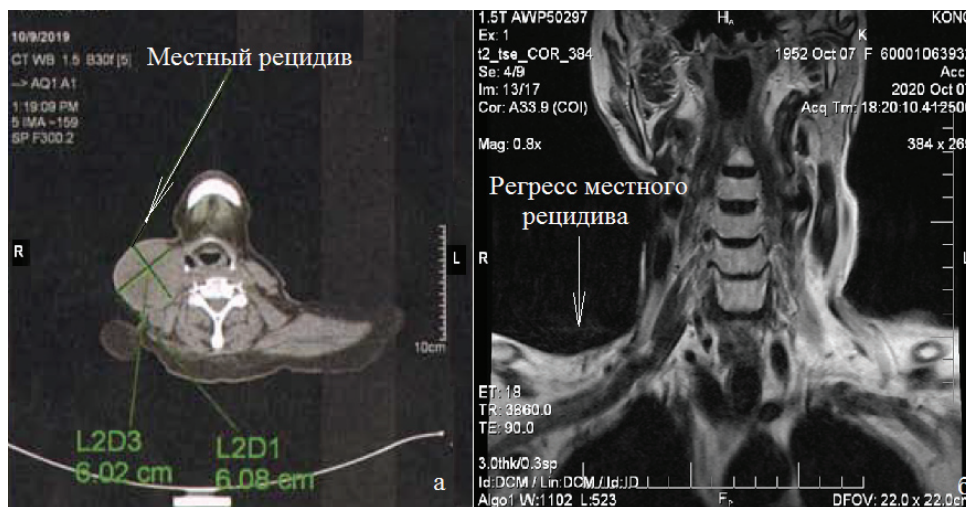


Рис. 2. Регресс местного рецидива по данным КТ и МРТ исследования области шеи).
а - местный рецидив до лечения; б - после применения ниволумаба

(ECOG 0). Содержание ЛДГ в пределах нормы (220 Ед/л).

Из приведенного клинического случая очевидно, что назначение ингибитора блокаторов иммунного ответа - ниволумаба для лечения рецидивной меланомы, показало высокую эффективность даже в режиме монотерапии, без использования низкомолекулярных ингибиторов мутированного фермента BRAF. На основании клинического фармакологического анализа и оценок безопасности ниволумаба рекомендована схема приема - 240 мг каждые две недели (в качестве адъювантной терапии), указанный режим дозирования часто используется во многих передовых профильных учреждениях [10-11,19].

Как известно, иммунологические контрольные точки – это система ингибиторных механизмов, которые с одной стороны, участвуют в регуляции активации иммунного ответа и модулируют его (препятствуют запуску аутоиммунных реакций), а с другой стороны, при развитии злокачественной опухоли блокируют противоопухолевую активность лимфоцитов, что позволяет неопластически трансформированным клеткам ускользать из-под надзора иммунной системы организма-опухоленосителя [11,15-18,21].

На клетках многих типов злокачественных опухолей (меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника) и опухолевого микроокружения, а также на активированных макрофагах и дендритных клетках интенсивно экспрессируются определенные лиганды (PDL1, PDL2), которые, взаимодействуя с рецепторами PD1 и CTLA4, играют значимую роль в иммунном гомеостазе. В организме здорового человека они предотвращают запуск аутоиммунных заболеваний (чрезмерное повреждение клеток при активации иммунной системы), а во время беременности подавляют иммунную систему матери, обеспечивая выживание плода - аллотрансплантата. При онкопатологиях в результате PD1/PDL1/PDL2 взаимодействия, происходит блокада активации и пролиферации Т-лимфоцитов, продукции ими цитокинов и хемокинов, направленных против неопластически трансформированных клеток, и иммунная система не может воспрепятствовать росту опухоли. В связи с этим, активация PD1/PDL1/PDL2 путей считается одним из ключевых механизмов развития иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях и поэтому, рецептор PD1 и его лиганды PDL1 и PDL2 являются перспективными терапевтическими мишенями [5,10,12,14,18].

Специфика действия ингибиторов блокаторов иммунного ответа состоит в том, что эти гуманизированные моноклональные антитела блокируют взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PDL1 и PDL2) на поверхности иммунокомпетентных клеток. В результате такого взаимодействия активируется пролиферация Т-клеток, секреция цитокинов и прекращается ускользание опухоли из-под иммунологического надзора. Клинические исследования показали, что диапазон действия ниволумаба и пембролизумаба весьма широк и не ограничивается только меланомой и немелкоклеточным раком легкого, что свидетельствует об единых механизмах развития иммуносупрессии при опухолевых процессах различного генеза и перспективности применения ингибиторов блокаторов иммунного ответа [11,14,18-21].

На основании клинического фармакологического анализа, во многих исследованиях подтверждена высокая эффективность анти-PD1 терапии при злокачественных новообразованиях, в отличие от полихимиотерапии, однако развитие иммуноопосредованных побочных эффектов (пневмонит, гипофизит, недостаточность коры надпочечников) могут представлять реальную угрозу для жизни онкопациента [14-15,17,19-21] и потребовать от врача прекращения лечения.

Знание молекулярных основ механизмов развития иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях позволяет идентифицировать те терапевтические мишени, воздействие на которых блокирует процесс уклонения неопластически трансформированных клеток от распознавания иммунной системой организма-опухоленосителя. Применение ингибитора контрольных точек – ниволумаба в монорежиме у пациентки с местным рецидивом нодулярной меланомы, с положительной BRAF мутацией и многочисленными очаговыми изменениями в легких, даже в терминальной стадии, обеспечило полный регресс рецидива и существенно увеличило продолжительность жизни иноперабельной онкопациентки.

ЛИТЕРАТУРА

- Blank CU, Reijers ILM, Pennington T, et al. First safety and efficacy results of PRADO: A phase II study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2020; 38; 15S.
- Corrie PG, Marshall A, Nathan PD, et al. Adjuvant bevacizumab for melanoma patients at high risk of recurrence: survival analysis of the AVAST-M trial. *Ann Oncol* 2018; 29:1843.
- Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T.N. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2135-47.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949-54.
- Dummer R, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:358.
- Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: New recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. *J Clin Oncol* 2020; 38;15S.
- Haydu LE, Lo SN, McQuade JL, et al. Cumulative Incidence and Predictors of CNS Metastasis for Patients With American Joint Committee on Cancer 8th Edition Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2020; 38:1429.
- Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36:3441.
- Hauschild A, Dummer R, Santinami M, et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: Five-year analysis of COMBI-AD. *J Clin Oncol* 2020; 38;15S.
- Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 Receptor and Its Ligands PD-L1 and PD-L2 in Cancer Immunotherapy. *Onkopediatria.* 2017; 4(1):49-55. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1684)
- Lebbé C, Meyer N, Mortier L. et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37:867.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1813.
- Madu MF, Franke V, Van de Wiel BA, et al. External validation of the American Joint Committee on Cancer 8th edition melanoma staging system: who needs adjuvant treatment? *Melanoma Res* 2020; 30:185.
- Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:510.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine* [early online publication]. November 16, 2014.
- Samsonia MD, Gibradze OT, Kandelaki MA, Chankseliani GS, Tevdoradze DI. Oncotropic viruses and antitumor autovaccines (review). *Georgian Med News*, 2011, 194: 19-23.
- Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu., Kaperko D.A., Kutekhova G.V. Immune Response Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumor Agents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020; 8(1): 9-22.
- Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol* 2020; 38:567.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *Journal of Clinical Oncology* [early online publication]. March 3, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824.
- Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395:1558.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFICACY OF THE DRUG OPDIVO (NIVOLUMAB) IN A PATIENT DIAGNOSED WITH UNRESECTABLE SKIN MELANOMA, POSITIVE BRAF MUTATION AND DISEASE DISSEMINATION (CASE REPORT)

^{1,2}Samsonia M., ^{1,2}Kandelaki M., ¹Gibradze O., ¹Tsanava T., ¹Gvaramia L.

¹Akaki Tsereteli State University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacy, Kutaisi;

²Pharmaceutical company - Legion "Provisus", Kutaisi, Georgia

The case was analyzed for response to nivolumab (Opdivo) monotherapy in a patient with recurrent skin melanoma (10x6x6 cm) and disease dissemination (with multiple lung metastasis), positive for BRAF mutation that followed upon the local therapy (surgical excision) and 6 cycles of adjuvant chemotherapy (at CVD regimen - cisplatin, vinblastine, dacarbazine).

Histological results: melanoma. Immunohistochemical: S100-positive; Melan A - positive; HMB45 - positive, AE1/AE3 - negative, p53 - positive in most cells, vim - positive, α sma - weak in most cells, Ki67 - positive in 20%, BRAFmut, ECOG performance status 1, LDH - 1320 U/L (N <308 U/L). The effective treatment available for metastatic or unresectable melanoma, Opdivo (nivolumab) was given at a dose of 240 mg every two weeks. Overall, 5 courses were indicated.

Local recurrence of melanoma at the site of the primary excision began to resolve after 3 courses of immunotherapy with checkpoint inhibitor (nivolumab) which led to a significant decrease in the size of the cancer. And 5 courses of nivolumab therapy demonstrated complete regression of local recurrence

and multiple lung metastases. No locoregional recurrence was found on MRI of the neck area. The patient's condition is now satisfactory. She doesn't feel pain and refuses to take pain relievers, leads an active lifestyle (ECOG 0). Serum level of LDH is within normal limits.

Currently, the targeted therapy with low molecular weight selective inhibitors of mutant BRAF (vemurafenib, dabrafenib) and immune checkpoint blockers (nivolumab, pembrolizumab) is generally recommended for unresectable skin melanoma patients bearing BRAF mutations. Despite this dual treatment strategy, the use of even one nivolumab (in monoregimen), showed complete regression of both - the local recurrence and multiple lung metastases in the case of a positive BRAF mutation and substantially improved the survival of inoperable cancer patient.

Keywords: melanoma patients positive for BRAF mutation, polychemotherapy at CVD - regimen of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, local recurrence and multiple lung metastases, checkpoint inhibitors, nivolumab (Opdivo), survival.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА OPDIVO (НИВОЛУМАБ) У ИНОПЕРАБЕЛЬНОЙ ПАЦИЕНТКИ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ НОДУЛЯРНОЙ МЕЛАНОМЫ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ BRAF-МУТАЦИЕЙ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИХ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

^{1,2}Самсония М.Д., ^{1,2}Канделаки М.А., ¹Гибрадзе О.Т., ¹Цанав Т.У., ¹Гварамия Л.Г.

¹Кутаисский государственный университет им. Ак. Церетели, медицинский факультет;

²Фармацевтическая компания - Legion "Provisus", Кутаиси, Грузия

Описан случай применения ниволюмаба (Opdivo) в монорежиме у пациентки с местным рецидивом (10x6x6 см) нодулярной меланомы с положительной BRAF-мутацией и многочисленными очаговыми изменениями в легких, которые образовались после хирургического вмешательства и шести циклов адъювантной полихимиотерапии по схеме - CVD (цисплатин, винбластин, дакарбазин). Гистологическое заключение: меланома, ИГХ: S100+, Melan A +, HMB45 +, AE1/AE3 -, p53 +, vim +, α sma - слабо позитивный, Ki67+, BRAFmut, функциональный статус по шкале ECOG 1, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - 1320 Ед/л (N <308 Ед/л). Для лечения неоперабельной формы меланомы препарат Opdivo (ниволумаб) применен в дозе 240 мг (в/в) с интервалом 14 дней. Всего назначено 5 курсов. В результате трех курсов иммунотерапии местный рецидив начал резко уменьшаться в размерах, а через 5 курсов наблюдался полный регресс как местного рецидива, так

и многочисленных метастазов в легких. После выполнения МРТ области шеи местный рецидив не обнаружен. Состояние больной удовлетворительное, чувствует себя хорошо, боли не испытывает, отказалась от приема анальгетиков и ведет активный образ жизни (ECOG 0). Содержание ЛДГ в пределах нормы.

Несмотря на то, что для лечения пациентов с неоперабельной меланомой кожи с положительной BRAF-мутацией рекомендуют использовать комбинацию низкомолекулярных ингибиторов мутированного фермента BRAF (вемурафениб, дабрафениб) и блокаторов контрольных сигнальных точек (ниволумаб, пембролизумаб), применение только ниволюмаба (в монорежиме) обеспечило полный регресс как местного рецидива, так и многочисленных метастазов в легких при меланоме с положительной BRAF-мутацией и увеличило продолжительность жизни иноперабельной онкопациентки.

რეზიუმე

პრეპარატ ოპდივოს (ნივოლუმები) ეფექტურობის შეფასება ადგილობრივი რეციდივით და ფილტვებში მრავალრიცხოვანი მეტასტაზებით ინოპერაბელურ პაციენტში დიაგნოზით - BRAF-მუტაცია პოზიტიური კვანძოვანი მელანომა (კლინიკური შემთხვევა)

¹მ. სამსონია, ²მ. კანდელაკი, ¹ო. ღიბრაძე, ¹ო. ცანავა, ¹ლ. გვარამია

¹აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ქუთაისი;
²ფარმაცევტული კომპანია Legion "Provisus", ქუთაისი, საქართველო

აღწერილია ინოპერაბელურ ონკოპაციენტში პრეპარატის – ოპდივოს (ნივოლუმები) მონორეჟიმში გამოყენების კლინიკური შემთხვევა. პაციენტს დიაგნოზით - BRAF-მუტაცია პოზიტიური კვანძოვანი მელანომა, ქირურგიული ჩარევის და – ცისპლატინი, ვინბლასტინი, დაკარბაზინი 6 კურსის შემდეგ განუვითარდა ადგილობრივი რეციდივი (10x6x6 სმ) და მრავალრიცხოვანი მეტასტაზები ფილტვებში.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები: S100+, Melan A +, HMB45 +, AE1/AE3 -, p53 +, vim +, a sma – სუსტად დადებითი, Ki67+, BRAFmut. პაციენტის ფუნქციონალური სტატუსი - ECOG 1, LDH – 1320 ერთ/ლ (N <308 ერთ/ლ). ნივოლუმები გამოყენებული იყო დოზით 240 მგ ი/ვ, ინტერვალით 14 დღე. ჩატარდა 5 კურსი. იმუნოთერაპიის 3 კურსის შემდეგ ადგილობრივმა რეციდივმა დაიწყო ზომებში შემცირება, 5 კურსის ფონზე კი საერთოდ გაქრა ფილტვებში არსებულ მრავალრიცხოვან მეტასტაზებთან ერთად. მრტ კვ-

ლევის მონაცემებით ადგილობრივი რეციდივი არ დაფიქსირდა. პაციენტის მდგომარეობა დამაკმაყოფილებელია. ანალგეზიურ საშუალებების მიღების აუცილებლობა გამოირიცხა და პაციენტი დაუბრუნდა ცხოვრების ჩვეულ რიტმს (ECOG 0). ლაქტატდეჰიდროგენაზას შემცველობა სისხლში არის ნორმის ფარგლებში.

მიუხედავად იმისა, რომ ინოპერაბელური (BRAF-მუტაცია პოზიტიური), კანის მელანომის დროს რეკომენდებულია საკონტროლო სასიგნალო წერტილების ბლოკატორების (ნივოლუმები, პემბროლიზუმები) და მუტირებული ფერმენტის (BRAF) ინჰიბიტორების (გემურაფენიბი, დაბრაფენიბი) კომბინაციის გამოყენება, მხოლოდ ნივოლუმებმა მონორეჟიმში უზრუნველყო ადგილობრივი რეციდივის და ფილტვებში არსებული მრავალრიცხოვანი მეტასტაზების სრული რეგრესი, რაც დადებითად აისახა ინოპერაბელური პაციენტის სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე.

ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Зорин Н.А., Казанцева В.А.

Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

Данные литературы свидетельствуют о том, что от разрыва артериальных аневризм (АА) головного мозга погибают от 25 до 35% пациентов. При этом от повторного кровотечения (ПК) из АА, которое чаще случается в течение первых 2-3 недель после разрыва, погибает еще до 35%. Наиболее высокий риск ПК отмечается в первые 24 часа - 9-17% пациентов [8,9,11,12,23]. Чаще в литературе употребляется термин «повторный разрыв», однако на самом деле – это не новый разрыв в новом месте аневризматической стенки, а ПК из ранее образованного отверстия, прикрытого тромбом. В случаях, когда разрыв аневризмы не приводит к летальному исходу, кровотечение останавливается, как правило, спустя считанные секунды, реже может продолжаться несколько минут, что удается визуализировать при эндоваскулярном выключении АА, когда в ходе операции случается интраоперационный разрыв. На мониторе видно, как контраст выходит за границы АА, вначале стремительно, затем все мед-

леннее, и, наконец, спустя 2-3 минуты, выход контраста за пределы АА прекращается. В случаях, когда кровотечение продолжается более 10 минут, это, как правило, приводит к резкому повышению внутричерепного давления (ВЧД). Повышение ВЧД, в свою очередь, влечет резкое снижение перфузии мозга [4,5], что ангиографически проявляется феноменом «стоп-контраст» или иначе «псевдокаротидотромбозом», когда контраст, введенный во внутреннюю сонную артерию (ВСА), доходит только до основания черепа, не проникая в интракраниальные сосуды. Такая ситуация часто приводит к летальному исходу. В случаях, когда кровотечение из АА не является несовместимым с жизнью, оно останавливается в течение нескольких секунд, что происходит благодаря следующим факторам: ангиоспазм несущей артерии, повышение ВЧД, приводящее к снижению градиента давления внутри аневризмы и в окружающей аневризму цистерне, и, как следствие, замедление тока крови через

дефект стенки аневризмы с последующим формированием тромба, как вне аневризмы, так и внутри нее [6,16]. Сформированный тромб в дальнейшем подвергается лизису, как со стороны крови, так и со стороны ликвора, обладающего протеолитическими свойствами. Параллельно с этим происходит процесс превращения тромба в соединительную ткань. Дальнейшая судьба пациента зависит от того, какой из указанных процессов преобладает. Если тромб растворится раньше, чем сформировалась соединительная ткань, - повторное кровотечение более вероятно возникнет в ближайшие дни (конец второй – начало третьей недели после разрыва). В случаях, когда до растворения тромба формируется соединительная ткань, укрепившая дефект стенки аневризмы, ПК может быть отсрочено на месяцы, а иногда и на годы. Поскольку развитие указанных процессов зависит от множества причин, большинство из которых обусловлены индивидуальными особенностями конкретного пациента, заранее предположить в какие сроки произойдет повторное кровотечение невозможно. Следовательно, угроза существует постоянно [5,12]. Большинство авторов рекомендуют не ждать повторного кровотечения и оперировать пациента с разрывом АА как можно быстрее [3,10,15,17,21]. Подобная тактика не лишена смысла, однако при этом часто не учитываются некоторые факторы, которые могут привести к неблагоприятному результату микрохирургического вмешательства. Идеально было бы в экстренном порядке оперировать только тех больных, у которых риск ПК крайне велик. Если оперировать в отсроченном периоде, результаты микрохирургического лечения значительно лучше, чем после операций, проведенных в первые сутки после разрыва АА [1,2,7,20].

Прогнозировать риски ПК крайне сложно, поэтому, с целью облегчения этого процесса, необходимо установить существуют ли предикторы раннего ПК из АА головного мозга, которые позволят большей или меньшей вероятностью прогнозировать его сроки. [13,14,18,19,22].

Цель исследования - определить предикторы развития повторного раннего кровотечения из артериальных аневризм головного мозга и их прогностическое значение.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 394 историй болезни пациентов в возрасте от 18 до 85 лет, лечившихся в Днепропетровской областной клини-

ческой больнице им. И.И. Мечникова по поводу разрыва АА головного мозга в период от 2013 до 2018гг. Мужчин было 203, женщин – 191. Из них 62 пациента умерли до проведения операции, 332 выполнено микрохирургическое клипирование аневризмы в различные сроки. В ходе исследования особое внимание обращали на показатели: возраст, пол, тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess (Н-Н) и уровень нарушения сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) в день поступления и в день операции, динамику среднего артериального давления, нейропсихологический статус пациента, наличие сопутствующей патологии, выраженность субарахноидального кровоизлияния (САК) по Fisher, наличие и объем паренхиматозного компонента кровоизлияния, выраженность и распространенность ангиоспазма (АС), анатомические особенности аневризматического мешка по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) и церебральной ангиографии (ЦАГ).

Полученные данные подвергались статистическому анализу, используя программу Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Среди 394 больных с разрывом АА повторное кровотечение отмечено у 50 (12,7%) больных. Из 62 (16,1%) пациентов, неоперированных по разным причинам, в 10 случаях отмечалось повторное кровотечение, которое явилось причиной смерти. 40 пациентов с ПК прооперированы в различные сроки с послеоперационной летальностью 22,5%.

В разных возрастных группах частота ПК колебалась в пределах от 10,2% у пациентов молодого возраста до 14,8% у пациентов средней возрастной группы. В старшей возрастной группе свыше 75 лет ПК не выявлено (таблица 1).

Анализ результатов клинико-неврологического обследования пациентов показал, что наиболее часто ПК встречались у больных с исходным состоянием по Hunt-Hess 3-4 степени (19,4% и 35%, соответственно). Меньше всего ПК отмечено у пациентов с Hunt-Hess 1 степени (5,9%) наблюдений (таблица 2). Разница эта была статистически значима $p < 0,01$ (уровень значимости $p = 0,003$).

Аналогично наименьшее число ПК из АА отмечено в группе пациентов с уровнем сознания 15 баллов по ШКГ - 8,7%, а наибольшее у больных с уровнем сознания от 12 до 9 баллов (23,4%) (таблица 3), что так же статистически значимо, $p < 0,05$ (уровень значимости $p = 0,026$).

Таблица 1. Повторное кровотечение в зависимости от возраста

Возрастные группы по классификации ВОЗ 2017 года	Количество больных n=394	Показатели ПК абс. (%)
Молодой возраст 18-44 года	108	11 (10,2%)
Средний возраст 45-59 лет	209	31 (14,8%)
Пожилой возраст 60-74 лет	65	8 (12,3%)
Старческий возраст 75-90 лет	12	-

Таблица 2. Частота ПК в зависимости от исходного состояния по Hunt-Hess

Тяжесть состояния по Hunt-Hess	Общее количество больных n=394	Показатели ПК абс. (%)
1	117	7 (5,9%)
2	175	21 (12%)
3	67	13 (19,4%)
4	20	7 (35%)
5	15	2 (13,3%)

Таблица 3. Показатели частоты ПК в зависимости от уровня сознания по ШКГ при поступлении

Уровень сознания в баллах ШКГ	Количество больных n=394	Показатели ПК абс. (%)
15	206	18 (8,7%)
14-13	113	16 (14,2%)
12-9	60	14 (23,4%)
8-5	15	2 (13,3%)

Таблица 4. Показатели частоты ПК в зависимости от сроков после разрыва АА

Сроки с момента первого разрыва	Количество больных с ПК (n=50)	%
1 неделя	21	42%
2 неделя	16	32%
3 неделя	7	14%
4 неделя	6	12%

Таблица 5. Показатели частоты ПК в зависимости от величины среднего артериального давления

Показатели среднего АД	Количество больных n=394	Количество больных с ПК абс. (%)
90-110 мм рт.ст	235	13 (5,5%)
111-130 мм рт.ст	120	28 (22,8%)
131-145 мм рт.ст	39	9 (25%)

Таблица 6. Зависимость ПК от нейропсихологических поведенческих нарушений

Клинические проявления	Количество больных n=394	Количество больных с ПК абс. (%)
Адекватное поведение	115	9 (7,8%)
Снижение критики	209	26 (12,4%)
Психомоторное возбуждение	70	15 (21,4%)

В таблице 4 представлены сроки ПК после разрыва АА. В течение 1 недели оно развилось у 21 (42%) пациента, а у 16 (32%) - в течение второй недели. На 3 и 4 неделе ПК развилось у 7 (14%) и 6 (12%) пациентов, соответственно.

В таблице 5 представлены данные о частоте ПК в зависимости от уровня среднего артериального давления (АД_{ср}). Наиболее часто (25%) ПК отмечались у больных со стойким повышением АД (АД_{ср} 130-145 мм рт.ст.), что было статистически значимо при уровне значимости $p < 0,01$ (уровень значимости $p = 0,001$).

У больных с разрывом АА часто отмечаются нейропсихологические поведенческие нарушения, которые выражаются в снижении критики к своему состоянию, что сопровождается несоблюдением постельного режима. У пациентов

возможно развитие психомоторного возбуждения. У больных со снижением критики к своему состоянию ПК отмечались чаще почти в 2 раза, а у больных с психомоторным возбуждением – в 3 раза (21,4%), что статистически значимо при уровне $p < 0,05$ (уровень значимости $p = 0,027$) (таблица 6).

О наличии и выраженности ангиоспазма (АС) судили по данным транскраниальной доплерографии (ТКДГ). Оказалось, что наиболее часто ПК отмечены у больных без признаков ангиоспазма – 23% и с ангиоспазмом 3 степени – 16,3%. Различия в группах сравнения пациентов с ангиоспазмом 1 и 2 степени были статистически не значимы (таблица 7). Существенных отличий в частоте ПК в зависимости от локализации АА не выявлено (таблица 8).

Таблица 7. Показатели частоты ПК в зависимости от выраженности ангиоспазма по ТКДГ

Выраженность АС	Общее количество больных n=394	Количество больных с ПК абс. (%)
АС отсутствует	26	6 (23%)
АС 1- степени	195	21 (10,8%)
АС 2- степени	87	9 (10,4%)
АС 3- степени	86	14 (16,3)

Таблица 8. Показатели частоты ПК при различной локализации АА

Локализация АА	Общее количество больных n=394	Количество больных с ПК абс. (%)
ВСА	83	9 (10,8%)
ПМА - ПСА	194	25 (12,9%)
СМА	111	16 (14,4%)
Вертебробазилярный бассейн	6	-

ВСА - внутренняя сонная артерия; ПМА - передняя мозговая артерия;
ПСА - передняя соединительная артерия; СМА - средняя мозговая артерия

Таблица 9. Показатели частоты ПК в зависимости от формы аневризматического мешка

Состояние аневризматического мешка	Общее количество больных n=394	Количество больных с ПК абс. (%)
Контур стенки четкие, ровные	184	22 (12%)
Частично тромбирован	98	8 (6,1%)
Наличие дивертикула	112	20 (17,6%)

Оценка формы аневризматического мешка по данным проведенных методов нейровизуализации выявила увеличение количества ПК после разрыва АА при наличии дивертикула до 17,6% случаев, частично тромбированная МА менее склонна к ПК, что отмечено в 6,1% случаев (таблица 9).

Частота ПК не зависит от выраженности субарахноидального кровоизлияния (САК) по Fisher, однако у 32 пациентов, у которых разрыв АА сопровождался формированием внутримозговой гематомы, ПК отмечены у 10 (31,3%) пациентов.

Полученные результаты во многом согласуются с данными литературы [14,19,22,23]. Возраст пациента не может быть предиктором ПК, хотя у лиц среднего возраста они встречаются несколько чаще, чем в других возрастных группах. Однако эти различия недостоверны. Обращает внимание факт, что у лиц старше 75 лет не отмечено ни одного ПК. Тяжесть пациента по Н-Н и уровень нарушения сознания по ШКГ имеет значение для прогнозирования ПК. Чем тяжелее состояние пациента и ниже уровень сознания, тем выше вероятность ПК, что статистически достоверно и согласуется с данными литературы [1,2,13,14,24]. Что касается сроков ПК, то они чаще встречались в первые две недели после разрыва АА (74%), что соответствует данным других исследователей. Значимым предиктором ПК является стойкая артериальная гипертензия. Чем выше АД_{ср}, тем вероятнее развитие ПК, что статистически достоверно. Психомоторное возбуждение пациента также является достоверным предиктором ПК. Выраженность АС может быть предиктором ПК: чем выраженнее АС, тем выше вероятность развития ПК, хотя ввиду недостаточного количества наблюдений эти различия статистически недостоверны. Не выявлено статистически достоверных различий в частоте ПК при разной локализации АА. В прогнозировании ПК имеет значение состояние аневризматического мешка: при его частичном тромбировании вероятность ПК ниже, а при наличии дивертикулов – существенно выше, чем при АА с гладкими правильными формами. Выраженность САК по Fisher не может быть предиктором ПК, а наличие гематомы наиболее часто (31,3%) сопровождается ПК, хотя объяснить это довольно трудно.

Выводы. Статистически достоверными предикторами повторного кровотечения являются тяжесть состояния па-

циента по шкале Hunt-Hess 3-4 степени (p=0,003) и уровень нарушения сознания по шкале ШКГ 9-12 баллов (p=0,026), а стойкая артериальная гипертензия у больных с АД_{ср} 130-145 мм рт.ст. приводит к повторному кровотечению наиболее часто – в 25% случаев (p=0,001). Психомоторное возбуждение пациента приводит к повторному кровотечению у 21,4% больных (p=0,027), а наличие дивертикула в стенке аневризмы в 17,6% случаев. Повторное кровотечение чаще возникает у пациентов без АС, либо при АС 3 степени (23% и 16,3%, соответственно), однако данные статистически недостоверны.

В данном исследовании повторное кровотечение отмечено у больных с разрывом артериальных аневризм головного мозга в 12,7% случаев, что существенно ниже, чем указывалось в ранее проведенных исследованиях и данных литературы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bravansky N, Dubinsky D, Bruder M, Berkfeld J. Minor subarachnoid hemorrhage: treatment decisions and timing affect outcome. Should we treat these patients and when should we treat them? J. Preliminary evidence. <https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.09.003>
2. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Karuapoma Jr, Derdain SP, Dion J, Higashida RT et al. Treatment guidelines for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: American Heart Association. American Stroke Association guide for healthcare professionals. Stroke . 2012; 43 (6): 1711–37. 10.1161 / STR.0b013e3182587839
3. Eliava ShSh, Yakovlev SB, Belousova OB, Pilipenko YuV, Heyreddin AS, Shekhtman OD, Okishev DN, Konovalov AN, Mikeladze KG, Arustamyan SR, Bocharov AV, Bukharin EYu, Kurdyumova NV, Tabasaransky TF. The principles for choosing a surgical technique for patients with acute cerebral aneurysm rupture. The journal «Questions of neurosurgery» named after N.N. Burdenko. 2016; 80 (5): 15-21. <https://doi.org/10.17116/neiro201680515-21>
4. Gaash M, Schiefecker AJ, Kofler M, Bier R, Russ V, Pfausler B et al. Cerebral autoregulation in predicting delayed cerebral ischemia and clinical outcomes in patients with poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. CritCareMed. 2018; 46 (5): 774-780. DOI: 10.1097 / CCM.0000000000003016.

5. Grote E, Hassler V. Critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1988; 22 (4): 654-661. DOI: 10.1227 / 00006123-198804000-00006.

6. Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Kanno I, Shirane R, Yoshimoto T, Yasui N. Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000; 93 (6): 1014-1018. DOI: 10.3171 / jns.2000.93.6.1014.

7. Javadpour M, Silver N. Subarachnoid haemorrhage (spontaneous aneurysmal). *BMJ Clin Evid*. 2009;2009:1213.

8. Kienzler J, Marbacher S, Remonda L, Soleman J, Ai Schlaeppi J, Leupold U, Fandino J. Outcome after In-Hospital Rebleeding of Rupture of Intracranial Aneurysms. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2016 May;77(3):207-21. doi: 10.1055/s-0035-1570007.

9. Krylov VV., edited. *Microsurgery of cerebral aneurysms*. 2011.511-26c.

10. Krylov VV, Dashyan VG, Shatokhin TA, Sharifullin FA, Solodov AA, Pririodov AV, Levchenko OV, Tokarev AS, Khamidova LT, Kuksova NS, Airapetyan AA, Kalinkin AA. The choice of the timing of open surgical treatment of patients with ruptured cerebral aneurysms complicated by massive basal subarachnoid hemorrhage. (FISHER 3). *Neurosurgery*. 2015; (3): 11-17. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2015-0-3-11-17>

11. Lawton MT, Weits GE. Subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2017. 377 (3), 257-266.

12. Liu Q, Jiang P, Wu J et al. Intracranial aneurysm rupture score may correlate to the risk of rebleeding before treatment of ruptured intracranial aneurysms. *NeuroSci* 40, 1683–1693 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03916-1>

13. Lo BV, Fukuda H, Nishimura Y, Farrokyar F, Tabane L, Levin MA. A systematic review of clinical prediction tools and prognostic factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *SurgNeurol Int*. 2015; 6: 135

14. Lord AS, Fernandez L, Schmidt JM et al. Influence of rebleeding on the course and frequency of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. -2012. - T. 78, No. 1. - P. 31–37.

15. Rodriguez-Hernandez A, Sugru ME, Ahavan S. et al. Current treatment of middle cerebral artery aneurysms: surgical results with a “clip first” policy. *Neurosurgery*. - 2013. -- T. 72 (3). - S. 415-427.

16. Russ V, Helbock R. Early brain injury after severe subarachnoid hemorrhage. *CurrNeurolNeurosci Rep*. 2019; 19:78.

17. Shekhtman OD, Eliava ShSh, Yakovlev SB, Pilipenko YuV, Konovalov AN. The modern role of microsurgery in the treatment of large and giant aneurysms of the internal carotid artery. The journal «Questions of neurosurgery» named after N.N. Burdenko. 2016; 80 (5): 51-61. <https://doi.org/10.17116/neuro201680551-61>

18. Shklener S, Melges A, Korchut A, Zaluska V, Troyanovski T, Reidak R et al. Predictive model for patients with low-severity subarachnoid hemorrhage at 30-day follow-up: a 9-year cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5 (6): e007795.

19. Solanki K, Pandey P, Rao KWLN. Predictors of aneurysmal rebleeding prior to definitive surgical or endovascular treatment. *Acta Neurochir* 158, 1037-1044 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2784-6>

20. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung S, Forsting M, Rinkel G et al. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Bleeding. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35 (2): 93-112. 10.1159 / 000346087

21. Steklakova A, Bradak O, Charvat F, De Lasi P. Clip in First Policy in the Management of Intracranial Aneurysms of SMA:

One Center Experience with a Systematic Literature Review. *Acta Neurochirurgica*. 2016

22. Taha AG, Lee FS, Xu XK et al. Risk factors for rebleeding from aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systemic review and meta-analysis. *Neurosurgery*. - 2014. - T. 21.- S. 113-123.

23. Zhao B, Fang Yi, Xiong Yi, Yin R, Zheng K, Li Z, Tang X, Yang X, Zhong M, AMPAS Study Group. Aneurysm Rebleeding after Poor Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors and Impact on Clinical Outcome ... *J Neurol Sci*. 2016; 371: 62-66. DOI: 10.1016 / j.jns.2016.10.02

24. Grygoruk OP. Treatment of cerebral arterial aneurysms in the elderly [dissertation]. Kiev. Romodanov Neurosurgery Institute. 2007.

SUMMARY

PREDICTORS OF RE-BLEEDING IN THE ACUTE PERIOD OF RUPTURE OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSMS

Zorin M., Kazantseva V.

Dnipro State Medical University, Ukraine

Objective: to identify predictors of early re-bleeding from AA of the brain and to determine their prognostic value.

We carried out a retrospective analysis of 394 case histories of patients aged 18 to 85 years who were treated at the ME “Dnepropetrovsk Regional Hospital named after I. I. Mechnikov” for a ruptured AA brain in the period from 2013 to 2018. There were 203 men and 191 women, of these 62 died without surgery. The rest underwent microsurgical clipping of the aneurysm at various times. During the analysis, attention was paid to the following indicators: age, sex, severity of the condition according to the Hunt-Hess scale (HH) and the level of impairment of consciousness according to the Glasgow Coma Scale (GCS) on the day of admission and on the day of surgery, the mean arterial pressure dynamics, neuropsychological status of the patient, the presence of concomitant pathology, the severity of subarachnoid hemorrhage (SAH) according to Fisher scale, the presence and volume of the parenchymal component of the hemorrhage, the severity and prevalence of angiospasm (AS), anatomical features of the aneurysmal sac according to spiral computed tomography (SCT) and cerebral angiography (CAG).

Out of 394 patients with AA rupture, re-bleeding was observed in 50 patients (12.7%). Among 62 patients with fatal outcome who were not operated due to various reasons (16.1%) in 10 cases there was re-bleeding that was the cause of death. From 40 patients with re-bleeding were operated at various times with a postoperative mortality rate of 22.5%. Within 1 week, re-bleeding developed in 21 patients (42%) and in 16 patients (32%) during the second week. Patients with a decrease in criticism of their condition had repeated bleeding twice as often, in patients with psychomotor agitation - three times more often (21.4%). Most often re-breeding (25%) were observed in patients with poorly corrected blood pressure. The frequency of re-bleeding depending on the severity of angiospasm and localization of aneurysms was statistically insignificant in our study.

Statistically reliable predictors of re-bleeding are the severity of the patient's condition on the Hunt-Hess scale of grade 3-4 ($p = 0.003$) and the level of impairment of consciousness on the GCS scale of 9-12 points ($p = 0.026$), and uncorrected arterial hypertension in patients with mean blood pressure 130- 145 mm

Hg led to re-bleeding most often - in 25% of cases ($p=0.001$). The patient's psychomotor agitation led to re-bleeding in 21.4% of patients ($p=0.027$), and the presence of a diverticulum in the aneurysm wall in 17.6% of cases. Most often, re-bleeding occurred in patients without AS, or with grade 3 AS (23% and 16.3%, respectively), but these data were not statistically reliable.

In this study, re-bleeding was noted in patients with ruptured arterial aneurysms of the brain in 12.7% of cases, which is significantly lower than indicated in previous studies and literature data.

Keywords: rupture of cerebral arterial aneurysms, re-bleeding, risk factors.

РЕЗЮМЕ

ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Зорин Н.А., Казанцева В.А.

Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

Цель исследования - определить предикторы повторного раннего кровотечения из артериальных аневризм головного мозга и их прогностическое значение.

Проведен ретроспективный анализ 394 историй болезни пациентов (203 мужчин и 191 женщина) в возрасте от 18 до 85 лет, лечившихся в ГУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» по поводу разрыва артериальных аневризм (АА) головного мозга в период с 2013 по 2018 гг. Из них 62 неоперированных пациента скончались, остальным выполнено микрохирургическое клипирование аневризм в различные сроки. Проанализированы следующие показатели: возраст, пол, тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess (H-H) и уровень нарушения сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) при поступлении и в день операции, динамика среднего артериального давления, нейропсихологический статус пациента, наличие сопутствующей патологии, выраженность субарахноидального кровоизлияния по шкале Фишера, наличие и объем паренхиматозного компонента кровоизлияния, выраженность и распространенность ангиоспазма (АС), анатомические особенности аневризматического мешка по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) и церебральной ангиографии (ЦАГ).

Из 394 пациентов с разрывом АА повторное кровотечение наблюдалось у 50 (12,7%). При этом из 62 (16,1%) пациентов, неоперированных по разным причинам, в 10 случаях отмечалось повторное кровотечение, явившееся причиной смерти. Из 40 пациентов с повторным кровотечением, которые были прооперированы в разное время, послеоперационная летальность составила 22,5%. В течение 1 недели повторное кровотечение развилось у 21 (42%) пациента и у 16 (32%) пациентов в течение второй недели. У пациентов со снижением критичности к своему состоянию повторные кровотечения наблюдались почти в 2 раза чаще, а у пациентов с психомоторным возбуждением - в 3 раза чаще (21,4%). Наиболее часто повторные кровотечения (25%) наблюдались у пациентов со стойкой артериальной гипертензией. Частота повторного кровотечения в зависимости от выраженности ангиоспазма и локализации аневризм в нашем исследовании была статистически незначимой.

Статистически достоверными предикторами повторного кровотечения являются тяжесть состояния пациента по шкале Hunt-Hess 3-4 степени ($p=0,003$) и уровень нарушения сознания по шкале ШКГ 9-12 баллов ($p=0,026$), а стойкая артериальная гипертензия у больных с АД_{ср} 130-145 мм рт.ст. приводила к повторному кровотечению наиболее часто - в 25% случаев ($p=0,001$). Психомоторное возбуждение пациента приводило к повторному кровотечению в 21,4% случаев ($p=0,027$), а наличие дивертикула в стенке аневризмы - в 17,6% случаев. Повторное кровотечение чаще возникало у пациентов без АС, либо при АС 3 степени (23% и 16,3%, соответственно), однако эти данные статистически недостоверны.

В данном исследовании повторное кровотечение отмечено у больных с разрывом артериальных аневризм головного мозга в 12,7% случаев, что существенно ниже, чем указывалось в ранее проведенных исследованиях.

რეზიუმე

განმეორებითი სისხლდენის პრედიქტორები თავის ტვინის არტერიული ანევრიზმების გასკდომის მწვავე პერიოდში

ა. ზორინი, ვ. კაზანცევა

დნეპროვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თავის ტვინის არტერიული ანევრიზმებიდან განმეორებითი ადრეული სისხლდენების პრედიქტორების გამოვლენა და მათი პროგნოზული მნიშვნელობის განსაზღვრა.

ჩატარებულია 18-85 წლის ასაკის 394 პაციენტის (203 მამაკაცი, 191 ქალი) ავადმყოფობის ისტორიის რეტროსპექტიული ანალიზი. პაციენტები 2013-2018წწ. პერიოდში თავის ტვინის არტერიული ანევრიზმების გასკდომის გამო მკურნალობდნენ დნეპროპეტროვ-სკის ი.მეჩნიკოვის სახ. საოლქო კლინიკურ საავადმყოფოში. მათგან არანაოპერაციები 62 პაციენტი გარდაიცვალა, დანარჩენს კი სხვადასხვა ვადაზე ჩაუტარდა ანევრიზმის მიკროქირურგიული კლიპირება. გაანალიზებულია შემდეგი მაჩვენებლები: ასაკი, სქესი, სიმძიმის ხარისხი Hunt-Hess (H-H) სკალით და ცნობიერების დარღვევის დონე კომის გლაზგოს სკალის მიხედვით კლინიკაში შემოსვლისას და ოპერაციის დღეს, არტერიული წნევის დინამიკა, პაციენტის ნეიროფსიქოლოგიური სტატუსი, თანმხლები პათოლოგიის არსებობა, სუბარაქნოიდული სისხლჩაქცევის გამოხატულების ხარისხი ფიშერის სკალით, სისხლჩაქცევის პარენქიმული კომპონენტის არსებობა და მოცულობა, ანგიოსპაზმის გამოხატულება და გავრცელება, ანევრიზმული პარკის ანატომიური თავისებურებები სპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფიის და ცერებრული ანგიოგრაფიის მონაცემების მიხედვით.

394 პაციენტიდან თავის ტვინის არტერიული ანევრიზმის გასკდომით სისხლდენა აღინიშნა 50 (12,7%) პაციენტს. ამასთან, სხვადასხვა მიზეზის გამო არანაოპერაციები 62 (16,1%) პაციენტიდან 10 შემთხვევაში აღინიშნა განმეორებითი სისხლდენა, რაც სიკვდილის მიზეზი გახდა. 40 პაციენტში განმეორებითი სისხლდენით, რომელნიც სხვადასხვა დროს იყვნენ ნაოპერაციები, ოპერაციის შემდგომმა ლეტალობამ

შეადგინა 22,5%. ერთი კვირის განმავლობაში განმეორებითი სისხლდენა განვითარდა 21 (42%) პაციენტში, ხოლო მეორე კვირის განმავლობაში – 16 (32%) პაციენტში. პაციენტებში საკუთარი მდგომარეობის მიმართ დაქვეითებული კრიტიკით განმეორებითი სისხლდენა აღინიშნა თითქმის ორჯერ უფრო ხშირად, ხოლო პაციენტებში ფსიქომოტორული აგზნებით – სამჯერ უფრო ხშირად (21,4%). განმეორებითი სისხლდენა ყველაზე ხშირად (25%) აღინიშნა პაციენტებში მყარი არტერიული ჰიპერტენზიით. განმეორებითი სისხლდენის სისხირე ანგიოსპაზმის გამოხატულებისაგან და ანევრიზმების ლოკალიზაციისაგან დამოკიდებულებით, კვლევის შედეგების მიხედვით, იყო სტატისტიკურად უმნიშვნელო.

განმეორებითი სისხლდენის სტატისტიკურად სარწმუნო პროდიქტორებს წარმოადგენს პაციენტის მდგომარეობის 3-4 ხარისხის სიმძიმე Hunt-Hess-ის სკალით და ცნობიერების დარღვევის დონე – 9-12 ქულას კო-

მის გლაზგოს სკალის მიხედვით ($p=0,026$). ყველაზე ხშირად – შემთხვევათა 25%-ში ($p=0,001$), განმეორებითი სისხლდენას განაპირობებს მყარი არტერიული ჰიპერტენზია პაციენტებში საშუალო არტერიული წნევით 130-145 mmHg. პაციენტის ფსიქომოტორული აგზნება განმეორებითი სისხლდენას იწვევს 21,4%-ში ($p=0,027$), ხოლო დივერტიკულის არსებობა ანევრიზმის კედელში – 17,6%-ში. განმეორებითი სისხლდენა უფრო ხშირად ვითარდებოდა პაციენტებში ანგიოსპაზმის გარეშე, ან III ხარისხის ანგიოსპაზმით (23% და 16,3%, შესაბამისად), მაგრამ ეს მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის.

წარმოდგენილ კვლევაში განმეორებითი სისხლდენა პაციენტებში თავის ტვინის არტერიული ანევრიზმების გასკდომით განვითარდა შემთხვევათა 12,7%-ში, რაც მნიშვნელოვნად ნაკლებია, ვიდრე აღნიშნული იყო ადრე ჩატარებულ კვლევებსა და ლიტერატურის მონაცემებში.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР)

Удовиченко М.М., Рудык Ю.С.

Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины, Харьков, Украина

Коронавирусы представляют собой вариабельную группу вирусов с одноцепочечной РНК [66], вызывая целый ряд заболеваний дыхательной, желудочно-кишечной и неврологической систем с высокой степенью тяжести как среди людей, так и среди животных [10]. Пандемия, вызванная SARS-CoV-2 или COVID-19, возникла в декабре 2019 года в Ухане (Китай) и быстро распространилась по всему миру [6,64].

В ходе проведенного эпидемиологического исследования всех случаев COVID-19, зарегистрированных в Информационной системе по инфекционным заболеваниям Китая до 11 февраля 2020 года, обнаружено, что уровень летальности для пациентов без сопутствующих заболеваний составил 0,9%, а для больных с сопутствующими заболеваниями был достоверно выше, включая смертность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) на уровне 10,5%, пациентов с диабетом - 7,3%, гипертензивных пациентов - 6%, для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями - 6,3%, 6,0% для пациентов с раком [16], оставаясь стабильно высоким у пациентов старше 80 лет на уровне 14,8% [45]. Интересны данные исследований, проведенных с участием пациентов Италии и Нидерландов, которые указывают, что наличие сопутствующего ожирения у пациентов более молодого возраста коррелирует с более высокой частотой тяжелого течения – 13,8% и летальных (критические случаи) исходов – 4,7%.

Важно отметить, что наличие сопутствующих ССЗ влияет на уровень смертности в большей степени, чем наличие ранее существовавшей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), чего не наблюдалось при SARS [16]. Эти

наблюдения подтверждаются результатами недавнего мета-анализа на большой выборке пациентов, в том числе 44 672 китайских, представленных Информационной системой по инфекционным заболеваниям Китая. Согласно полученным данным, ССЗ зарегистрированы у 4,2% от всего населения, переболевшего COVID-19, и у 22,7% умерших, что, по всей вероятности, обусловлено наличием сопутствующих заболеваний. Эти данные подтверждены результатами мета-анализа, который выявил, что более половины госпитализированных пациентов с COVID-19 имели клинические признаки таких заболеваний, как гипертония (23,7–30%), сахарный диабет (16,2%), ишемическая болезнь сердца (5,8%) и цереброваскулярные заболевания (2,3%) [6].

В одном ретроспективном когортном исследовании Zhou F. et al. показано, что 48% пациентов имели сопутствующие заболевания, наиболее распространенными среди которых были гипертоническая болезнь (30%), сахарный диабет (19%) и ишемическая болезнь сердца (8%) [63].

Необходимо отметить, что наличие ССЗ в анамнезе является более значимым фактором риска госпитализации, чем курение и хронические легочные заболевания. Любопытно, что показатели распространенности курения среди госпитализированных пациентов с COVID-19 оказались намного ниже, чем можно было ожидать, исходя из предполагаемой распространенности этой привычки среди населения и первичной респираторной инфекции [16].

Для более глубокого понимания связи между ССЗ и COVID-19 необходимо проанализировать патофизиологию коронавирусной инфекции. Для проникновения в альвеолярные эпителиальные клетки II типа, макрофаги и в другие

типы клеток SARS-CoV-2 связывается с трансмембранным белком ACE2 (гомолог ACE) [23]. Процесс требует примирования вирусного S-белка клеточной сериновой протеазой TMPRSS2. Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 требует совместной экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в клетках, поскольку протеолитическое расщепление вирусного S-белка необходимо для связывания вируса с ACE2. Участие ACE2 в патогенезе развития коронавирусной инфекции может играть важное значение в оценке прогнозирования тяжести и исходов данного заболевания, поскольку ACE2, помимо альвеолярных эпителиальных клеток II типа, довольно плотно экспрессируется в перидитах [17].

Высокая экспрессия ACE2 в перидитах может привести к развитию микрососудистой дисфункции [5], объясняющей большую склонность к острым коронарным синдромам (ОКС) [46]. Более того, экспрессия ACE2 повышается при наличии хронической сердечной недостаточности, что может объяснить более высокую инфицированность и повышенную смертность у пациентов с сердечной недостаточностью. Предполагается, что проникновение коронавируса в клетки через ACE2 влияет на сосудистую стабильность и гипотонию, тем самым увеличивая смертность среди гипертензивных пациентов [21].

Целый ряд сопутствующих заболеваний связан с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с COVID-19. Среди факторов риска возраст сильнее всего коррелирует с неблагоприятным прогнозом. У пациентов старшего возраста (средний возраст 63 года) [53–71] вероятность достижения комбинированной конечной точки в виде поступления в отделение интенсивной терапии, ИВЛ или смерти в сравнении с пациентами более молодого возраста (средний возраст 46 лет) [20,35–57] достоверно выше. Мужчины, по всей вероятности, более восприимчивы к осложнениям, связанным с COVID-19, и составляют от 50% до 82% госпитализированных пациентов по данным четырех недавних исследований [21].

Схожие результаты получены в исследовании с участием 487 китайских пациентов с COVID-19, у 49 (10,1%) из них выявлено тяжелое течение заболевания при поступлении. Данные пациенты были более пожилыми (56 (17) vs. 45 (19), $P < 0.001$), чаще мужского пола (73.5% vs. 50.9%, $P = 0.003$), с наличием гипертонической болезни (53.1% vs. 16.7%, $P < 0.001$), сахарного диабета (14.3% vs. 5.0%, $P = 0.009$), сердечно-сосудистых (8.2% vs. 1.6%, $P = 0.003$) и онкологических (4.1% vs. 0.7%, $P = 0.025$) заболеваний, проживающие в эпидемических районах (49.0% vs. 65.1%, $P = 0.027$). По данным мультивариационного анализа, более пожилой возраст OR 1.06 [95% CI 1.03–1.08], $P < 0.001$, мужской пол (OR 3.68 [95% CI 1.75–7.75], $P = 0.001$) и наличие артериальной гипертензии являются независимыми факторами риска более тяжелого течения заболевания на момент госпитализации. (OR 2.71 [95% CI 1.32–5.59], $P = 0.007$) [48]. В исследовании с участием 859 испанских пациентов показано, что в группе пациентов с ССЗ, уровень смертности был достоверно повышен (35.4% в сравнении с 18.2%, $p < 0.001$), в то же время наличие заболеваний сердца не коррелировало с прогнозом [9].

Ряд исследований указывает на возможность сердечных осложнений, включая фульминантный миокардит как исход инфекции SARS-CoV-2. В недавнем исследовании с участием китайских пациентов, получавших лечение в стационаре, сообщалось о развитии сердечной недостаточности как исходе заболевания у 23% пациентов с COVID-19. Сердеч-

ная недостаточность также отмечалась у 52% пациентов с летальным исходом в сравнении с 12% выживших пациентов [63].

Данные последних исследований указывают, что от 7,2% [57] до 17% [63] госпитализированных пациентов с COVID-19 страдали острым повреждением миокарда в форме острого миокардита или повреждения, вызванного несоответствием потребности в кислороде (инфаркт миокарда II типа), чем и подтверждается, что влияние сердечно-сосудистых повреждений на системную стабильность всего организма не должно недооцениваться [21].

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет решающую роль в регулировании артериального давления, уровня натрия, объема внеклеточной жидкости. РААС имеет два агонистических пути: классический Ренин-Ангиотензин-I-Ангиотензин-превращающий фермент (ACE) - Angiotensin II (АТII) -Aldosterone и Ренин-Ангиотензин II - Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) -Angiotensin- (1-7) -Mas-рецептор (MasR).

Наряду с классическим путем, вызывающим такие эффекты, как сужение сосудов и воспаление, существует еще один путь, противоположный классическому пути, который вызывает такие эффекты, как вазорелаксация, и является противовоспалительным. В отличие от классического пути РААС, в котором используется ACE, в группе вазорелаксации используется ACE2 [53,62].

Повышенный уровень катехоламинов у пациентов с COVID-19 может вызвать гипотетическую Adrenergic system-RAAS-ACE2-SARS-CoV-2 (ARAS) петлю ARAS, предложенную N. Vasanthakumar [53].

Повышенный уровень катехоламинов в плазме активирует адренергическую систему, что, в свою очередь, приводит к активации РААС, а увеличение количества ACE2 ведет к повышению проникновения SARS-CoV-2 в клетки, приводя к развитию осложнений у пациентов с COVID, в ответ на тяжелое течение заболевания продукция эндогенных катехоламинов увеличивается и порочный круг замыкается.

Известно, что бета-адреноблокаторы (ББ) снижают уровень ренина за счет их ингибирующего действия на симпатическую систему и уменьшают уровень АТII. В отличие от блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ББ обладают преимуществом, поскольку воздействуют на вышележащий белок ренин, что снижает активность обеих путей. Таким образом, блокаторы бета-адренорецепторов не только снижают уровень АТII, но и количество рецепторов ACE2, которые полезны не только в регулировании гемодинамики, но и способствуют уменьшению проникновения в клетки SARS-CoV-2.

Подобно кластеру дифференцировки 147 (CD147), ББ блокируют проникновение SARS-CoV-2 через рецептор ACE2. Бета-адреноблокаторы, воздействуя на юктагломерулярные клетки почек, снижают активность обоих звеньев пути RAAS, тем самым уменьшая уровень ACE2. ACE2 известен как ворота, через которые SARS-CoV-2 проникает в клетку и с помощью описанного выше механизма блокаторы бета-адренорецепторов способствуют уменьшению проникновения SARS-CoV-2. Пропранолол вызывает подавление CD147 [61]. Следовательно, лечение бета-адреноблокаторами при COVID-19 снижает проникновение в клетки SARS-CoV-2 за счет подавления ACE2 и CD147.

В последнее время получены данные о том, что бета-адреноблокаторы полезны при септическом шоке, а также сни-

жают смертность при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Следует избегать применения норэпинефрина для лечения септического шока, поскольку он увеличивает уровень катехоламинов [54]. Симпатический шторм у пациентов с тяжелым течением COVID-19, т.е. повышение уровня катехоламинов в организме приводит к увеличению высвобождения ренина, что увеличивает активность обеих путей, включая увеличение экспрессии ACE2, тем самым, облегчая проникновение в клетки SARS-CoV-2 и ухудшая состояние вплоть до развития септического шока у некоторых пациентов с тяжелой формой COVID-19 [22].

Таким образом, лечение бета-адреноблокаторами пациентов с COVID-19 может потенциально предотвращать развитие заболевания на самых ранних стадиях.

У пациентов с SARS-CoV-2 в стадии развернутой клинической картины возникает множество патологических реакций, которые являются результатом дисбаланса и сбоя иммунной системы и могут приводить к провоспалительным и иммунопатологическим состояниям [11,37]. Тяжелые состояния, ассоциированные с инфекцией COVID-19, включая ОРДС и септический шок, связаны с высокой степенью воспалительных процессов и цитокиновым штормом, поскольку в сыворотке пациентов повышены уровни таких цитокинов как IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF, GM-CSF, IP-10 (IFN-индуцированный белок 10), IL-17, MCP-3 и IL-1 [54].

Передача сигналов β 2-AR играет ключевую роль в активации макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов, т.к. β 2-адренорецепторы экспрессируются всеми клетками иммунной системы, включая Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки (ДК) и макрофаги [60].

Таким образом, в клетках иммунной системы β 2-адренергическая стимуляция приводит к нарастанию воспаления, увеличению продукции антител к В-клеткам и к повышенной секреции провоспалительных цитокинов дендритными клетками и макрофагами. Специфическая роль адренергической передачи сигналов в регулировании иммунных ответов и воспаления еще не изучена до конца. Однако имеются данные, подтверждающие ее провоспалительное действие и стимулирование ответа Th17, что характеризуется мощной активацией нейтрофилов, синтезом IL-17 и IL-21. Manni M. et al. показали, что активация β 2-адренергического сигнала стимулирует выработку IL-6 на мышинных моделях и запускает Th17 тип ответа [36], а также снижает продукцию IL-12 и IFN γ , с одновременным повышением количества IL-17. Поскольку многие из этих цитокинов участвуют в Th17 типе ответа, Wu D., Yang X.O. предполагают, что воздействие на Th17 влияет на развитие симптомов COVID-19 [59]. Эта гипотеза основана на том, что IL-6, TNF α и IL-1 β способствуют ответу Th17 и связаны с воспалительными симптомами, включая лихорадку, а также способны влиять на проницаемость сосудов. Следует отметить, что IL-17 обладает широким воспалительным действием и вместе с GM-CSF участвует в воспалительных и аутоиммунных заболеваниях; пациенты с COVID-19 имеют значимо повышенное количество клеток CCR6 + Th17; повышение Th17 и IL-17 отмечается у пациентов с вирусом гриппа SARS-CoV, MERS-CoV и H1N1; у пациентов с MERS-CoV IL-17 и низкий уровень IFN γ ассоциируются с худшим прогнозом [17]. Показано [6], что воздействие на бета-2-адренергический путь снижает экспрессию ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN γ и активацию Th17 при таких патологиях, как рак и аутоиммунные заболевания, что диктует необходимость более

тщательного изучения β -2-адренергического пути у пациентов с SARS-CoV2.

Весьма интересны данные, полученные Chiarella S.E. et al. [14], согласно которым β 2-AR на альвеолярных макрофагах отвечают за секрецию IL-6 и не только способствуют воспалению, но и протромботическому состоянию на мышинной модели тромбоза. Введение агониста β 2-AR индуцирует митохондриально-зависимую генерацию активных форм кислорода (ROS), приводя к образованию белка, связывающего элемент ответа цАМФ и активации IL-6. Huang H.W. et al. исследуя влияние катехоламинов, полученных из лимфоцитов, на дифференцировку и функцию Т-хелперных (Th) клеток, предположили, что это может менять баланс Th1/Th2 в сторону большей поляризации Th2 [24,26]. Панин-Бординьон и соавт. показали, что бета2-адренергическая передача сигналов ингибирует продукцию IL-12, способствуя дифференциации Th2 и подавляя развитие Th1, связанное с противоопухолевым иммунитетом. Известно, что катехоламины влияют на иммунный ответ путем подавления выработки ФНО- γ [49]. Функционально ФНО- γ может оказывать прямое противовирусное действие как на инфицированные клетки, так и на соседние клетки [27]. Он также может активировать местные иммунные клетки, такие как резидентные дендритные клетки в тканях, макрофаги и NK-клетки, для усиления противовирусных функций. ФНО- γ путем моделирования дифференцировки и созревания Т-клеток и В-клеток оказывает влияние на статус антивирусного ответа [6]. Khalili A. et al. показали, что пропранолол, неселективный бета-блокатор, вступая в синергетическое взаимодействие с вакциной из опухолевого лизата, богатой HSP-70, увеличивает продукцию ФНО- γ в опытах на мышинной модели фибросаркомы [28]. У животных, получавших лечение выявлены более низкие темпы роста опухоли ($P < 0,01$). Гипотеза о том, что блокада β 2-AR может снизить уровень воспалительных цитокинов в сыворотке крови пациента, способствуя восстановлению баланса иммунной системы, была предложена еще в 1980 г. учеными Kaplan R. и соавт. при исследовании возможности использования пропранолола в лечении ревматоидного артрита [30].

Предполагается, что NLRP3 активируется при COVID-19, и уже зарегистрировано клиническое испытание, направленное на ингибирование NLRP3 с использованием колхицина [15]. NLRP3 является внутриклеточным белком-сенсором, который отвечает за обнаружение широкого спектра микробных частиц, эндогенных сигналов и прочих раздражителей окружающей среды, что приводит к образованию и активации инфламмосомы NLRP3. Сборка инфламмосомы NLRP3 приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, а также к опосредованной Гасдермином D пироптоической гибели клеток [50]. Интересно отметить, что блокатор бета-адренорецепторов карведилол ингибирует инфламмосому NLRP3 [58]. Таким образом, одним из многих применений бета-адреноблокаторов при COVID-19 может быть ингибирование воспаления NLRP3 и, таким образом, уменьшение воспаления за счет уменьшения нижестоящих эффекторов NLRP3, IL-1 и IL-8.

Использование бета-адреноблокаторов у пациентов с COVID-19, по всей вероятности, может позволить уменьшить цитокиновый шторм за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов и связанного с ними воспаления.

Повышенный уровень катехоламинов может вызвать петлю ARAS и ухудшить течение COVID-19. Хорошо извест-

но, что повышенный уровень катехоламинов вызывает отек легких в исследованиях на животных моделях. Исследования показали, что в этом могут участвовать как альфа-, так и бета-адренорецепторы. В связи с вовлечением адренергических рецепторов в этиологию отека легких высказано предположение, что бета-2-агонисты не должны рутинно применяться у пациентов на ИВЛ [38]. Отек легких, вызванный повышенным уровнем катехоламинов, можно предотвратить с помощью блокаторов адренергических рецепторов. Возможно использование ББ, таких как пропранолол, или альфа-адреноблокаторов, таких как празозин сможет уменьшить или предотвратить отек.

Повреждение перититов вирусной инфекцией может привести к дисфункции эндотелиальных клеток капилляров, вызывая дисфункцию микрососудов [12]. В случае с COVID-19 у пациентов с тяжелым течением, наблюдалось возникновение тромбозов легочной артерии, с высоким уровнем D-димера, что указывает на гиперкоагуляцию, возникающую при этом состоянии [19,38], что подтверждено в исследовании Tang N. et al. [52], которые доказали, что лечение антикоагулянтами связано со снижением смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и коагулопатией.

Бета-блокаторы могут противодействовать этому, снижая протромботический ответ, сосудистый тонус и секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста [35], предотвращая такие осложнения, как венозный тромбоз, как на животных моделях, так и у пациентов [24]. Примечательно, что некоторые авторы продемонстрировали, что пропранолол ингибирует хориоидальную неоваскуляризацию (CNV) *in vivo*, а блокада β 2-AR снижает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста в пигментном эпителии сетчатки и хориоидальных эндотелиальных клетках мышцей [33]. Поэтому использование бета-адреноблокаторов у пациентов с COVID-19 для предотвращения или уменьшения осложнений гиперкоагуляции, таких как тромбоз легочной артерии и тромбоз глубоких вен может быть достаточно эффективным и требует дополнительного изучения [6].

Вирусные инфекции связаны с метаболической дисфункцией, воспалением миокарда и активацией симпатической нервной системы, что предрасполагает к возникновению сердечной аритмии. Согласно недавно полученным данным, исследования с участием 138 госпитализированных пациентов с COVID-19, у 16,7% участников развилась аритмия, [57]. Аритмия наблюдалась у 7% пациентов, которым не требовалось лечение в ОИТ, и у 44% пациентов, которые были госпитализированы в ОИТ [34]. Аритмии включали в себя фибрилляцию предсердий, синусовую и атриовентрикулярные блокады, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. Аритмии, по всей вероятности, обусловлены возникновением острого вирусного миокардита при COVID-19.

Согласно данным отчета Национальной комиссии здравоохранения Китая во время дебюта пандемии некоторые пациенты сообщали в первую очередь не о респираторных, а о сердечно-сосудистых симптомах, таких как сердцебиение и стеснение в груди [21].

Кардиоселективные ББ являются признанными лекарствами для лечения аритмий и являются потенциальным средством лечения удлинения интервала QT в терапии COVID-19. Бета-адреноблокаторы снижают риск проаритмии, подавляя симпатические триггеры, функционирую-

щий ресентрабельный субстрат и частоту сокращений синусового (СА) и атриовентрикулярного узлов.

Использование бета-блокаторов приводит к изменению вегетативной нервной системы, влияя на скорость активации СА-узла [22]. Бета-адреноблокаторы стимулируют подавление симпатического эффекта бета-адренорецепторов. Использование препаратов этой группы ведет к изменению вегетативной нервной системы, что воздействует на скорость активации СА-узла. Одним из значимых триггеров аритмии является повышение симпатического тонуса, что можно предотвратить с помощью применения бета-адреноблокаторов [1,28], т.к. помимо оказания положительных эффектов в ответ на физиологические и патологические раздражители, β -адренергическая стимуляция, влияя на электрофизиологию сердца, приводит к нарушениям сердечного ритма и потенциально летальным аритмиям [2].

В связи с этим ББ используются в клинической практике в качестве антиаритмических средств [32,38].

Представлены результаты [50] о том, что терапия бисопрололом приводит к укорочению QTc у пациентов с положительным геном LQT1 и пациентов с LQT2 и характеризуется хорошей переносимостью при длительном употреблении. Ретроспективное когортное исследование включало 114 пациентов с наличием LQT1 и LQT2 генов, которым вводили бисопролол, надолол или атенолол. Базовая частота сердечных сокращений и QTc были одинаковыми в каждой терапевтической группе. Укорочение QTc обнаружено в группах бисопролола (Δ QTc -5 ± 31 мс; $p=0,049$) и надолола (Δ QTc -13 ± 16 мс; $p=0,02$), но не в группе атенолола (Δ QTc 9 ± 24 мс; $p=0,16$) [50]. Следует предположить, что бисопролол является препаратом выбора для лечения в условиях сопутствующего COVID-19 ввиду его кардиоселективных свойств.

В связи с тем, что ББ могут приводить к бронхоспазму в некоторых случаях, их использование не рекомендовано у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ. Однако, данные недавнего исследования на большой выборке пациентов в Дании показали, что у пациентов, принимающих ББ (включая неселективные) риск госпитализации в связи с ХОБЛ снижен [39]. Похожие данные получены в отношении бронхиальной астмы по данным систематического обзора последних исследований. Доказано, что плавная титрация возрастающих доз ББ хорошо переносится пациентками и может оказывать даже позитивный эффект при воспалительных процессах и гиперреактивности [4]. Кроме того, получены доказательства того, что пациенты, госпитализированные с обострением ХОБЛ, также могут получить пользу от продолжения терапии ББ [40].

При патологоанатомическом исследовании пациентов с COVID-19 выявлена повышенная агрегация слизи в дистальных отделах дыхательных путей и альвеолах [56]. Известно, что IL-6 играет ключевую роль в активации экспрессии генов MUC5AC и MUC5B и увеличивает секрецию слизи [13]. Высказано предположение, что тоцилизумаб за счет ингибирования рецептора IL-6 может помочь уменьшить секрецию слизи при COVID-19 [65]. Как упоминалось ранее, ББ снижают уровень IL-6. Интересно отметить, что хроническое введение пропранолола снижает экспрессию MUC5AC и секрецию слизи. Поэтому, возможно, использование бета-адреноблокаторов, таких как пропранолол, может снизить секрецию слизи у пациентов с COVID-19.

Показано, что ББ улучшают уровень оксигенации у пациентов, которые находятся на экстракорпоральной мембран-

ной оксигенации [7]. Продемонстрировано, что ББ улучшают качество оксигенации при гипоксическом состоянии в исследованиях на животных. Известно также, что ББ улучшают уровень PaO₂ у пациентов в критическом состоянии и увеличивают оксигенацию [55]. Согласно предположению N. Vasanthakumar, ББ могут улучшить уровень оксигенации и уменьшить гипоксемию у COVID-19 пациентов [53].

Имеются данные, что бета-агонисты ухудшают состояние ОРДС, а ББ снижают смертность при ОРДС [3]. Основываясь на исследовании BASEL II ICU, Noveanu M. et al. обнаружили, что ББ снижают смертность при дыхательной недостаточности [40]. Результаты исследования BASEL II ICU [40] достоверно показали, что назначение пероральных бета-адреноблокаторов может снижать смертность при дыхательной недостаточности. Согласно анализу Каплана-Мейера, прием пероральных бета-адреноблокаторов перед выпиской из больницы оказывает положительный эффект на долгосрочный исход у пациентов с острой легочной недостаточностью (ОЛН). Благоприятный эффект от приема пероральных бета-адреноблокаторов при выписке наблюдался независимо от сердечного или внесердечного происхождения ОЛН. Выявлены предикторы смертности в стационаре и в течение года после выписки: почечная дисфункция, наличие злокачественных образований и ИБС. Отмечено, что в случае приема ББ до госпитализации, показатели смертности в течение года были невысокие, в то время как отмена ББ связана с их повышением.

Точные механизмы улучшения краткосрочной и долгосрочной выживаемости пациентов, получающих пероральные ББ во время дыхательной недостаточности не до конца изучены. Одним из возможных объяснений могут быть сопутствующие заболевания, включая ИБС в анамнезе у 38%, ХСН в анамнезе у 27%, артериальную гипертензию у 53% и ХОБЛ у 39%, при наличии которых доказан положительный эффект терапии бета-блокаторами, что, по всей вероятности, связано с адекватным контролем симпатической нервной системы у пациентов с ИБС, ХСН или артериальной гипертензией и возможным улучшением чувствительности к бронходилататорам и эффективностью ингаляционных β₂-симпатикомиметиков.

Butler J. et al. [8] представили данные о преимуществе продолжения терапии бета-блокаторами у пациентов с острой дыхательной недостаточностью на выживаемость, что подтверждено целым рядом исследований с участием Fonarow G.C. et al., Jondeau G. et al. и Orso F. et al. [18,41]. Наблюдаемая положительная связь длительности приема бета-адреноблокаторов с более низкой смертностью может быть объяснена проведением профилактикой злокачественных желудочковых аритмий, защитой от инфаркта миокарда или от острого отрицательного механического ремоделирования, которое может инициировать развитие фатальной сердечной недостаточности [40,43].

Таким образом, ББ могут снизить заболеваемость и смертность у пациентов с COVID-19, предотвращая или уменьшая развитие острого респираторного дистресс-синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, отека легких и осложнения септического шока, фатальных нарушений ритма. Безусловно, проведение дальнейших исследований, направленных на оценку положительных эффектов от применения различных бета-блокаторов при лечении COVID-19 остается перспективным и требует изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пивовар СН, Рудык ЮС, Исаева АС, Лозик ТВ, Гальчинская ВЮ, Бондарь ТН. Полиморфизм генов бета-1- и бета-2-адренорецепторов и эффективность биспролола у больных с сердечной недостаточностью. *Georgian Medical News*. 2019;(295):76-84.
2. Пивовар СМ, Рудик ЮС, Лозик ТВ, Гальчинська ВЮ, Бондарь ТМ. Поліморфізми генів системи бета-адренорецепції та ризик розвитку фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю. *ScienceRise: Medical Science*. 2019;6(33):11-19.
3. Al-Qadi M.O., Kashyap R. Effect of Chronic Beta Blockers Use on Sepsis-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 2015;191: A1602.
4. Arboe B, Ulrik CS. Beta-blockers: friend or foe in asthma? *Int J Gen Med*. 2013;6:549-55. doi: 10.2147/IJGM.S46592.
5. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):856-870. doi: 10.1093/cvr/cvaa006.
6. Barbieri A, Robinson N, Palma G, Maurea N, Desiderio V, Botti G. Can Beta-2-Adrenergic Pathway Be a New Target to Combat SARS-CoV-2 Hyperinflammatory Syndrome?-Lessons Learned From Cancer. *Front Immunol*. 2020;11:588724. doi:10.3389/fimmu.2020.588724.
7. Bunge JH, Diaby S, Valle AL, Bakker J, Gommers D, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS, Reis Miranda D. Safety and efficacy of beta-blockers to improve oxygenation in patients on venovenous ECMO. *J Crit Care*. 2019;53:248-252. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.024.
8. Butler J, Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Adams KF Jr, Clare R, O'Connor C; ESCAPE Investigators. Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2462-9. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.030.
9. Cabezón Villalba G, Amat-Santos IJ, Dueñas C, Lopez Otero D, Catala P, Aparisi A, López-Pais J, Cacho Antonio CE, Candela J, Antúnez Muiños P, Gil JF, Gonzalez Ferrero T, Marcos M, Pérez-Poza M, Rojas G, Otero Garcia O, Veras C, Jiménez Ramos V, Uribarri A, Revilla A, Garcia-Granja PE, Gómez I, González-Juanatey JR, San Román JA. Impact of the presence of heart disease, cardiovascular medications and cardiac events on outcome in COVID-19. *Cardiol J*. 2021;28(3):360-368. doi: 10.5603/CJ.a2021.0034.
10. Chan JF, Lau SK, Woo P.C. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: The “knowns” and “unknowns”. *Journal of the Formosan Medical Association* 2013; 112(7):372-81.
11. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
12. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020 1;116(6):1097-1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078. Erratum in: *Cardiovasc Res*. 2020;116(12):1994.
13. Chen Y, Thai P, Zhao YH, Ho YS, DeSouza MM, Wu R. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem*. 2003;278(19):17036-43. doi: 10.1074/jbc.M210429200.

14. Chiarella SE, Soberanes S, Ulrich D, Morales-Nebreda L, Nigdelioglu R, Green D, Young JB, Gonzalez A, Rosario C, Misharin AV, Ghio AJ, Wunderink RG, Donnelly HK, Radigan KA, Perlman H, Chandel NS, Budinger GR, Mutlu GM. β_2 -Adrenergic agonists augment air pollution-induced IL-6 release and thrombosis. *J Clin Invest*. 2014;124(7):2935-46. doi: 10.1172/JCI75157.
15. Deftereos SG, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Angelidis C, Giotaki SG, Gargalianos P, Giamarellou H, Gogos C, Daikos G, Lazanas M, Lagiou P, Saroglou G, Sipsas N, Tsiodras S, Chatzigeorgiou D, Moussas N, Kotanidou A, Koulouris N, Oikonomou E, Kaoukis A, Kossyvakis C, Raisakis K, Fountoulaki K, Comis M, Tsiachris D, Sarri E, Theodorakis A, Martinez-Dolz L, Sanz-Sánchez J, Reimers B, Stefanini GG, Cleman M, Filippou D, Olympios CD, Pyrgakis VN, Goudevenos J, Hahalis G, Kolettis TM, Iliodromitis E, Tousoulis D, Stefanadis C. The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(1):42-45. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.002.
16. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
17. Faure E, Poissy J, Goffard A, Fournier C, Kipnis E, Titecat M, Bortolotti P, Martinez L, Dubucquoi S, Dessein R, Gosset P, Mathieu D, Guery B. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLoS One*. 2014;9(2):e88716. doi: 10.1371/journal.pone.0088716.
18. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):190-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.048.
19. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020;296(3):E186-E188. doi: 10.1148/radiol.2020201544.
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
21. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreuzer R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
22. Heriansyah T, Nur Chomsi I, Febrianda L, Farahiya Hadi T, Andri Wihastuti T. The Potential Benefit of Beta-Blockers for the Management of COVID-19 Protocol Therapy-Induced QT Prolongation: A Literature Review. *Scientia Pharmaceutica*. 2020; 88(4):55. doi: 10.3390/scipharm88040055.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
24. Hoppener MR, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, Büller HR, Peters RJ, Levi M. Beta-receptor blockade decreases elevated plasma levels of factor VIII:C in patients with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1316-20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00851.x.
25. Huang HW, Fang XX, Wang XQ, Peng YP, Qiu YH. Regulation of differentiation and function of helper T cells by lymphocyte-derived catecholamines via α_1 - and β_2 -adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(3):138-51. doi: 10.1159/000360579.
26. Huang HW, Tang JL, Han XH, Peng YP, Qiu YH. Lymphocyte-derived catecholamines induce a shift of Th1/Th2 balance toward Th2 polarization. *Neuroimmunomodulation*. 2013;20(1):1-8. doi: 10.1159/000343099.
27. Hwang S, Maloney NS, Bruinsma MW, Goel G, Duan E, Zhang L, Shrestha B, Diamond MS, Dani A, Sosnovtsev SV, Green KY, Lopez-Otin C, Xavier RJ, Thackray LB, Virgin HW. Nondegradative role of Atg5-Atg12/Atg16L1 autophagy protein complex in antiviral activity of interferon gamma. *Cell Host Microbe*. 2012;11(4):397-409. doi: 10.1016/j.chom.2012.03.002.
28. Jamali HK, Waqar F, Gerson MC. Cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(5):1558-70. doi: 10.1007/s12350-016-0725-7.
29. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, Jegou A, Bauer F, Trochu JN, Bouzamondo A, Tanguy ML, Lechat P; B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED: Beta-blocker Continuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J*. 2009;30(18):2186-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehp323.
30. Kaplan R, Robinson CA, Scavulli JF, Vaughan JH. Propranolol and the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):253-5. doi: 10.1002/art.1780230220.
31. Khalili A, Hassan ZM, Shahabi S, Pourfathollah AA, Ostad SN, Noori S, Mahdavi M, Haybar H, Langroudi L. Long acting propranolol and HSP-70 rich tumor lysate reduce tumor growth and enhance immune response against fibrosarcoma in Balb/c mice. *Iran J Immunol*. 2013;10(2):70-82.
32. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmabhatt B, Donarum EA, Marino M, Tiso N, Viitasalo M, Toivonen L, Stephan DA, Kontula K. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(4):485-90. doi: 10.1161/01.cir.103.4.485.
33. Lavine JA, Farnoodian M, Wang S, Darjatmoko SR, Wright LS, Gamm DM, Ip MS, Sorenson CM, Sheibani N. β_2 -Adrenergic Receptor Antagonism Attenuates CNV Through Inhibition of VEGF and IL-6 Expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):299-308. doi: 10.1167/iovs.16-20204.
34. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 5;133(9):1025-31. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
35. Madden KS, Szpunar MJ, Brown EB. β -Adrenergic receptors (β -AR) regulate VEGF and IL-6 production by divergent

- pathways in high β -AR-expressing breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):747-58. doi: 10.1007/s10549-011-1348-y.
36. Manni M, Granstein RD, Maestroni G. β 2-Adrenergic agonists bias TLR-2 and NOD2 activated dendritic cells towards inducing an IL-17 immune response. *Cytokine.* 2011;55(3):380-6. doi: 10.1016/j.cyto.2011.05.013.
37. Mosaddeghi P, Negahdaripour M, Dehghani Z, Farahmandnejad M, Moghadami M, Nezafat N, Masoompour SM. Therapeutic approaches for COVID-19 based on the dynamics of interferon-mediated immune responses. Preprints. 2020. doi: 10.20944/preprints202003.0206.v1.
38. Myles RC, Wang L, Kang C, Bers DM, Ripplinger CM. Local β -adrenergic stimulation overcomes source-sink mismatch to generate focal arrhythmia. *Circ Res.* 2012;110(11):1454-64. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.262345.
39. Nielsen AO, Pedersen L, Sode BF, Dahl M. β -Blocker Therapy and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Danish Nationwide Study of 1.3 Million Individuals. *EClinicalMedicine.* 2019;7:21-26. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.01.004.
40. Noveanu M, Breidhardt T, Reichlin T, Gayat E, Potocki M, Pargger H, Heise A, Meissner J, Twerenbold R, Muravitskaya N, Mebazaa A, Mueller C. Effect of oral β -blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Crit Care.* 2010;14(6):R198. doi: 10.1186/cc9317.
41. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, Gonzini L, Lucci D, D'Ambrosi C, Gobbi M, Lecchi G, Randazzo S, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP; Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(1):77-84. doi: 10.1093/eurjhf/hfn008. PMID: 19147460.
42. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-186. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
43. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA.* 1990;263(12):1653-7.
44. Rassler B. Contribution of α - and β -Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:829504. doi: 10.6064/2012/829504.
45. Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):630-631. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30257-7.
46. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
47. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020 May;27(5):1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
48. Shi Yu, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care.* 2020;24(1):108. doi: 10.1186/s13054-020-2833-7.
49. Sonnenfeld G, Cunnick JE, Armfield AV, Wood PG, Rabin BS. Stress-induced alterations in interferon production and class II histocompatibility antigen expression. *Brain Behav Immun.* 1992;6(2):170-8. doi: 10.1016/0889-1591(92)90016-h.
50. Steinberg C, Padfield GJ, Al-Sabeq B, Adler A, Yeung-Lai-Wah JA, Kerr CR, Deyell MW, Andrade JG, Bennett MT, Yee R, Klein GJ, Green M, Laksman ZW, Krahn AD, Chakrabarti S. Experience with bisoprolol in long-QT1 and long-QT2 syndrome. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47(2):163-70. doi: 10.1007/s10840-016-0161-2.
51. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):477-89. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
52. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817.
53. Vasanthakumar N. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 Patients. *Bioessays.* 2020;42(11):e2000094. doi:10.1002/bies.202000094
54. Vasanthakumar N. Can beta-adrenergic blockers be used in the treatment of COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;142:109809. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109809.
55. Vincent JL, Lignian H, Gillet JB, Berre J, Contu E. Increase in PaO₂ following intravenous administration of propranolol in acutely hypoxemic patients. *Chest.* 1985;88(4):558-62. doi: 10.1378/chest.88.4.558.
56. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, Nie X, Zhou L, Liu Z, Ren Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang J, Liang L, Chen X, Liu X, Wang P, Han X, Weng X, Chen Y, Yu T, Zhang X, Cai J, Chen R, Shi ZL, Bian XW. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2020;57:102833. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833.
57. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
58. Wong WT, Li LH, Rao YK, Yang SP, Cheng SM, Lin WY, Cheng CC, Chen A, Hua KF. Repositioning of the β -Blocker Carvedilol as a Novel Autophagy Inducer That Inhibits the NLRP3 Inflammasome. *Front Immunol.* 2018;9:1920. doi: 10.3389/fimmu.2018.01920.
59. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368-370. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
60. Wu L, Tai Y, Hu S, Zhang M, Wang R, Zhou W, Tao J, Han Y, Wang Q, Wei W. Bidirectional Role of β 2-Adrenergic Receptor in Autoimmune Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1313. doi: 10.3389/fphar.2018.01313.
61. Xie W, Xie H, Liu F, Li W, Dan J, Mei Y, Dan L, Xiao X, Li J, Chen X. Propranolol induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells through downregulation of CD147. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):739-48. doi: 10.1111/bjd.12193.
62. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
63. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of

adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

64. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

65. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, Gao G. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020;95:332-339. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.041.

66. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37.

SUMMARY

CURRENT ISSUES OF BETA-BLOCKERS USE IN THE MANAGEMENT OF COVID-19 (REVIEW)

Udovychenko M., Rudyk I.

National Institute of Therapy of L. Maloy National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Over the past two decades, the world has witnessed severe acute respiratory syndrome CoV (SARS-CoV), an underlying serious diseases, with a high rate of mortality in patients with comorbidities. Taking into account the clinical features of pulmonary edema, septic shock, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, it seems that the severe course of COVID-19 can manifest itself in the body as a sympathetic storm and, possibly, can underlie many of the pathological processes that occur with COVID-19. It is the regulation of the RAAS by the adrenergic system may be crucially important in the course of COVID-19. This article outlines the benefits of beta blockers use in patients with COVID-19 based on the results of recent clinical and epidemiological studies. It has been shown that treatment with beta-blockers in this group of patients can potentially prevent the development of the disease at the earliest stages, reducing morbidity and mortality, preventing or reducing the development of pulmonary embolism, acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema and complications of septic shock, fatal rhythm disturbances, etc. Of course, the final conclusions are somewhat premature and further research is needed to assess the positive effects of various beta-blockers use in the treatment of COVID-19.

Keywords: beta blockers, cardiovascular disease, COVID-19.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР)

Удовиченко М.М., Рудык Ю.С.

Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины, Харьков, Украина

В статье, на основании результатов последних клинических и эпидемиологических исследований, изложены преимущества использования бета-блокаторов у пациентов с COVID-19. Показано, что лечение бета-адреноблокаторами у данной группы пациентов может потенциально предотвратить развитие заболевания на самых ранних стадиях, снижая заболеваемость и смертность, предотвращая или уменьшая развитие острого респираторного дистресс-синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, отека легких и осложнений септического шока, фатальных нарушений ритма. Окончательные выводы несколько преждевременны и необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку положительных эффектов от применения различных бета-блокаторов при лечении COVID-19.

რეზიუმე

COVID-19-ის დროს ბეტა-ბლოკატორების გამოყენების ეფექტურობის შეფასება (მიმოხილვა)

მ.უდოვიჩენკო, ი.რუდიკი

ლ.მალაის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

სტატიაში, ბოლო პერიოდის კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგების საფუძველზე, აღწერილია ბეტა-ბლოკატორების გამოყენების უპირატესობები COVID-19-ის დროს. ნაჩვენებია, რომ ბეტა-ადრენობლოკატორებით მკურნალობამ პაციენტების ამ ჯგუფში შესაძლოა პოტენციურად განსაზღვროს დაავადების განვითარების თავიდან აცილება ყველაზე ადრეულ სტადიაზე, შეამციროს ავადობა და სიკვდილობა, რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის, ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის, ფილტვის შეშუპების და სეპტიური შოკის გართულებების, გულის რიტმის ფატალური დარღვევების განვითარება. საბოლოო დასკვნების გაკეთება ნაადრევია; საჭიროა COVID-19-ის დროს ბეტა-ადრენობლოკატორების გამოყენების დადებითი ეფექტების შეფასებაზე მიმართული კვლევების ჩატარება.

PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC VENTRICULAR PREEXCITATION AMONG GEORGIAN ATHLETES

²Pachuashvili T., ^{1,2}Maskhulia L., ^{1,2}Chutkerashvili T., ^{1,2}Akhalkatsi V., ³Didebeli N.

Tbilisi State Medical University, ¹Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation; ²Physical Medicine Department; ³Ltd "Clinic Rustavi", Rustavi, Georgia

Ventricular Pre-excitation (Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW)) occurs when antegrade conduction from the Atria to the Ventricles takes place preferentially via a congenital accessory pathway (AP) and bypasses the AV node [4]. Diagnosis of WPW is confirmed by characteristic ECG changes, which include a delta wave, short PR interval, and widened QRS complex. Ventricular pre-excitation may be associated with atrio-ventricular re-entrant tachycardia (AVRT) which is usually benign. AP also serves as substrate for Malignant Ventricular Arrhythmias (MVA) when coexisting with atrial fibrillation (AF) [13] and may be responsible for sudden cardiac death (SCD) in certain environmental conditions which alter the physiology of the AP (electrolytes, temperature, pH). Athletic activity accentuates the risk of pre-excitation related SCD [15]. Exercise-related adrenergic activation accelerates AV nodal conduction in both directions, increasing vulnerability to AVRT and the rate of the tachycardia induced. It may therefore increase the risk of a regular tachycardia disorganizing to AF and precipitating Ventricular Fibrillation (VF). AP presents in 1 in 300 young athletic and non-athletic individuals [12]. They are often asymptomatic and potentially lethal arrhythmias can be the first manifestation of the condition, and they have also been reported in patients with intermittent preexcitation and properties of the AP believed to be benign [5,6,10,11]. In the long-term registry of SCD among young athletes in the USA, WPW was found to be responsible for about 2% of deaths due to cardiovascular reasons [17] but this is likely to be an underestimate due to lack of ECG screening [14]. Diagnosing WPW as a cause of SCD is difficult; autopsy examination of the heart cannot reliably identify the existence of AP due to challenges in making a postmortem diagnosis [1,7,9]. Younger age, shorter refractory period of the AP, and multiple APs have been identified as risk factors for arrhythmias. Furthermore, it has been shown that ablation of the AP in these patients may prevent arrhythmic events. Therefore, it may be lifesaving to identify athletes with preexcitation electrocardiogram (ECG). It is not known whether the prevalence of preexcitation is changing over time and recent data about prevalence of preexcitation in the ECG of the athletic population are scarce.

Therefore, the aim of the study was to analyze the prevalence of asymptomatic ventricular preexcitation pattern (VPP) among young athletes when the screening protocol includes both resting and exercise ECGs, and to determine the role of stress ESG testing in the detection of VPP among asymptomatic athletes.

Material and methods: We conducted a cross-sectional retrospective study of 15.187 young Georgian athletes from age 12 to 25, who underwent cardiac preparticipation screening at the TSMU Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation from September 2010 to September 2019. Of these 15.187 people, we analyzed the medical records of those athletes who had abnormalities during screening and were referred for further evaluation to an electrophysiologist. Arrhythmia specialist requested for athletes with screening abnormalities was in line with ESC and AHA/ACC guidelines. Initial cardiac screening included a health questionnaire, physical examination, anthropometric measurements, 12-lead resting ECG (CARDIETTE, Italy), an ECG recorded during the PWC170 submaximal cycle test (MONARK 928, Sweden), and transthoracic echocardiography (MEDISON SonoAce Pico, South Korea). The main goal of our study was to identify asymptomatic athletes with VPP on resting and/or exercise ECGs (athletes with manifested WPW were excluded from our study). All ECGs were manually checked by a physician. Pre-excited 12-lead ECGs were analyzed during sinus rhythm. The delta wave and QRS polarity were assessed in all 12 ECG leads. Collected data underwent qualitative (questionnaire and medical history) and further quantitative statistical analyses.

Results and discussion. Among these 15.187 athletes, asymptomatic VPP has been found in 25 (0.16%) male athletes (none of them had structural heart or genetic abnormalities).

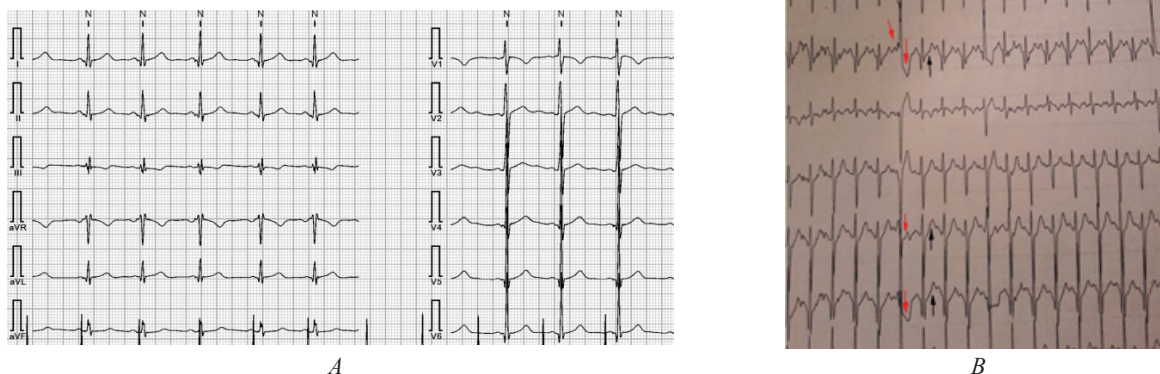


Fig. 1. Panel A represents a resting ECG of a asymptomatic 15 y.o. male soccer and ECG during exercise testing (Panel B), showing an intermittent delta wave (red arrow) with marked horizontal/downsloping ST segment depressions in inferolateral leads (red arrows). Loss of the delta wave is accompanied by complete normalization of the ST segments (black arrows)



Fig. 2. Stress ECG (Panel B) of a 17-year-old male athlete with asymptomatic VPP at baseline (Panel A) shows conversion of persistent VPP to non-persistent (red and black arrows) and then resolution (black arrows) at a Heart Rate (HR) of 138 bpm

Mean age was 16 ± 1.2 years. ECG Mean QRS duration was 124 ± 15 ms. Length of the delta wave was around 40 ms and the mean heart rate was 70 ± 17 beats per minute (bpm). These 25 (0,16%) athletes with asymptomatic VPP (permanent or intermittent) were redistributed according to the clinical criteria into 3 groups: Group 1 included athletes whose ECG signs of VPP were absent at rest (Fig. 1, Panel A), but appeared during exercise (Panel B). Group 2 included athletes whose ECG signs of VPP were at rest but completely disappeared during exercise at low Heart Rate (HR). Group 3 included athletes whose ECG signs of VPP were both at rest and during exercise (Fig. 2). From these 25 asymptomatic athletes 9 (36%) manifested preexcitation during exercise (Group1) (Diagram).

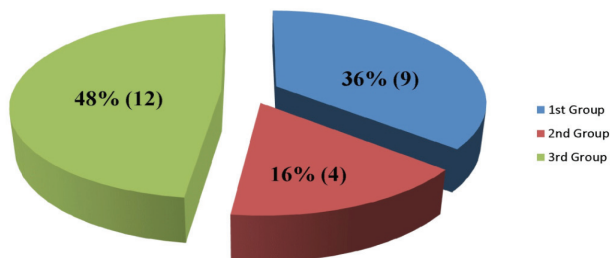


Diagram. Distribution of 25 asymptomatic cases of VPP into 3 groups (abs. and %)

16 (64%) patients had preexcitation during rest: complete normalization of the QRS complex at low HR occurred in 4 (16%) patients (Group 2); exercise produced no change in preexcitation in 7 or partial normalization (Figure 2B) of the QRS complex in 5 (total 12 (48%) - Group 3). All 25 patients at peak exercise demonstrated more than 1 mm flat or down sloping S-T seg-

ment depression. Exercise testing in patients with preexcitation sometimes produces partial or complete normalization of the QRS complex due to enhanced A-V nodal conduction or rate-dependent block of the AP. False positive S-T segment changes always present in patients manifesting preexcitation during exercise testing (Fig. 1 B).

Therefore, we analyzed rest and exercise ECGs of athletes referred to an arrhythmia specialist and identified 25 athletes among them with asymptomatic VP and found the prevalence of ventricular preexcitation in young male athletes to be 1.6 per 1000 (0.16%). Prevalence data vary between different studies and in different time periods during life. Sano et al. studied the occurrence of ventricular preexcitation in Japanese schoolchildren aged 6–16 years and found a prevalence of 0.11%. Sorbo et al. reported a prevalence of 0.15% in a population of 116,542 18-year-old young males in Italy. In the study of De Bacquer et al., the prevalence of the WPW syndrome was 0.11% in men, varying from 0.06% in the study group aged 25–34 years to 0.31% in the group aged 65–74 years [3]. There are several reasons why prevalence data may vary between different studies and in different time periods during life. It is also known that the preexcitation may disappear during lifetime; in the study of Santinelli et al. 27% of patients had spontaneous disappearance of the delta wave during the follow up [16]. One reason is fibrosis in the AP leading to an impaired conduction observed in life. Further, there are variations in the autonomic nervous system during lifetime. On the opposite, fibrosis of the AV-node may increase the degree of preexcitation and therefore partially explain the findings of the study of de Bacquer [3] with a higher prevalence of preexcitation in the oldest study group. Prevalence also can be affected by the screening protocol. In our study, the screening protocol included a stress ECG testing, which improves the diagnostic

accuracy of a VPP (in our study 9 athletes demonstrated the ECG features of VPP only during catecholamine challenge). Thus, exercise ECG testing has a useful role in detecting intermittent preexcitation if intermittent preexcitation is not observed on a resting ECG (Fig. 1).

On the other hand an abrupt loss of preexcitation at relatively low heart rates during an exercise stress test which was observed in 4 athletes is a highly reliable noninvasive marker of non-rapid AP and a low risk for SCD. According to the 2015 AHA/ACC recommendations “in athletes with asymptomatic preexcitation, it is reasonable to attempt risk stratification with stress testing to determine whether the preexcitation abruptly terminates at low heart rates. If low risk is unclear, it is reasonable to recommend invasive electrophysiological evaluation, with ablation of the bypass tract if it is deemed high risk for SCD because of a refractory period ≤ 250 ms” [18]. Importantly, the guidelines establish EPS as the first-line tool for risk stratification in all individuals with pre-excitation, irrespective of symptoms, class I recommendation for competitive athletes and IIa recommendation for all others [2].

Conclusion. Cardiac screening in the young and athletic cohort may uncover pre-excitation. Evidence of an accessory pathway is significant even if the individual is asymptomatic at the time. The condition is potentially lethal if unrecognized but is amenable to a safe and permanent cure once diagnosed. In our study the prevalence of preexcitation in young male athletes was 1.6 (0.16%). This is comparable with previous findings in athletes. Exercise testing can unmask intermittent ventricular preexcitation in asymptomatic athletes and can be effectively used to stratify risk in asymptomatic athletes with VPP.

REFERENCES

1. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. // *N Engl J Med.* 2016 Jun 23; 374(25):2441-52
2. Brugada J, Katritsis DG, et al. 2019 ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Tachycardia: The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the ESC. // *Eur Heart J.* 41 (5), Feb. 2020, Pages 655–720.
3. De Bacquer D. et al. Prevalences of ECG findings in large population based samples of men and women.// *Heart,* Dec 2000; 84(6):625-33.
4. Dhutia H, Malhotra A, Finocchiaro G, Merghani A, Papadakis M, Naci H, et al. Impact of the international recommendations for electrocardiographic interpretation on cardiovascular screening in young athletes. // *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 8;70(6):805-807
5. Di Mambro, C.; Russo M; et al. Ventricular pre-excitation: Symptomatic and asymptomatic children have the same potential risk of SCD.// *Europace* 2015 Apr;17(4):617-21.
6. Etheridge, S., Escudero, C., et al. Threatening Event Risk in Children With WPW Syndrome: A Multicenter International Study. // *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Apr;4(4):433-444
7. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of SD in sports. Insights from a United Kingdom regional registry. // *J Am Coll Cardiol.* 2016 May 10;67(18):2108-2115.
8. Fritsch P, Ehringer-Schetitska D, Dalla Pozza R, Jokinen E, Herceg-Cavrak V, Hidvegi E, Oberhoffer R, Petropoulos A; European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Cardiovascular pre-participation screening in young athletes: Recommendations of the Association of European Pae-

diatric Cardiology. *Cardiol Young.* 2017 Nov;27(9):1655-1660. doi: 10.1017/S1047951117001305.

9. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Incidence, cause, and comparative frequency of SCD in national collegiate athletic association athletes: a decade in review. // *Circulation.* 2015; 132(1):10-19.
10. Jastrzębski, M.; Kukla, P. et al., Intermittent preexcitation indicates “a low-risk” AP: Time for a paradigm shift? // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* May 2017, 22(4).
11. Kiger, M.E.; McCanta, A.C.; et al., Intermittent versus Persistent WPW Syndrome in Children: Electrophysiologic Properties and Clinical Outcomes. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2016 Jan;39(1):14-20.
12. Lisa W.M. Leung, Mark M. Gallagher Review paper on WPW and athletes: Let sleeping dogs lie? // *Clinical Cardiology.* 2020;43(8):897-905.
13. Li X, Cui S, Xuan D, Xuan C, Xu D. Atrial fibrillation in athletes and general population. // *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(49):1–8.
14. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes. // *Circulation.* 2009;119:1085-1092.
15. Rao AL, Salerno JC, Asif IM, Drezner JA. Evaluation and management of wolff-Parkinson-white in athletes. // *Sports Health.* 2014 Jul;6(4):326-32. doi: 10.1177/1941738113509059.
16. Santinelli V, et al. Asymptomatic ventricular preexcitation: A long-term prospective follow-up study. // *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009 Apr; 2(2):102-7.
17. Tomas M Ksiaczek , Radosław Pietrzak , Bożena Werner. Management of Young Athletes with Asymptomatic Preexcitation. // *Diagnostics* 2020, 10(10), 824.
18. Van Hare, G.F.; Ackerman, M.J. et al., Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the AHA/ACC. // *Circulation* 2015 Dec 1; 132(22):281-91.

SUMMARY

PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC VENTRICULAR PREEXCITATION AMONG GEORGIAN ATHLETES

²Pachuashvili T., ^{1,2}Maskhulia L., ^{1,2}Chutkerashvili T., ^{1,2}Akhalkatsi V., ³Didebeli N.

Tbilisi State Medical University, ¹Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation; ²Physical Medicine Department; ³Ltd “Clinic Rustavi”, Rustavi, Georgia

The aim of the study was to analyze the prevalence of asymptomatic VPP among young athletes when the screening protocol includes both resting and exercise ECG and determine the role of stress ESG testing in the detection of VPP among asymptomatic athletes. We conducted a cross-sectional retrospective study of 15.187 young Georgian athletes from 12 to 25 who underwent cardiac preparticipation screening at the TSMU Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation from 2010 to 2019. From these 15187 subjects we analyzed rest and exercise ECGs of athletes referred to an electrophysiologist and identified 25 athletes among them with asymptomatic VPP. All ECGs (rest and exercise) with a diagnosis of asymptomatic VPP were included in the present study (athletes with manifested WPW were excluded from our study). Among these 15.187 athletes, VPP has been

found in 25 (0.16%) male athletes (none of them had structural heart or genetic abnormalities). Mean age was 16 ± 1.2 years. From these 25 asymptomatic athletes 9 (36%) manifested pre-excitation during exercise (Group 1). 16 (64%) patients had pre-excitation during rest: complete normalization of the QRS complex occurred in 4 (16%) patients (Group 2); exercise produced no change in preexcitation in 7 or partial normalization of the QRS complex in 5 (total 12 (48%) - Group 3). The prevalence for asymptomatic VPP is 0.16% (1.6 per 1000 young athletes). Cardiac screening in the young athletic cohort may uncover pre-excitation. Evidence of an AP is significant even if the individual is asymptomatic at the time. The condition is potentially lethal if unrecognized but is amenable to a safe and permanent cure once diagnosed. Exercise testing can unmask intermittent ventricular preexcitation in asymptomatic athletes and can be effectively used to stratify risk in asymptomatic athletes with VPP.

Keywords: Wolff-Parkinson-White, pre-excitation, risk stratification, athletic participation, sudden cardiac death, athlete.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФЕНОМЕНА ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ У ГРУЗИНСКИХ СПОРТСМЕНОВ

¹Пачуашвили Т.Ш., ^{1,2}Масхулия Л.М.,
^{1,2}Чуткерашвили Т.Г., ^{1,2}Ахалкаци В.Ю., ³Дидзбели Н.З.

Тбилиский государственный медицинский университет, ¹Клинический центр спортивной медицины и реабилитации, ²департамент физической медицины; ³“Клиника Рустави“, Рустави, Грузия

Целью исследования явился анализ распространенности бессимптомного предвозбуждения желудочков у молодых спортсменов, когда протокол скрининга включает ЭКГ в покое и во время нагрузки, и определение роли стресс-теста в диагностике предвозбуждения желудочков у бессимптомных спортсменов.

В ходе ретроспективного исследования проанализированы результаты обследования 15187 грузинских спортсменов в возрасте от 12 до 25 лет, прошедших кардиологический скрининг в Клиническом центре спортивной медицины и реабилитации Тбилисского государственного медицинского университета с сентября 2010 г. по сентябрь 2019 г. Спортсмены с манифестируемым синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта были исключены из исследования. Феномен предвозбуждения желудочков (ФПЖ) выявлен у 25 (0,16%) спортсменов-мужчин в возрасте $16 \pm 1,2$ года, ни у одного из них структурных сердечных или генетических патологий не выявлено. Из 25 бессимптомных спортсменов у 9 (36%) ФПЖ выявлен только во время стресс-теста (группа 1). Полное исчезновение ФПЖ и нормализация комплекса QRS отмечены у 4 (16%) пациентов (группа 2). У 12 (48%) спортсменов (группа 3) имелись ЭКГ признаки ФПЖ и в покое и во время нагрузки, из них физическая нагрузка не оказывала влияния на наличие ФПЖ у 7 спортсменов и вызывала частичную нормализацию комплекса QRS у 5. Распространенность бессимптомного предвозбуждения желудочков среди юных спортсменов составила 1,6 (0,16%) на 1000 обследованных. Выявление ЭКГ признаков ФПЖ имеет большое значение, даже если в данный момент у спортсмена нет клинических проявлений. Состояние потенциально

смертельно, если не распознано, однако поддается безопасному излечению после постановки диагноза и стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Включение теста с физической нагрузкой позволяет, с одной стороны, выявить бессимптомных спортсменов, у которых ЭКГ признаки интермиттирующего преждевременного возбуждения желудочков проявились только во время стресс ЭКГ теста, с другой стороны, он может быть использован в качестве неинвазивного метода стратификации риска ВСС.

რეზიუმე

ასიმპტომური პარკუჭთა პრეეგზიტაციის გავრცელება ქართველ სპორტსმენებში

¹თ.ფანუაშვილი, ^{1,2}ლ.მასხულია, ^{1,2}თ.ჩუტკერაშვილი, ^{1,2}ვ.ახალკაცი, ³ნ.დიდებელი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹სპორტული მედიცინის და რეაბილიტაციის კლინიკური ცენტრი; ²ფიზიკური მედიცინის დეპარტამენტი; ³შპს „კლინიკა რუსთავი“, რუსთავი, საქართველო

უცვარი კარდიული სიკვდილი (უსკ) შეიძლება იყოს ასიმპტომურად მიმდინარე პარკუჭთა პრეეგზიტაციის პირველი კლინიკური გამოვლინება. ახალგაზრდა ასაკი, მამრობითი სქესი, დამატებითი გამტარი გზა, მრავლობითი გამტარი გზის არსებობა და სპორტული აქტივობა ითვლება უსკ-ს რისკ-ფაქტორად. პარკუჭთა ასიმპტომური პრეეგზიტაციის მქონე სპორტსმენების დროულმა ეკგ დიაგნოსტიკამ შესაძლოა უსკ-ის პრევენციას შეუწყოს ხელი. უახლესი მონაცემები სპორტსმენთა პოპულაციაში პარკუჭთა ასიმპტომური პრეეგზიტაციის გავრცელების შესახებ მწირია. სკრინინგის პროტოკოლს შესაძლოა გააღვლინა მკონდეს შემთხვევათა გამოვლენაზე და, შესაბამისად, პრევენციულობაზე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ახალგაზრდა სპორტსმენებში პარკუჭთა ასიმპტომური პრეეგზიტაციის გავრცელების შეფასება სკრინინგის ისეთი პროტოკოლით, რომელიც მოიცავს როგორც მოსვენების, ასევე, სტრესს ეკგ-ს, და დატვირთვის სტრეს ტესტის როლის განსაზღვრა პარკუჭთა ასიმპტომური პრეეგზიტაციის გამოვლენაში.

შესწავლილია 15187 სპორტსმენთა გეგმიური სამედიცინო შემოწმების შედეგები, რომლებიც ჩატარდა თსსუ-ს სპორტული მედიცინის და რეაბილიტაციის კლინიკური ცენტრის ბაზაზე 2010-2019 წწ. გამოკვლეულ სპორტსმენთა ასაკი იყო 12-25 წ. შესწავლილ 15187 სპორტსმენს შორის ასიმპტომური პრეეგზიტაცია გამოუვლინდა 25 (0,16%) მამაკაც სპორტსმენს, რომელთა ასაკი იყო $16 \pm 1,2$ წელი. არცერთ მათგანს არ აღენიშნებოდა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის გენეტიკური დაავადება და/ან სხვა თანმხლები პათოლოგია. კვლევიდან გამოირიცხნენ სპორტსმენები სიმპტომური პრეეგზიტაციით (WPW სინდრომი). კლინიკური კრიტერიუმების მიხედვით გამოვლენილი 25 ასიმპტომური ათლეტი 3 ჯგუფად განაწილდა: 1 ჯგუფი - სპორტსმენები, რომლებსაც მოსვენებით მდგომარეობაში აქვთ ნორმალური ეკგ, ხოლო დატვირთვის სტრეს ტესტის დროს გამოვლინა გარდამავალი პრეეგზიტაცია - 9 (36%); 2 ჯგუფი - სპორტსმენები მოსვენებით მდგომარეობაში პარკუჭთა პრე-

გეზიტაციით, რომელიც სრულად ქრება სტრეს ეკგ-ს დროს - 4 (16%). 3 ჯგუფი - სპორტსმენები, რომლებსაც მოსვენების ეკგ-ზე აღენიშნათ პარკუჭთა პრეგზიტაცია და სტრეს ტესტის ელექტროკარდიოგრამაზე რჩება მისთვის დამახასიათებელი სურათი - 12 (48%). გამოვლენილი 25 ასიმპტომური პრეგზიტაციის შემთხვევა შეადგენს კვლევაში მონაწილე სპორტსმენთა

0,16%-ს ანუ პრევალენტობა არის 1.6 1000 სპორტსმენზე. კარდიული წინასაშეჯიბრო სკრინინგი, რომელიც მოიცავს მოსვენებით და დატვირთვის ეკგ-ს შეიძლება ჩაითვალოს ასიმპტომურად მიმდინარე, მაგრამ უკს-ის რისკის მქონე პარკუჭთა პრეგზიტაციის დიაგნოსტიკისა და უკს-ის რისკის სტრატეგიკაციის არაინვაზიურ საშუალებად.

EVALUATION OF THYROID DISEASE DETECTION AMONG FEMALE POPULATION WITH BREAST PATHOLOGIES IN KVEMO KARTLI REGION (GEORGIA)

Zurabashvili M., Kvanchakhadze R.

University of Georgia, Tbilisi, Georgia

Despite providing continuous research, treatment and preventive activities, breast and thyroid diseases (TD) still remain a major public health challenge. Severe clinical forms, complications, and high mortality rate of these diseases are of great interest to general practitioners and/or researchers [1].

Thyroid dysfunction has a significant impact on human health status, due to its negative effect on thyroid hormones, cardiovascular, neurological, digestive systems, physical development, and/or cellular metabolism. Nodular goiter is considered as the most common thyroid pathology. Ultrasonographic evaluation have revealed the prevalence of thyroid nodules in 19–68% of women as well as among the elderly population. Chronic autoimmune thyroiditis, as the main cause of hypothyroidism in countries with high iodine intake, ranks second most common among thyroid diseases. The incidence rate of this pathology depends on the geographical location and is 30-150 cases per 100,000 populations per year; this pathology is 4-10 times more common in women in comparison with men. It should be emphasized that hypothyreosis is one of the most common thyroid pathologies (only 1-2% of the population) in countries with sufficient iodine intake levels. The incidence rates vary within 0.2-5.3% in Europe and 0.3-3.7% - the US, respectively. Over the recent past decade, the incidence of thyroid cancer (TC) has been increasing globally, especially among the female population [7].

According to the data suggested by the NCDC (National Center for Disease Control and Public Health), thyroid gland cancer is the second most frequent among the cancers of all localization registered in women in Georgia. Actually, alongside the reduction in the number of cancers of all localizations, the new incidence rate for thyroid cancer of all localization registered in women as well as among all age groups increased from 10% to 15% [9,10].

Breast and thyroid cancers are two malignancies with highest incidence rate in women. Frequently these cancers occur metachronously, women with breast cancer are at risk for developing thyroid cancer, suggesting a possible correlation and common etiopathogenesis [2,3,4,5,9]. No study, accurately recording the risk factors for thyroid pathologies in women with breast pathology, has been conducted in any specific region of Georgia and Kvemo Kartli is no exception. A number of aspects related to the regional peculiarities (existence of various ethnic groups, active

involvement of industrial production in the economic development of the country, nutritional characteristics/dietary habits, differences in access to cultural, religious, health services, various endemic diseases, in particular iodine and other micronutrient deficiencies, diseases caused by heavy metal exposure, etc.). In view of the above, making effort to investigate the prevalence of thyroid cancer in women with breast pathology even in certain groups of the population, is very useful and of particular importance

Aim of the study - to investigate the prevalence of thyroid diseases in women, 35-65 of ages diagnosed with breast pathology in the Kvemo Kartli region and to assess the epidemiological situation;

The objectives of the study: to promote the early detection and prevention of thyroid cancer in the Kvemo Kartli region; to reduce the morbidity and mortality rates of breast and thyroid diseases; to evaluate the access and/or barriers to healthcare services to optimize women's health and health care needs.

Material and methods. Cross-sectional (prevalence) research was held in several medical institutions in Rustavi with a high number of patients "Aversi Clinic" in Rustavi, Rustavi Ltd "Family Doctor", Ltd. "Ecomed", Rustavi JSC N1 and Diagnostic Center N2 Diagnostic Center Given that, according to the World Health Organization, the risk of developing breast cancer increases with age and reaches its highest rate between ages of 60-69, the study population was women belonging to the 36-65 age group who have applied to a medical facility from January to June 2021.

Sample Size: The sampling frame is based on the Georgian Census Database. Considering that 85294 women in the indicated age group live in the Kvemo Kartli region and, according to the literature, the prevalence of breast cancer in the female population is 15%, the error in the formula used to determine the 95% reliability ($Z=1.96$) was set at 5% ($\epsilon=0.05$), the prevalence of the main indicators was considered to be 15% ($P=0.15$); Design effect – 1.5, response rate 80%. 194 respondents were defined as the required sample size ($n=Z^2 P(1-P)/\epsilon^2$). Respondents were interviewed by a doctor using a specially designed questionnaire. The study did not share any personal information of respondents. Prior to the survey, the importance of the survey was explained to the respondents and each of them has signed a consent to participate in the survey. Database analysis was car-

ried out using strategic and bivariate research methodology (using statistical package Epi-info 7). The bivariate analysis calculated prevalence ratios between risk factors and breast cancer (using 95% confidence interval).

Taking into account the correlation of breast and thyroid pathologies with a number of factors (age, marital status, radiation and medical treatment/drug therapy, socio-economic conditions, etc.), the survey questionnaire covers all possible risk factors. To determine the correlation between thyroid diseases and breast pathologies, the study population (194 respondents) was divided into two groups – a group of patients with breast cancer and a group of patients with other breast pathologies. A standard questionnaire was a research instrument, where along with demographic characteristics, the questions were related to treatment provided, pregnancy, abortions, childbirth, family history of breast and thyroid disorders, complaints related to breast pathology, thyroid pathologies, research methods, access to medical services, barriers etc.

Results and discussion. Out of the 194 participants, the largest age group was 40-49 y.- 61 (31%), next 35-39 y. – 46 (24%), 50-59 y.- 44 (23%), 60-65 y. - 43 (22%).

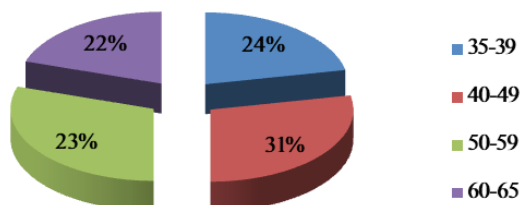


Fig. 1. Age distribution of respondents

The biggest ethnic groups were Georgians -121 (60%), Azerbaijani - 58 (30%), Russian- 9 (5%), Armenian - 6 (2%).

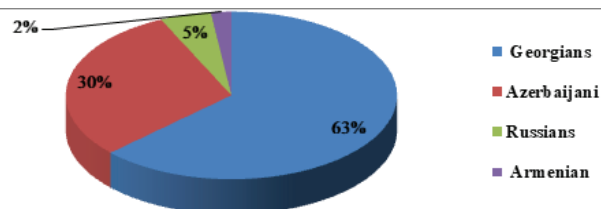


Fig.2. Distribution of respondents by nationality

The majority of women surveyed were married, 4% unmarried, 5% divorced, 9% widowed, etc. The majority of

respondents have secondary education, many of whom, especially Azerbaijani women living in rural areas are housewives. 45% of respondents are uninsured, of which 64% have private and 36% state insurance. Family history of breast disease was confirmed in 18% of respondents, these data differ slightly from the data suggested by the Johns Hopkins Center (5-10% inheritance impact) and coincided with data of the National Cancer Institute (15-20%), while thyroid pathologies was confirmed in 7% of respondents. 75% of respondents experienced breastfeeding. For the last two years breast pain has been reported in 87% of patients, breast density - in 44% and bloody discharge from the breast - in 8% of respondents, respectively.

The distribution of women (35-65 of ages, in Kvemo Kartli region) according to breast pathologies revealed the following results: mastopathy in 37% (720), fibrocystic mastopathy in 12% (23), fibroadenoma in 12.5% (24), breast cyst in 13.5% (26) and cancer in 25% (49) of respondents, respectively.

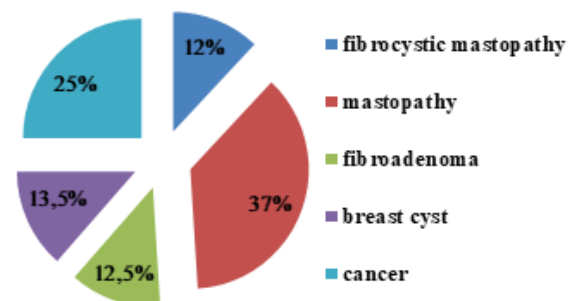


Fig.3. Distribution of respondents by breast pathologies

The highest prevalence was observed in the age group of 35-39 years, as for fibroadenoma, the incidence rate increased with age, however, decreased at the age of 60-65 years; as for breast cancer, the number of cases increased with age and peaked at the age of 60-65 years. The last ratio between the age of respondents and breast cancer incidence rate were statistically significant, in particular, the risk for developing breast cancer was 4 times higher in respondents over 50 years of age.

Thyroid pathology was observed in 30% (58) of the respondents, the most common of which were nodular goiter -25 (43%), hypothyroidism-16 (28%), thyroid cancer -7 (12%), Autoimmune thyroiditis -7 (12%), Hyperthyroidism-2 (3%), Diffuse goiter-1 (2%).

Table 1. Distribution distribution of women according to breast pathologies and age groups

Diseases	35-39 (%)	40-49 (%)	50-59 (%)	60-65 (%)
mastopathy	24%	13%	7%	2%
fibroadenoma	20%	41%	52%	35%
fibrocystic mastopathy	28%	13%	2%	5%
breast cyst	24%	15%	7%	7%
cancer	4%	18%	32%	51%
Total	100%	100%	100%	100%

Table 2. Distribution of respondents according to the period from detection of breast pathology to the current study

Months	Number	Percent
1-12	32	17%
13-24	76	39%
25-36	75	38%
37-60	11	6%
total	194	100%

Table 3. Distribution of respondents according Thyroid pathology

Thyroid pathology	Number	Percent
Hyperthyroidism	2	3%
Hypothyroidism	16	28%
Diffuse goiter	1	2%
Autoimmune thyroiditis	7	12%
Nodular goiter	25	43%
Thyroid cancer	7	12%
total	58	100%

Table 4. Distribution of respondents according to breast pathology and thyroid research status

Breast pathology	Thyroid research status
fibrocystic mastopathy (n=23)	65%
breast cancer (n=49)	37%
mastopathy (n=72)	68%
fibroadenoma (n=24)	25%
breast cyst (n=26)	54%

Table 5. Distribution of respondents according to Period of thyroid pathology detection

Period of thyroid pathology detection	Number	%
Prior to breast pathology detection	15	26%
< 1 year after breast pathology detection	28	48%
1-3 years after breast pathology detection	15	26%
> 3 years after breast pathology detection	-	-

Thyroid gland research was conducted in 53% of the respondents. 97% of them underwent ultrasonographic examination, 27% - puncture, and 67% - thyroid-stimulating hormone analysis (TSH test), respectively.

At various breast pathologies thyroid research was conducted in 68% of respondents with mastopathy (72), 65% - with breast fibrocystic mastopathy (65), 37% - breast cancer (26), 54% with breast cyst (26), and 25% - fibroadenoma (24), respectively.

The period / time of thyroid pathology detection started prior to occurring the breast pathology and lasted for more than 3 years from the moment of detection.

Detection 91% (174) of the respondents indicate one or more hindering reasons in terms of breast pathology detection. Of the reasons most prominent was the economic one, partly related to the Covid 19 pandemic and social isolation; psychoemotional fear was allocated the second place. Most of the respondents involved in the research were not able to undergo on time screening due to the following reasons: fear, the most of the patients involved were Azerbaijani living in rural areas and the percentage of mobility as well as access to health care services was very low as in most cases they were dependent on their spouses and/

or other family members; in addition, about 28% of the patients had language problems.

All the above prevented them from being included in the screening program and passing preventive measures and getting timely treatment. It should be noted that 87% of respondents are not informed that at breast pathology to check for thyroid issues and early detection of the pathology is recommended. Actually, most patients were referred for thyroid screening by mammologists (54%) endocrinologists (32%) and family doctors (14%).

Since the aim of our study was to investigate the breast cancer and other pathologies in correlation with thyroid diseases, the study population was divided into a group of patients with breast cancer and a group with any other breast pathology. Breast cancer was revealed in 25% of respondents, 67% of the respondents belonged to the age category of 51-65 years. It is noteworthy to emphasize that only 37% of respondents with breast cancer passed a thyroid examination.

The correlation/relationship degree between breast cancer and thyroid diseases (TD), access to health care services, and thyroid research was determined using bivariate analysis. A statistically

significant correlation between the risk factors assessed on possible correlation and breast cancer was revealed:

1. As for the breast cancer and thyroid diseases, the chance of developing any thyroid pathology among breast cancer patients is almost 5 times higher in comparison with patients with other breast pathologies: (odds ratio (OR))= 4.9 95%CI (1.8-13.1);

2. As for the respondents utilizing insurance package and the thyroid examinations, the chance of conducting the survey is 2 times higher among the users of the insurance package: (OR)= 2.4%CI (1.3 -4.3);

3. Knowledge /information on the necessity for thyroid research at breast pathology; the chances of conducting the survey among informed respondents are 12 times higher in comparison with non-informed ones: (OR)= 12.6%CI (2.9 -55.4).

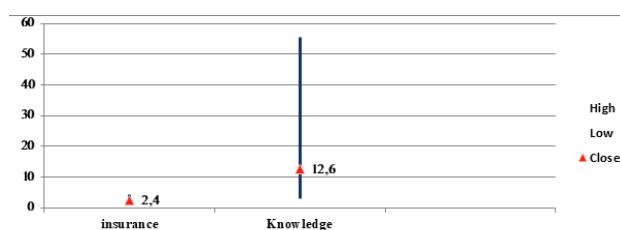


Fig.4. Prevalence of the odds ratio (OR) between the respondents utilizing insurance package and the thyroid examinations, Knowledge on the necessity for thyroid research at breast pathology and the thyroid examinations

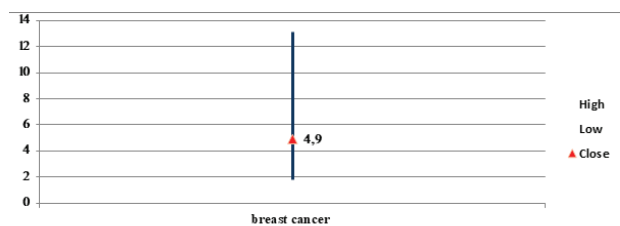


Fig.5. Prevalence of the odds ratio (OR) between the breast cancer and thyroid diseases

Consequently, only 103 (53%) of the respondents among the female population with breast pathologies (n=194) in Kvemo Kartli underwent thyroid examination. 169 (87%) of respondents were not informed that early detection of thyroid diseases at breast pathologies is of great importance. Breast cancer was reported in 49 (25%) of respondents, 40 (83%) of respondents belonged to the age category of 50-65 years. Only 18 (37%) of respondents with breast cancer underwent thyroid examination. Respondents utilizing the insurance packages are twice as likely to pass thyroid examination. Thyroid gland research was conducted in 53% of the respondents.

Based on the above-mentioned, the women with breast diseases in Kvemo Kartli should be exposed to timely diagnosis and treatment of thyroid diseases by screening; ensuring early detection and prevention of breast and thyroid cancers by eliminating barriers to accessing medical services and early detection of breast and thyroid diseases. To make available and facilitate breast screening and thyroid examination services to optimize women's health, to assist both physicians and patients in making crucial measures towards development of personalized medicine. Increase awareness of the correlation between breast and thyroid diseases at the primary health care level, carry out additional epidemiological investigations focusing on gender and regional incidences. Understanding and awareness of possible

mechanisms will assist in providing both disease diagnostics and clinical management.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. // *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68 (6):394-424.
2. Chen J, Xu Z, Hou L, Tang Y, Qian S, Pu H, Tang J, Gao Y. Correlation Analysis of Breast and Thyroid Nodules: A Cross-Sectional Study. // *Int J Gen Med.* 2021 Jul 27;14:3999-4010. doi: 10.2147/IJGM.S314611.
3. Graceffa G, Scerrino G, Militello G, Laise I, Randisi B, Melfa G, Orlando G, Mazzola S, Cipolla C, Cocorullo G. Breast cancer in previously thyroidectomized patients: which thyroid disorders are a risk factor? // *Future Sci OA.* 2021 Mar 29;7(5):FSO699. doi: 10.2144/fsoa-2021-0029.
4. Liang X, Yu J, Liao J, Chen Z. Convolutional Neural Network for Breast and Thyroid Nodules Diagnosis in Ultrasound Imaging. *Biomed Res Int.* 2020 Jan 10;2020:1763803. doi: 10.1155/2020/1763803.
5. Muller I, Pinchera A, Fiore E, Belardi V, Rosellini V, Giustarini E, Giani C. High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases. // *J Endocrinol Investig.* 2011;34(5):349-352.
6. Goodarzi E, Dehkordi AH, Naemi H, Khazaei Z. Epidemiology of the Incidence and Mortality of Pancreas Cancer and its Relationship with the Human Development Index (HDI) in the World: An Ecological Study in 2018. // *Curr Pharm Des.* 2020;26 (40):5163-5173. doi: 10.2174/1381612826666200713170047.
7. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 21;(9):CD011263. doi: 10.1002/14651858.CD011263.
8. Vashakidze N, Mebonia N, Gvamichava R. Effect of age at diagnosis on the prognoses in female breast cancer patients in Georgia. // *Georgian Med News.* 2018 Nov;(284):27-32.
9. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>, Breast Cancer Risk and Prevention cancer.org | 1.800.227.2345
10. www.ncdc.ge. Statistical Reference, 2019 p.70-75.

SUMMARY

EVALUATION OF THYROID DISEASE DETECTION AMONG FEMALE POPULATION WITH BREAST PATHOLOGIES IN KVEMO KARTLI REGION (GEORGIA)

Zurabashvili M., Kvanchakhadze R.

University of Georgia, Tbilisi, Georgia

Aim of the study: to investigate the prevalence of thyroid diseases in women, 35-65 of ages diagnosed with breast pathology in the Kvemo Kartli region and to assess the epidemiological situation; The objectives of the study: to promote the early detection and prevention of thyroid cancer in the Kvemo Kartli region; to reduce the morbidity and mortality rates of breast and thyroid diseases; to evaluate the access and/or barriers to health-care services to optimize women's health and health care needs. Cross-sectional (prevalence) research was held in several medical institutions in Rustavi with a high number of patients.

Consequently, only 103 (53%) of the respondents among the female population with breast pathologies (n=194) in Kvemo Kartli underwent thyroid examination. 169 (87%) of respondents were not informed that early detection of thyroid diseases at breast pathologies is of great importance. Breast cancer was reported in 49 (25%) of respondents, 40 (83%) of respondents belonged to the age category of 50-65 years. Only 18 (37%) of respondents with breast cancer underwent thyroid examination. Respondents utilizing the insurance packages are twice as likely to pass thyroid examination.

Most patients were referred for thyroid screening by mammologists (54%) endocrinologists (32%) and family doctors (14%). The women with breast diseases in Kvemo Kartli should be exposed to timely diagnosis and treatment of thyroid diseases by screening; ensuring early detection and prevention of breast and thyroid cancers by eliminating barriers to accessing medical services and early detection of breast and thyroid diseases.

Keywords: breast cancer, female population, oncological diseases, thyroid gland, correlation.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПАТОЛОГИЯХ ГРУДИ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В КВЕМО КАРТЛИ (ГРУЗИЯ)

Зурабашвили М.Л., Кванчახაძე Р.Г.

Университет Грузии, Тбилиси, Грузия

Несмотря на множество проведенных исследований, успешное лечение и профилактику патологии груди и щитовидной железы являются серьезной проблемой здравоохранения.

Целью исследования явилось определение распространенности в регионе Квемо Картли заболеваний щитовидной железы у женщин с установленной патологией груди в возрасте 35-65 лет.

Поперечное исследование проведено в нескольких медицинских учреждениях города Рустави - "Клиника Аверси", "Оджахис экиმი", "Экомед", А/О Диагностические центры N1,2).

Наблюдались 194 женщины в возрасте 35-65 лет с установленной патологией груди. Исследование показало, что 103 (53%) женщины с патологией груди прошли обследование щитовидной железы, однако 169 (87%) не были информированы о необходимости обследования щитовидной железы. Рак груди выявлен у 49 (25%) респондентов, из них 40 (83%) относятся к возрастной категории 51-65 лет и лишь 18 (37%) прошли обследование щитовидной железы.

У пациентов с раком груди вероятность развития любой патологии щитовидной железы почти в 5 раз выше, чем у пациенток с другими патологиями груди. Обнаружена статистически значимая корреляция между знаниями о необходимости обследования щитовидной железы при патологии груди и обследованием щитовидной железы, в частности, среди информированных респондентов вероятность проведения обследования в 12 раз выше, чем среди неосведомленных. В популяции Квемо Картли рекомендуется внед-

рять своевременную диагностику и лечение заболеваний щитовидной железы у женщин с заболеваниями груди и посредством скрининга содействовать раннему выявлению и профилактике данных патологий.

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების გამოვლენის შეფასება ქუქუს პათოლოგიების დროს ქვემო ქართლის ქალთა პოპულაციაში (საქართველო)

მ.ზურაბაშვილი, რ.კვანჭახაძე

საქართველოს უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ხანგრძლივი შესწავლის, მკურნალობის და პრევენციული აქტივობების მიუხედავად სარძევე ჯირკვლის და ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქვემო ქართლის რეგიონში ქუქუს დადგენილი პათოლოგიით 35-65 წლის ქალებში ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების გავრცელების შესწავლა.

ჯვარედინ-სექციური კვლევა ჩატარდა ქალაქ რუსთავის პაციენტთა მალალი მიმართვიანობით გამორჩეულ სამედიცინო დაწესებულებაში: რუსთავის «ავერსის კლინიკა», შპს «ოჯახის ექიმი», შპს «ექიმედ», ს/ს N1 და N2 დიაგნოსტიკური ცენტრი. საკვლევი პოპულაციას წარმოადგენდნენ 35-65 წლის ასაკის ქალები სარძევე ჯირკვლის დაავადებით. კვლევაში ჩართული იყო 194 რესპოდენტი.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ქუქუს პათოლოგიების დროს მხოლოდ 103 (53%) ჰქონდა ჩატარებული ფარისებრი ჯირკვლის კვლევა. 169 (87%) რესპოდენტმა არ იყო ინფორმირებული, რომ ქუქუს პათოლოგიის შემთხვევაში საჭიროა ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების სკრინინგი. ქუქუს კიბო აღენიშნებოდა 49 (25%) რესპოდენტს, რომელთაგანაც 40 (83%) წარმოადგენდა 51-65 წლის ასაკობრივ კატეგორიას. აღსანიშნავია, რომ ქუქუს კიბოს მქონე რესპოდენტთა მხოლოდ 18 (37%) ჰქონდა ჩატარებული ფარისებრი ჯირკვლის კვლევა.

სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადების შორის ფარისებრი ჯირკვლის რომელიმე პათოლოგიის განვითარების რისკი 5-ჯერ უფრო მეტი იყო, ვიდრე სარძევე ჯირკვლის სხვა პათოლოგიების დროს. სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია გამოვლინდა ცოდნას ქუქუს პათოლოგიის დროს ფარისებრი ჯირკვლის კვლევის აუცილებლობისა და ფარისებრი ჯირკვალზე კვლევის ჩატარებას შორის, კერძოდ ინფორმირებულ რესპოდენტებს შორის კვლევის ჩატარების შანსი 12-ჯერ მეტი იყო, ვიდრე არაინფორმირებულებში.

რეკომენდირებულია ქვემო ქართლის ქალთა პოპულაციაში სარძევე ჯირკვლის დაავადებებით ქალებში დაინერგოს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დროული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა სკრინინგის მეშვეობით; ქუქუსა და ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების სკრინინგის ხელშეშლელი ბარიერების აღკვეცის გზით მოხდეს სარძევე და ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ადრეული გამოვლენა და პრევენცია.

СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА МАТЕРИАЛОВ НА ТРОМБОГЕННОСТЬ ПО КОЛИЧЕСТВУ АДГЕЗИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ КОНТАКТЕ С НАТИВНОЙ КРОВЬЮ

Сергеев А.А., Жоржوليани Ш.Т., Цыганков Ю.М., Агафонов А.В., Гордков А.Ю., Бокерия Л.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Современная химия полимеров в настоящее время находит широкое применение в медицине - ни одна операция не проходит без использования полимерных материалов. Трубки для инфузионных систем, части шприцов и скальпелей, шовные нити, лекарственные препараты, пломбы, кровозаменяющие растворы, тканевые клеи, протезы и так далее, всё это состоит из полимеров [5]. Особое внимание уделяется протезам, сделанным из полимерных материалов. Протезы должны обладать определенными свойствами для того, чтобы их можно было использовать по назначению. Одна из таких свойств – биосовместимость. В случае использования протеза в кровеносной системе пользуются понятием гемосовместимость. Значимой характеристикой гемосовместимости материалов является устойчивость к тромбообразованию, которая выражается в тромборезистентности материала [9]. Перед тем, как полимерный материал использовать в конструкции протезов, он должен пройти испытания на тромбогенность. Такие испытания делятся на три вида: испытания в условиях *in vitro*, испытания в условиях *ex vivo* (тромбоцитарный тест) и испытания в условиях *in vivo*.

На сегодняшний день самым распространенным методом для оценки тромбогенности являются испытания в условиях *in vitro*. Данный метод прост и позволяет оценивать разные виды материалов (наноматериалы, полимерные материалы) [1,12,13], разные аспекты взаимодействия тромбоцитов с материалами или же тромбогенность. Главным недостатком метода является то, что в испытаниях используется стабилизированная кровь или ее компоненты, такой материал резко отличается от нативной крови способностью к тромбообразованию и реологическими характеристиками. Испытания в условиях *in vivo* позволяют воспроизвести сложный комплекс факторов, которые воздействуют на искусственный материал в живом организме, но из-за отсутствия количественной характеристики в испытаниях бывает тяжело сказать какой материал является более тромбогенным, а также испытания такого типа трудоемки. Тромбоцитарный тест – количественный метод оценки тромбогенности материалов в условиях “*ex vivo*”. Тесты такого типа были разработаны в 70-х годах прошлого столетия. Сущность метода заключалась в том, чтобы оценить тромбогенность материалов по количеству адгезированных тромбоцитов на поверхности материала. К кровотоку животного через катетеры подключают специальное устройство, в котором закреплены исследуемые образцы, магистрали заполняют изотоническим фосфатным буфером до удаления пузырьков воздуха, после чего по магистралям. Таким образом, устройство перфузируется в течение некоторого времени, после чего перфузию останавливают и промывают устройство от крови фосфатным буфером с добавлением альбумина. Затем устройство разбирают, образцы промывают, обрабатывают, на световом микроскопе подсчитывают количество тромбоцитов на единицу площади и сравнивают с количеством тромбоцитов на

контрольном образце. Если тромбоцитов на исследуемом образце больше, чем на стандартном, то считают, что исследуемый образец более тромбогенный [3,4,6,10,11]. Эта методика является простой и позволяет оценить взаимодействие материала с потоком нативной крови, поэтому для решения задачи по оценке тромбогенности ряда полимерных материалов мы выбрали эту методику.

В изначальной методике использовалось достаточно массивное устройство, способное вмещать в себя 2 исследуемых образца в виде дисков в пяти одновременно перфузируемых камерах. Главным недостатком этого устройства являлось то, что поток крови в разных камерах различается, а это сильно влияет на результаты измерений. Кровь в устройство поступала самотеком, довольно медленно, что не позволяло исследовать тромбогенность при разных скоростях сдвига. Также, в предыдущей версии метода число тромбоцитов в поле зрения люминесцентного микроскопа подсчитывали вручную.

Материал и методы. В модифицированном методе разработана новая конструкция камеры, которая позволяет разместить одновременно 16 испытуемых образцов, находящихся в идентичных условиях контакта с протекающей кровью [9].

Данная камера состоит из корпуса с патрубками для подключения магистралей, кассеты, в которой исследуемые образцы расположены циркулярно в вертикальном положении в осесимметричном канале и входящего и выходящего отсекавателей на шпильке (Рис. 1).

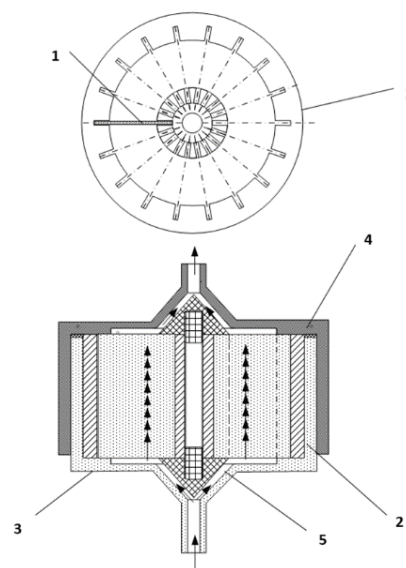


Рис. 1. Схема испытательной камеры (стрелками показано движение крови): 1 - испытуемый образец; 2 - кассета для крепления образцов; 3 - корпус; 4 - крышка; 5 - отсекающий элемент

В исследование включены следующие полимерные образцы, предназначенные для изготовления протезов кровеносных сосудов: СКФ-26, Ф-26, Ф-42, ПЛА, ПКЛ, ПУ, СКФ-26+Ф-26. В качестве контрольных материалов использовались: Ф-4 (фторопласт-4), ВТ1-0 (сплав титана) и УСБ-15 (углеситалл).

Накануне эксперимента исследуемые образцы предварительно очищали нашатырным спиртом, затем образцы вместе с проточными камерами помещали в ультразвуковую мойку на 1 час. Потом образцы обрабатывали бензином и этиловым спиртом, промывали дистиллированной водой и помещали в специальную подставку на просушивание в беспылевых условиях на ламинарном столе.

Для проведения эксперимента приготавливались следующие растворы: изотонический фосфатный буфер 0,5 л; раствор для промывки (альбумин) 1 л.; раствор для фиксации (глутаровый альдегид) 200 мл; раствор для окрашивания 200 мл.

При приготовлении изотонического фосфатного буфера контролировали pH раствора на уровне 7,38. Для приготовления раствора для промывки в изотонический фосфатный буфер добавляли альбумин так, чтобы его концентрация в растворе была равна 0,38%, что обеспечивало сохранность адгезированных тромбоцитов на поверхности образцов после перфузии. Для приготовления раствора для фиксации в изотонический фосфатный буфер добавляли глутаровый альдегид так, чтобы его концентрация в растворе составила 1,2%. Для приготовления раствора для окрашивания брали 1 мл маточного раствора акридинового оранжевого в концентрации 0,01 мг/мл и разбавляли в 100 мл воды. В день проведения эксперимента исследуемые образцы под ламинарным столом загружали в специальную кассету, после на собранную кассету устанавливали корпус камеры. После сборки камеры, магистрали, готовые растворы и сами камеры переносили в операционную для сборки стенда и проведения эксперимента.

Всего было проведено 9 острых экспериментов на свиньях породы Ландрас (половозрелые самки весом 45 ± 5 кг). Предварительно «гепаринизированные» экспериментальные животные через внутрисосудистые катетеры были подключены к системе перфузии крови с испытательной камерой. Для контроля скорости течения крови в контуре перфузии использован перистальтический насос. На рис. 2 представлена схема стенда для проведения тромбоцитарного теста.

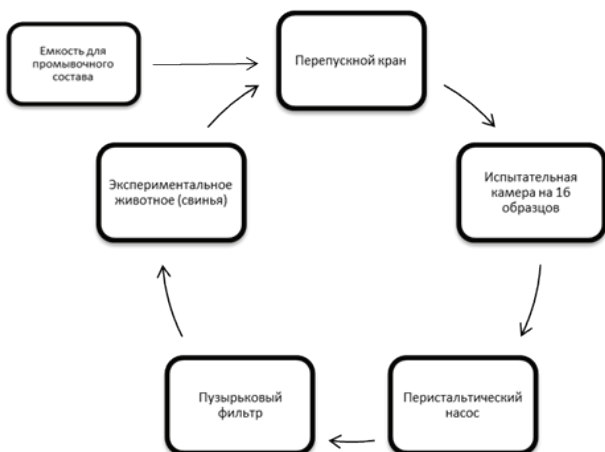


Рис. 2. Схема стенда для проведения тромбоцитарного теста

После сборки стенда, магистрали и камеры заполняли изотоническим фосфатным буфером до полного удаления пузырьков воздуха, открывали краны для течения крови в камеру и запускали искусственный кровоток с помощью перистальтического насоса на скорости 170 мл/мин в течение 90 секунд. Количество гепарина, скорость насоса и время перфузии камер устанавливали эмпирическим путем, таким образом, чтобы на поверхности образцов создавался монослой тромбоцитов. Количество гепарина должно быть таким, чтобы тромбоциты не теряли мембранной активности и способности к адгезии. После окончания перфузии, по тем же магистралям с помощью насоса проводили промывку камеры изотоническим раствором альбумина со скоростью, меньшей скорости перфузии крови для сохранения клетки на поверхности образцов. После промывки, камеры отключали от магистралей и разбирали на ламинарном столе. При разборке корпус камеры и кассеты слегка ополаскивали фосфатным буфером для удаления остатков крови. Затем кассеты с образцами помещали в раствор для фиксации на 18 ч. при температуре 4°C. Через 18 часов кассеты промывали дистиллированной водой и просушивали при комнатной температуре под ламинарным потоком воздуха. Сухие кассеты помещали в раствор для окрашивания на 10-20 мин., промывали дистиллированной водой и просушивали. На заключительном этапе кассеты разбирали, а готовые для исследования на люминесцентном микроскопе сухие образцы помещали на подставку, чтобы исключить повреждение поверхности с клетками.

Исследование образцов под люминесцентным микроскопом производили в ультрафиолетовой зоне спектра (длина волны 330-400 нм). В этом диапазоне окрашенные тромбоциты излучают красный свет (реже зеленый).

Подсчет тромбоцитов проводили при помощи программы TourView. Для этого сначала просматривали образец на малом увеличении на предмет годности к подсчету образцов, если тромбоциты распределены равномерно по всей поверхности, то получали по 30 фотографий из центральной части каждого образца, расположенных в 6 горизонтальных и 5 вертикальных линиях. Готовые снимки обрабатывали автоматически, при этом изображение сегментировали и рассчитывали площадь, покрытую тромбоцитами. Пример фотографии с адгезированными тромбоцитами представлен на рис. 3.

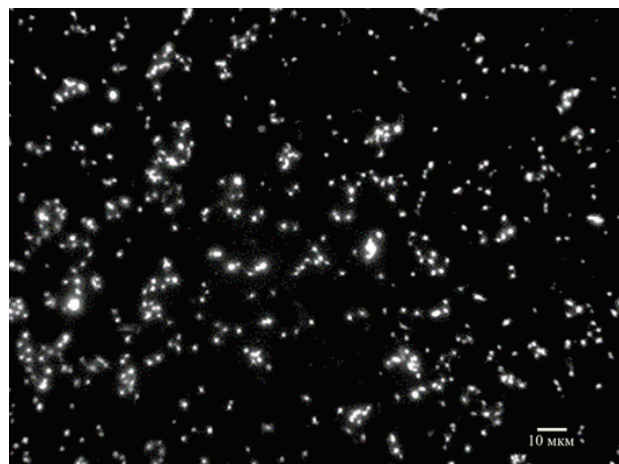


Рис. 3. Микрофотография материала с адгезированными тромбоцитами. Ув. 10х, окр. Акридиновый оранжевый

Величина, равная отношению величины площади, покрытой тромбоцитами, к площади в поле зрения микроскопа, является количественным критерием метода. Так как разброс измеренных значений для каждого материала значителен и зависит от множества факторов, связанных с индивидуальными особенностями животных, в качестве характеристики тромбогенности конкретного материала выбрана относительная величина, равная отношению площадей покрытия тромбоцитами испытуемого и контрольного материалов, которая была названа коэффициентом тромбогенности (k).

$$k = \frac{S_{\text{исслед.}}}{S_{\text{контр.}}}$$

где $S_{\text{исслед.}}$ – относительная площадь, занимаемая тромбоцитами, для исследуемого образца, $S_{\text{контр.}}$ – относительная площадь, занимаемая тромбоцитами, для контрольного образца.

В качестве контрольного материала использовали фторопласт Ф-4, – хорошо изученный, химически чистый материал, широко используемый в конструкции протезов для сердечно-сосудистой хирургии.

Результаты и обсуждение. Для предварительной оценки релевантности разработанной методики проведены 3 острых эксперимента, в которых оценивали тромбогенность материалов из ВТ1-0, УСБ-15 и Ф-4. Выбор материалов обоснован тем, что они широко используются в сердечно-сосудистой хирургии и были достаточно детально исследованы с использованием предыдущей версии методики (Рис. 4).

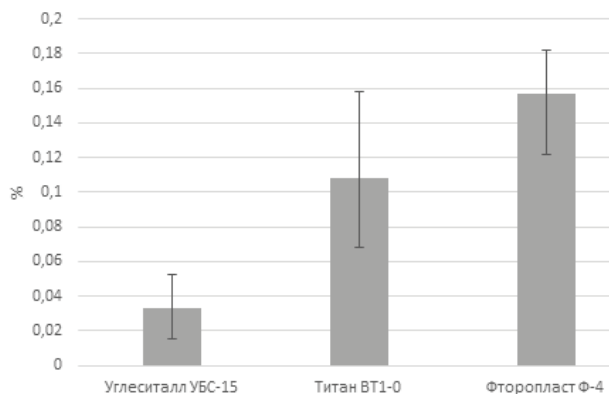


Рис. 4. Гистограмма распределения относительной площади, занимаемой тромбоцитами

Согласно результатам экспериментов, по значению относительной площади, занимаемой тромбоцитами, материалы выстраиваются в следующей последовательности: УСБ-15 < ВТ1-0 < Ф-4. Это означает, что фторопласт Ф-4 проявил себя как самый тромбогенный материал, а углеситалл УСБ-15 как самый тромборезистентный. Подобная иерархия материалов доказана в ранее проведенных исследованиях [10], что позволяет сделать вывод, что результаты, полученные с использованием разработанной методики, корректно отражают характер взаимодействия материала и протекающей крови, и поэтому может быть применен для исследования тромбогенности других, менее изученных материалов.

Для оценки тромбогенности полимерных материалов проведено 6 острых экспериментов. Оценивались следующие полимеры: СКФ-26, ПЛА, ПКЛ, Ф-26, Ф-42, ПУ и СКФ-26+Ф-26. Эти материалы перспективны для изготовления матриц протезов кровеносных сосудов методом электроспиннинга.

На рис. 5 представлено распределение коэффициента тромбогенности по всем исследованным материалам.

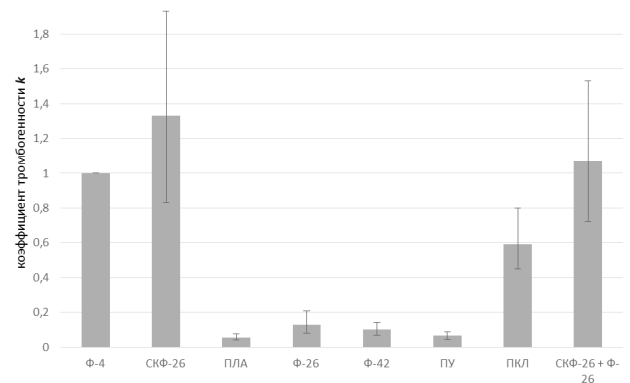


Рис. 5. Гистограмма распределения коэффициента тромбогенности

Степени адгезии тромбоцитов на поверхности материалов при перфузии нативной кровью является важной характеристикой тромбогенности и позволяет оценить свойства материала в конструкции имплантируемых устройств, контактирующих с потоком крови. Однако ранее применяемые методики имели существенные ограничения, снижающие достоверность получаемых результатов вследствие невозможности обеспечить одинаковые условия обтекания образцов кровью и невозможности сравнивать большое количество образцов одновременно. Предложенный способ модификации методики тромбоцитарного теста и разработка новой конструкции камеры для монтирования образцов позволяет преодолеть эти ограничения. В предлагаемой камере образцы расположены циркулярно в вертикальном положении в осесимметричном канале при осевой подаче перфузирующей жидкости. Это обеспечивает одинаковые условия перфузии для всех образцов.

Подключение насоса в перфузионный контур позволяет контролировать скорость протекания крови вдоль поверхности образца, что в дальнейшем позволит исследовать зависимость адгезии тромбоцитов от сдвиговых напряжений на поверхности материала.

Разработан автоматизированный метод подсчета тромбоцитов на поверхности и введены новые количественные критерии степени адгезии по площади образца, покрытой адгезированными тромбоцитами. Этот показатель более информативен, чем применяемое ранее число тромбоцитов на единице площади, т.к. он отражает не только количество, но и степень активации тромбоцитов – распластанные активированные тромбоциты покрывают в абсолютном исчислении большую поверхность образца.

Степень тромбогенности материала в модифицированной методике, в отличие от ранее применяемого метода, оценивается с помощью относительного показателя – коэффициента тромбогенности, отражающего свойства материала в сравнении с одним и тем же референтным образцом – фторопластом Ф-4. Этот материал широко используется для изготовления изделий медицинского назначения и его тромбогенные свойства хорошо изучены как в условиях *in vitro*, так и в условиях *ex vivo*.

Исследование новых полимерных материалов, которые предполагаются использовать в сердечно-сосудистой хирургии в качестве материалов для изготовления синтетических протезов кровеносных сосудов, показало, что материалы

выстраиваются в следующей последовательности по мере увеличения тромбогенности: ПЛА, ПУ, Ф-42, Ф-26, ПКЛ, СКФ-26+Ф26, СКФ-26. Полученные результаты противоречат известным опубликованным данным о тромбогенности материалов ПКЛ [8] и СКФ-26 [2]. По данным этих исследований протезы из СКФ-26 и ПКЛ проявляют слабые тромбогенные свойства в экспериментах в условиях *in vivo*. Однако эти данные получены без сравнения с контрольным материалом и могут быть ошибочными из-за большого разброса условий испытания, обусловленных вариативностью состояний экспериментальных животных.

Так как тромбогенность материала по степени адгезии тромбоцитов характеризует лишь один аспект взаимодействия материала и потока крови, роль этого показателя недостаточна для прогнозирования поведения материала в условиях *in vivo*. Данное противоречие можно объяснить тем, что на тромбогенность протеза, кроме адгезии тромбоцитов, влияет его механическое соответствие с тканями сосуда, анатомическое соответствие месту имплантации и степень активации других механизмов свертывания. Поэтому можно сделать вывод о том, что для корректной оценки тромбогенности новых материалов и протезов, которые изготавливаются из них, требуется комплексная оценка, включающая в себя несколько методов испытаний в условия *ex vivo* и *in vivo*. Усовершенствованная методика тромбоцитарного теста существенно повышает точность и применимость данного метода для исследования большого разнообразия образцов. Таким образом, окончательное мнение о тромбогенности материала, предназначенного для использования в конструкции имплантатов, контактирующих с потоком крови, может быть сформировано только на основании применения нескольких взаимодополняющих методов.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ №16-15-00109.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова А.Г. Тромбогенность углеродных наночастиц шунгита *in vitro* / Труды КарНЦ РАН / 2018, №6, С. 109-114
2. Городков А.Ю., Агафонов А.В., Жоржوليани Ш.Т. и др. Изготовление матриц сонных артерий свиньи из нетканого материала и исследование их функциональных свойств / Химические волокна / 2018, № 6, С. 77-81
3. Доброва Н.Б., Дрогайцев А.Д., Зубков Е.В. и др. Об исследовании тромбогенных свойств полимерных материалов / Экспериментальная хирургия и анестезиология / 1974, № 2 54-58
4. Доброва Н.Б., Дрогайцев А.Д., Зубков Е.В. и др. / Методика определения тромбогенных свойств поверхности полимерных материалов / Медицинская техника / 1974, № 4, 35-36
5. Лось, Д.М., Шаповалов В.М., Зотов С.В. Применение полимерных материалов для изделий медицинского назначения / Проблемы здоровья и экологии / 2020, № 2 (64), С. 5-13
6. Навроцкая В.В., Сидоренко Е.С. Количественное определение адгезии тромбоцитов как показателя тромборезистентных свойств полимерных материалов / Проблемы измерений в медицине / Медицина / 1981, С. 93-94
7. Патент RU190630 U1. Агафонов А.В., Жоржوليани Ш.Т., Городков А.Ю., Сергеев А.А. Устройство для исследования тромборезистентных свойств материалов
8. Попова И.В. Экспериментальное изучение сосудистого протеза, изготовленного методом электроспиннинга / диссертация кандидата Медицинских наук: 14.01.26, Новосибирск, 2016
9. Севастьянов В.И. Биосовместимость / Москва, 1999, С. 368
10. Сидоренко Е.С., Эколого-физиологические механизмы адаптации организма при имплантации гемо- и биосовместимых материалов: дис. доктор мед. наук.: 03.00.16. Москва, 2007
11. Сборник методических рекомендаций по оценке биосовместимых свойств искусственных материалов, контактирующих с кровью // Москва. Комитет по новой медицинской технике Минздрава СССР 1991 С.70. (соавт. Доброва Н.Б., Новикова С.П., Городков А.Ю. и др.)
12. Торопова Я.Г., Печникова Н.А., Шелинская И.А. Изучение гемосовместимости магнитных наночастиц магнетита и композитных частиц магнетита-кремнезема *in vitro* / Бюллетень сибирской медицины / 2018, №17(3), 157-167
13. Yahye M., Martin K., Robert G. Acute thrombogenicity of intact and injured natural blood conduits versus synthetic conduits: Neutrophil, platelet, and fibrinogen adsorption under various shear-rate conditions / J. Biomed. Mater. Res. / 1997, V.34., № 4., P. 477-485.

SUMMARY

SCREENING ASSESSMENT OF MATERIALS THROMBOGENICITY BY THE NUMBER OF PLATELETS ADHERED FROM THE FLOWING NATIVE BLOOD

Sergeev A., Zhorzholiani S., Tsygankov Y., Agafonov A., Gorodkov A., Bockeria L.

Federal State Budget Institution «A.N Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation

The materials used in the construction of implants contacting with blood should be resistant to thrombus formation. One of the stages of a thrombogenicity assessment of materials is to determine the number of platelets adhered to its surface during the exposure to flowing blood under *ex vivo* conditions.

The aim of this study was to develop a modified test for screening assessment of materials for their thrombogenicity in contact with native blood.

For the purpose of the study, flow chambers were developed, allowing to mount simultaneously 16 material samples. The chamber was connected to the circulatory system of the experimental animal through arterial and venous ports in such a way that blood, passing through the chamber, returned to the animal. The exposure time was 1 min. After perfusion the samples were rinsed and stained. The number of platelets adhered per unit area was calculated automatically that allowed significant error diminution.

A total of 9 experiments were carried out on pigs under *ex vivo* conditions. The method was validated using standard samples of pyrolytic carbon, VT-6 titanium, glass, and polytetrafluoroethylene as reference materials. New materials for synthetic vascular prostheses have been investigated.

The developed technique makes it possible to study the thrombogenicity of polymeric materials with sufficient reliability.

Keywords: thrombogenicity, *ex vivo*, platelet test, polymer materials.

РЕЗЮМЕ

СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА МАТЕРИАЛОВ НА ТРОМБОГЕННОСТЬ ПО КОЛИЧЕСТВУ АДГЕЗИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ КОНТАКТЕ С НАТИВНОЙ КРОВЬЮ

Сергеев А.А., Жоржوليანი Ш.Т., Цыганков Ю.М.,
Агафонов А.В., Городков А.Ю., Бокерия Л.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Материалы, используемые в конструкции имплантатов, контактирующих с кровью, должны обладать свойствами гемосовместимости, значимой характеристикой которой является устойчивость к тромбообразованию. Одним из этапов комплексной оценки тромбогенности материалов является определение количества тромбоцитов, адгезированных на поверхности материала, на единицу площади при его экспозиции протекающей крови в условиях *ex vivo*.

Целью исследования является разработка модифицированного теста для скрининговой оценки материалов на тромбогенность при контакте с нативной кровью.

В результате исследования разработаны проточные камеры нового образца, позволяющие вместить в себя 16 образцов материала. Камеру подключали к системе кровообращения экспериментального животного через артериальные и венозные порты таким образом, что кровь, проходя через камеру, возвращалась к животному. Время экспозиции составило 1 мин. После перфузии образцы промывали и окрашивали. Количество прикреплённых тромбоцитов на единицу площади рассчитывалось автоматически, что позволило значительно уменьшить погрешность. Проведено 9 экспериментов на свиньях в условиях *ex vivo*. Валидация методики с использованием стандартных образцов из пиролитического углерода, титана VT-6, стекла и фторопласта подтвердила известные закономерности. Исследованы новые материалы для изготовления синтетических протезов кровеносных сосудов.

Разработанная методика позволяет с достаточной достоверностью исследовать тромбогенность полимерных материалов.

რეზიუმე

მასალების თრომბოგენურობის სკრინინგული შეფასება ადჰეზირებული თრომბოციტების რაოდენობის მიხედვით ნატიურ სისხლთან კონტაქტის დროს

ა.სერგეევი, შ.ჯორჯოლიანი, ი.ციგანკოვი, ა.აგაფონოვი,
ა.აგოროდკოვი, ლ.ბოკერია

ა.ბაკულევის სახ. გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული სამედიცინო კვლევითი ცენტრი, მოსკოვი, რუსეთი

იმპლანტანტების კონსტრუქციაში გამოყენებულ მასალებს, რომლებიც კონტაქტირებენ სისხლთან, უნდა ახასიათებდეს ჰემოთაესებადობა, რის მნიშვნელოვან მახასიათებელსაც წარმოადგენს მედეგობა თრომბოგენურობის მიმართ. მასალების თრომბოგენურობის კომპლექსური შეფასების ერთ-ერთ ეტაპს წარმოადგენს ადჰეზირებული თრომბოციტების რაოდენობის განსაზღვრა მასალის ზედაპირზე, მისი ფართობის ერთეულზე გამდინარე სისხლის ექსპოზიციის დროს *ex vivo* პირობებში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მოდიფიცირებული ტესტის შემუშავება მასალების თრომბოგენურობის სკრინინგული შეფასებისათვის ნატიურ სისხლთან კონტაქტის დროს.

კვლევის შედეგად შემუშავებულია ახალი ტიპის გამდინარე კამერები, რომელიც იტევს მასალის 16 ნიმუშს. კამერები ექსპერიმენტული ცხოველის სისხლის მიმოქცევის სისტემას არტერიული და ვენური ხიდებით უერთდებოდა იმგვარად, რომ სისხლი, კამერაში გაგლის შემდეგ, ბრუნდებოდა ცხოველის ორგანიზმში. ექსპოზიციის დრო შეადგენდა 1 წუთს. პერფუზიის შემდეგ ნიმუშები ირეცხებოდა და იღებებოდა. მიმაგრებული თრომბოციტების რაოდენობა ფართობის ერთეულზე გამოითვლებოდა ავტომატურად, რაც იძლევა ცდომილებების მნიშვნელოვნად შემცირების საშუალებას.

ჩატარებულია 9 ექსპერიმენტი ღორებზე *ex vivo* პირობებში. მეთოდის ვალიდაციამ პიროლიზური ნახშირბადის, ტიტანის, მინის, VT-6-ისა და ფთოროპლასტიდან დამზადებული სტანდარტული ნიმუშების გამოყენებით დაადასტურა ცნობილი კანონზომიერებები. გამოკვლეულია ახალი მასალები სისხლძარღვთა სინთეზური პროთეზების დამზადებისათვის.

შემუშავებული მეთოდის იძლევა პოლიმერული მასალების თრომბოგენურობის საკმარისი სარწმუნოებით შესწავლის საშუალებას.

ANTINOCICEPTIVE TOLERANCE TO CANNABINOIDS IN ADULT MALE MICE: A PILOT STUDY

^{1,2}Tsagareli M., ²Kvachadze I., ³Simone D.A.

¹Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia, Tbilisi;

²Tbilisi State Medical University, Department of Physiology, Georgia;

³University of Minnesota, Department of Diagnostic and Biological Sciences, Minneapolis, MN, USA

The *Cannabis sativa* plant has been used for medicinal purposes for thousands of years by different cultures. The first documentation of cannabis as a medicine appeared in China 5000 years ago when it was recommended for malaria, constipation, rheumatic pains and, mixed with wine, as a surgical analgesic. In India, more than 1000 years BC, the plant was used for various functions, such as a hypnotic and a tranquilizer in the treatment of anxiety, mania and hysteria [19]. The Assyrians inhaled cannabis to relieve symptoms of depression. A Greek physician, Pedacius Dioscorides, between 50 and 70 AD classified different plants, including *C. sativa*, and described the benefits derived from its use in his book *De Materia Medica* [30]. Cannabis was introduced into Western medicine in the 19th century for its analgesic, anti-inflammatory, anti-emetic and anticonvulsant properties.

In the early 20th century, cannabis extracts were used for the treatment of psychiatric disorders, and were especially utilized as sedatives and hypnotics. After the 1930s, medical use of cannabis significantly decreased as it was considered to be an illegal substance, and its use in psychiatry was limited. However, after the identification of the main components of cannabis and the discovery that the endocannabinoid system (ECS) is able to modulate different processes in pain medicine and psychiatric disorders, interest in the use of cannabinoids has been renewed [10,12,13,18,26]. The medical use of cannabis extracts was approved in June 2010 by ten European countries [7].

In the past two decades, numerous tools to perturb the ECS have been developed and demonstrated its potential efficacy for pain relief and in treatment of neurological disorders. However, global targeting of the ECS is also associated with undesirable results, including deleterious effects on memory, cognition, mood, and the development of tolerance and dependence in humans [5,15,27,25,37]. Similarly, laboratory animals also exhibit both tolerance and dependence subsequent to the chronic administration of cannabinoids [2,15,20,29].

Cannabinoids are classified based on their origin into three categories: endocannabinoids (present endogenously in human tissues), phytocannabinoids (plant-derived), and synthetic cannabinoids (pharmaceuticals). Cannabinoids exert an analgesic effect, peculiarly in hyperalgesic conditions associated with neuropathic and inflammatory pain [22]. Components of the cannabinoid system are expressed almost ubiquitously throughout nociceptive pathways, and thus targeting the system via exogenous cannabinoid ligands, or enhancement of endogenous communication can modulate nociceptive signaling at multiple sites including the periphery, dorsal horn of the spinal cord, and supraspinal structures associated with pain processing [31,32,37].

The first cannabinoids to be chemically characterized, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), and cannabidiol (CBD) were the most abundant members of this class of natural products in the dried and heated flowers of *C. sativa* varieties that are used for the production of marijuana and hemp, respectively [24]. Accordingly, THC is responsible for the psychoactive effects of marijuana whereas CBD was found to be non-psychoactive [6,20]. Initially, research on cannabinoid acids received little at-

attention, but cannabinolic acid (CBNA), like CBD, has recently been reported to have anti-nausea and anti-anxiety activity and to reduce depressive-like behavior in two genetic animal models of depression [24]. CBNA, a non-psychoactive cannabinoid is formed during storage and aging of plant samples by degradation of tetrahydrocannabinolic acid (THCA), a major component of cannabis resin [3]. Nevertheless, the potential clinical uses of cannabinoids remain strongly limited by the unacceptable adverse effects of cannabis including its psychotropic action [1,13] or tolerance, dependence, and withdrawal symptoms upon drug cessation [15,28,33].

Cannabinoid-based medications possess unique multimodal analgesic mechanisms of action, modulating diverse pain targets in the nervous system. However, more clinical and preclinical studies are needed to address the issues of the tolerance and dependence associated with cannabinoids. Characterizing and modifying drug tolerance is important in the development of and optimization of analgesics in order to relieve pain with repeated use. Some behavioral tolerance effects of cannabinoids have been reported in rodents. For example, tolerance to various effects of THC and synthetic cannabinoid agonists (WIN 55,212-2, CP 55,940) develops readily upon repeated drug administration, and the development of tolerance may depend on sex differences. For example, female rats developed more antinociceptive tolerance to THC than males [34,35].

Because most previous studies examined antinociceptive tolerance to cannabinoids in rats, the present study examined the development of antinociceptive tolerance to repeated administration of THC and CBNA in mice.

Material and methods. Studies were conducted in male mice weighing 30-50 g that were bred at the vivarium of the BMC. The mice were housed under standard conditions (22±2°C, 65% humidity, light from 7:00 a.m. to 8:00 p.m.), and maintained with food and water freely available. Training sessions were carried out five days per week during the daylight hours. Throughout the experiments, animals were treated in accordance with the Guidelines for the Care and Use of Mammals in Neuroscience and Behavioral Research (National Academy of Sciences, 2003) and all experimental protocols were approved by the local Bioethics Committee of the BMC. We adhered to the Guidelines of the International Association for the Study of Pain regarding investigations of experimental pain in conscious animals [38].

Drugs. Delta-9-THC (250 µg/kg, Cerilliant, Sigma-Aldrich) and CBNA (2.5 mg/kg, Cerilliant, Sigma-Aldrich) (in a volume 0.03-0.05 ml) or the same volume of vehicle (10% DMSO (Sigma) in saline) were injected intraperitoneally (i.p.). For studies of tolerance, these drugs were administered repeatedly over five consecutive days (Monday–Friday). Concentrations and volumes of drugs were calculated according to corresponding data in rats [8,35].

Behavioral measures of nociception. Experiments were conducted using three behavioral plantar nociceptive tests: thermal paw withdrawal test (Hargreaves method) (#390, IITC Life Science, Inc., Woodland Hills, CA, USA), mechanical paw withdrawal test using with IITC Electronic von Frey (#3900 rigid tip 90 g range), and Hot Plate Analgesia Meter (#39, IITC).

Thermal paw withdrawal (Hargreaves) test: Mice were first habituated over three successive daily sessions to stand on a glass surface heated to 30 ± 1 °C within a ventilated Plexiglass enclosure. Before formal testing, baseline latencies for paw withdrawals evoked by radiant thermal stimulation were measured three times/paw, with at least 5 min elapsing between tests per each paw. A light beam was focused onto the plantar surface of the hindpaw through the glass plate from below, and the latency from the onset of light application to brisk withdrawal of the stimulated paw was measured. To prevent potential tissue damage, a cutoff time of 20 s was imposed if no paw movement occurred.

Mechanical paw withdrawal threshold (von Frey) test: Mice were placed on a mesh stand (#410, IITC) inside plexiglass enclosures and trained for three consecutive daily sessions to acclimate them to the testing environment. The electronic von Frey device registered the force (g) at the moment that the

hindpaw was withdrawn from the semi flexible polypropylene filament. Prior to testing, each paw was tested for baseline mechanical withdrawals at least three times, with a minimum of 5 min between successive measurements per each paw.

Hot plate test: For the hot plate (HP) test, mice were habituated to the testing environment for three successive daily sessions. Mice were placed on an anodized aluminum plate (275mm × 263mm × 15mm) supplied with a Plexiglass enclosure. The plate was heated to 55°C and the latency to the first hindpaw lick or time to first jump was determined. The cut-off time was 20 s for HP latencies.

Behavioral testing. Mice were randomly divided into experimental and control groups. Prior to testing, baseline values for thermal and mechanical tests were assessed. Baseline values were defined as the mean of three measurements for the left and right hindpaws, with 5 min intervals between tests. Each animal was tested with these three tests in the same session. Similar procedures were followed for the repeated microinjection of THC (250 µg/kg) and CBNA (2.5 mg/kg) for four consecutive days. Mice were tested 15 min after drug administration.

All data are presented as mean ± SEM. Paw withdrawal latencies to heat and mechanical paw withdrawal thresholds were compared using One-way analysis of variance with repeated measures (rMANOVA). Post-hoc comparisons between vehicle-treated and THC- or CBNA-treated mice were made using the Tukey-Kramer or Dunnett's multiple comparison tests. The statistical software utilized was InStat 3.05 (GraphPad Software, USA). Differences between groups of mice were considered statistically significant if $P < 0.05$.

Results and discussion. In this first series of experiments, we studied whether tolerance would develop in mice following systemic (i.p.) administration of 250 µg/kg THC. Our results showed that THC induced strong antinociception in all three behavioral tests on the first day of the experiment (Fig. 1). The latency of thermal paw withdrawal (Hargreaves test) was significantly increased during five days of testing, [rMANOVA: $F(16,55)=150.85$, $P < 0.0001$, $n=12$]. Dunnett's comparison post hoc test between baseline control and experimental data clearly showed significant increases in thermal withdrawal latency for the first ($t=23.699$, $p < 0.01$), the second ($t=15.985$, $p < 0.01$), the third ($t=12.329$, $p < 0.01$), the fourth ($t=7.179$, $p < 0.01$), and the fifth days ($t=3.156$, $p < 0.05$) (Fig. 1A). As can be seen from this Fig., from the second day of testing the latency of the reflex is progressively reduced, indicating the development of tolerance to repeated systemic administration of THC.

We obtained similar results for the hot plate test [rMANOVA:

$F(10,25)=23.596$, $P < 0.0001$, $n=6$]. In this test, withdrawal latency was significantly increased in the first three days of the experiment, on

the first ($t=7.475$, $p < 0.01$), second ($t=4.377$, $p < 0.01$) and third days ($t=2.710$, $p < 0.05$). However, antinociception was gradually reduced over the five experimental days (Fig. 1B). Mechanical paw withdrawal thresholds (von Frey test) also increased after THC [rMANOVA: $F(16,55)=63.725$, $P < 0.0001$, $n=12$]. The Dunnett post hoc test confirmed this effect on the first ($t=14.505$, $p < 0.01$), second ($t=10.177$, $p < 0.01$), third ($t=6.464$, $p < 0.01$) and fourth days ($t=2.938$, $p < 0.05$). As for the antinociceptive effects on withdrawal responses to heat, tolerance to THC was evident (Fig. 1C).

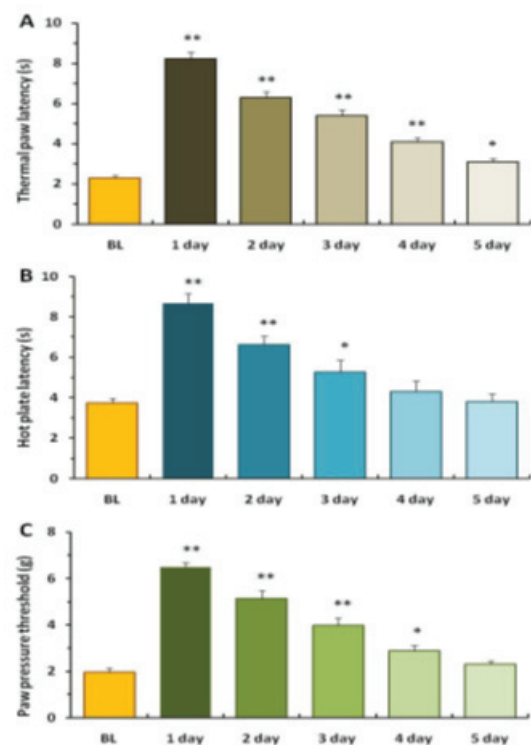


Fig. 1. Antinociceptive tolerance to systemic injections of THC. Latency of thermal paw withdrawal on the Hargreaves test (A), latency of paw withdrawal on the hot plate (B), and mechanical withdrawal threshold (von Frey test) (C) increased after THC. It is noteworthy that as a result of repeated injections of THC over a period of five days, there is a progressive reduction in withdrawal latencies and thresholds indicating development of tolerance

In the second series of experiments, we explored the second cannabinoid – cannabinolic acid (CBNA), which, unlike THC, has no psychotropic action. Systemic (i.p.) administration of CBNA (2.5 mg/kg) produced stronger antinociception and, to some extent, more rapidly developed tolerance than THC. In all these three behavioral tests, rMANOVA showed a significant increase in withdrawal responses to thermal (Hargreaves), [$F(16,55)=49.245$, $P < 0.0001$, $n=12$], and hot plate [$F(10,25)=56.47$, $P < 0.0001$, $n=6$], and mechanical stimuli (von Frey) [$F(16,55)=142.07$, $P < 0.0001$, $n=12$].

Dunnett's post hoc test on paw thermal stimulus revealed a significant increase in withdrawal latency on the first ($t=12.452$, $p < 0.01$), second ($t=8.505$, $p < 0.01$) and third ($t=3.949$, $p < 0.01$) days (Fig. 2A). A similar increase in latency was observed with

the hot plate test during the first three days ($t=13.324$, $p<0.01$, 1st day), ($t=6.917$, $p<0.01$, 2nd day), and ($t=3.910$, $p<0.01$, 3rd day) (Fig. 2B). Mechanical withdrawal thresholds test also showed a significant increase on the first ($t=23.208$, $p<0.01$), second ($t=11.542$, $p<0.01$), third ($t=7.118$, $p<0.01$) and fourth days ($t=3.029$, $p<0.05$) (Fig. 2C).

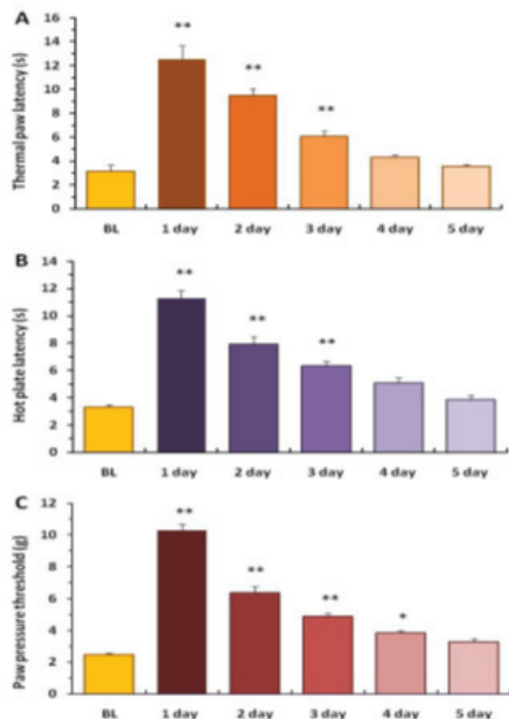


Fig. 2. Antinociceptive tolerance to systemic injections of CBNA. Latencies of thermal paw withdrawal using the Hargreaves test (A), and the hot plate test (B), and mechanical withdrawal thresholds (von Frey test) (C) increased after CBNA. Repeated administration of CBNA over a period of five days resulted in a progressive reduction in the antinociceptive effects of CBNA, indicating the development of analgesic tolerance

Fig. 2 clearly shows that repeated i.p. administration of CBNA resulted in a gradual decrease in the antinociception in of the behavioral measures. Withdrawal responses to heat and to mechanical stimuli returned to baseline by the 4th and 5th day of testing, respectively. Thus, as for THC, tolerance developed following repeated administration of CBNA.

Our results showed that while the two major components of cannabis, THC and CBNA, produced potent antinociception to heat and mechanical stimuli in mice, repeated systemic administration of them resulted in rapid tolerance. Indeed, within 4-5 days of administration, withdrawal responses returned to baseline values. It has been found that chronic treatment of rodents with THC results in tolerance to its acute behavioral effects, such as analgesia, motor inhibition, and the memory-disruptive effects of cannabis. Such tolerance depends on dose, duration of treatment, species, and the dependent variable measured, and there is significant consensus that the mechanism of such tolerance is pharmacodynamic and not pharmacokinetic [14]. Recent functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies in humans showed that an understanding of the pharmacodynamic mechanism for the development of tolerance to cannabis is needed in the context of the long-term therapeutic use of cannabis-based medications [17].

Evidence suggests that the effects of acute administration of THC are less prominent in individuals with a regular pattern of cannabis use compared to non-regular users. These studies indicate that frequent cannabis users report impairments in a broad range of cognitive functions upon acute THC administration. In this regard, cognitive functions in humans (sustained attention, psychomotor ability, distractibility, verbal learning, etc.) appear to be the domain most likely to demonstrate tolerance upon repeated exposure, with some evidence of full tolerance indicating a complete absence of an acute effect [4].

The adverse effects of repeated THC administration may occur through a combination of pathways involving cannabinoid receptor activation, accumulation of cannabinoids and their metabolites, and upregulation of neuroinflammatory cytokines. Thus, tolerance may play a relevant role in the cascade of neurobiological events leading to disorders affecting brain chemistry and circuitry [4]. We suggest that this possibility should be taken into account when prescribing cannabis medications for pain therapy.

Numerous studies have demonstrated that: (i) cannabinoids suppress nociceptive processing, (ii) this suppression involves supraspinal, spinal and peripheral mechanisms, (iii) endogenous cannabinoids suppress pain, (iv) cannabinoids suppress neuronal hyperexcitability and central sensitization, (v) cannabinoids suppress hyperalgesia and allodynia through actions at CB1 and CB2 receptors, and finally (vi) cannabinoid receptors are anatomically localized to modulate nociceptive transmission through actions in the periphery and spinal cord [2,11,16,22,28]. Thus, cannabinoids may be used as an alternative to opioids or as an adjunct medication to reduce the doses of opioids required for analgesia.

There are multiple mechanisms by which cannabinoids produce antinociception. Morphological and physiological evidence suggest that cannabinoids produce antinociception by decreasing sensitization of primary afferent nociceptors and through a presynaptic CB1R-mediated modulation of nociceptive input to the spinal cord [2,21,29]. The attenuation of capsaicin-induced increase in excitability and depolarization of the substantia gelatinosa cells suggests that the strong inhibitory effect of the cannabinoids is capable of reducing the nociceptive input to the spinal dorsal horn [21,29]. This strong inhibitory effect is likely to be one of the mechanisms of the antihyperalgesic and analgesic effects of cannabinoids in various animal models of acute and chronic pain [21,29,33].

In the brain, low levels of cannabinoid receptors in brainstem regions that control vital heart rate and respiratory function provide an anatomical basis for the low toxicity of cannabinoids. However, the psycho-activity of direct acting CB1R agonists proved to be a major barrier to their use as therapeutic tools in the pharmacotherapy for chronic pain. More encouraging results have arisen from a number of studies showing positive effects of CB2R agonists, locally administered cannabinoids, inhibitors of the anandamide-degrading enzyme or the putative anandamide transporter, or the use of new atypical cannabinoids. Such novel targets for pain pharmacotherapy represent important future directions for research in this field [22,36].

Concerning the molecular mechanisms of antinociceptive tolerance, it has been recently discovered that c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathways delay tolerance to the antinociceptive and anti-allodynic effects of THC, but not to synthetic cannabinoid agonists (CP55,940 and WIN55,212-2) in wild-type mice using the formalin test and in mice with cisplatin-evoked neuropathic pain using the tail-flick assays. These results emphasize the agonist-specific mechanism of cannabinoid tolerance [9].

Further studies are needed to better understand the neuronal and molecular mechanisms underlying the development of tolerance upon repeated cannabinoid exposure regarding agonist-induced downregulation of cannabinoid receptors and their intracellular trafficking. Such information is required in order to optimally develop effective cannabinoid agonists that lack antinociceptive tolerance.

Acknowledgements. The authors would like to thank Dr Gulnaz Gurtskaia and Lia Nozadze for assistance with experimentation.

REFERENCES

1. Abrams DI, Guzman M (2015). Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Therap* 97(6):575-586 (doi: 10.1002/cpt. 108)
2. Anthony A, Rahmat S, Sangle P, Sandhu O, Khan S (2020). Cannabinoid receptors and their relationship with chronic pain: A narrative review. *Cureus* 12(9): e10436 (doi: 10.7759/cureus.10436)
3. Bastola KP, Hazekamp A, Verpoorte R (2007). Synthesis and spectroscopic characterization of cannabinolic acid. *Planta Medica* 73(3):273-275 (doi: 10.1055/s-2007-967129)
4. Colizzi M, Bhattacharyya S (2018). Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 93:1-25 (doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.07.014)
5. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Rev Neurol* 16(1):9-29 (doi: 10.1038/s41582-019-0284-z)
6. Di Marzo V (2018). New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nature Rev Drug Discov* 17(9):623-639 (doi: 10.1038/nrd.2018.115)
7. Di Marzo V, Stella N, Zimmer A (2015). Endocannabinoid signaling and the deteriorating brain. *Nature Rev Neurosci* 16(1):30-42 (doi: 10.1038/nrn3876)
8. Greene NZ, Wiley JL, Yu Z, Clowers BH, Craft RM (2018). Cannabidiol modulation of antinociceptive tolerance to Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacol (Berlin)* 235(11): 3289-3302 (doi: 10.1007/s00213-018-5036-z)
9. Henderson-Redmond AN, Nealon CM, Davis BJ, Yuill MB, Sepulveda DE, Blanton HL, Piscura MK, Zee ML et al. (2020). c-Jun N terminal kinase signaling pathways mediate cannabinoid tolerance in an agonist-specific manner. *Neuropharmacology* 164: 107847 (doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107847)
10. Hill KP, Palastro MD, Johnson B, Ditte JW (2017). Cannabis and pain: A clinical review. *Cannabis Cannabinoid Res* 2(1):96-104 (doi: 10.1089/can.2017.0017)
11. Hohmann AG (2002). Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. *Chem Phys Lipids* 21(1-2):173-90 (doi: 10.1016/s0009-3084(02)00154-8)
12. Jimenez XF (2018). Cannabis for chronic pain: Not a simple solution. *Cleveland Clin J Med* 85(12):950-952 (doi: 10.3949/ccjm.85a.18089)
13. Krebs MO, Kebir O, Jay TM (2019). Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric Disorders. *Eur J Pain* 23(7):1225-1233 (doi: 10.1002/ejp.1377)
14. Koob GF, Arends MA, Le Moal M (2014). *Drugs, Addiction, and the Brain*. New York: Academic Press.
15. Lichtman AH, Martin BR. (2005). Cannabinoid tolerance and dependence. *Handb Exp Pharmacol* 168:691-717 (doi: 10.1007/3-540-26573-2_24)
16. Manzanares J, Julian M, Carrascosa A (2006). Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol* 4(3):239-257 (doi: 10.2174/157015906778019527)
17. Mason NL, Theunissen EL, Hutten NRPW, Tse DHY, Toennes SW, Jansen JFA, Stiers P, Ramaekers JG (2021). Reduced responsiveness of the reward system is associated with tolerance to cannabis impairment in chronic users. *Addict Biol* 26(1): e12870 (doi: 10.1111/adb.12870)
18. Mastinu A, Premoli M, Ferrari-Toninelli G, Tambaro S, Maccarinelli G, Memo M, Bonini SA (2018). Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Horm Mol Biol Clin Investig* 36(2): 0013 (doi: 10.1515/hmbci-2018-0013)
19. Mechoulam R (2019). The pharmacohistory of cannabis sativa. In: *Cannabinoids as Therapeutic Agents*. Mechoulam R (ed), chapter 1, Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, pp. 1-20.
20. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. (2020). Cannabidiol for pain treatment: Focus on pharmacology and mechanism of action. *Int J Mol Sci* 21(22): 8870 (doi: 10.3390/ijms21228870)
21. Morisset V, Ahluwalia J, Nagy I, Urban L. (2001) Possible mechanisms of cannabinoid-induced antinociception in the spinal cord. *Eur J Pharmacol* 429(1-3):93-100 (doi: 10.1016/s0014-2999(01)01309-7)
22. Narouze S (2021). Antinociception mechanisms of action of cannabinoid-based medicine: an overview for anesthesiologists and pain physicians. *Reg Anesth Pain Med* 46(3):240-250 (doi: 10.1136/rapm-2020-102114)
23. National Academy of Sciences (2003). *Guidelines for the Care and Use Mammals in Neuroscience and Behavioral Research*. Washington, DC: National Academy Press.
24. Pacher P, Kogan NM, Mechoulam R (2020). Beyond THC and endocannabinoids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 60: 637-659 (doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441)
25. Ramaekers JG, Mason NL, Kloft L, Theunissen EL (2021). The why behind the high: determinants of neurocognition during acute cannabis exposure. *Nat Rev Neurosci* 22(7):439-454 (doi: 10.1038/s41583-021-00466-4)
26. Ramaekers JG, Mason NL, Theunissen EL (2020). Blunted highs: Pharmacodynamic and behavioral models of cannabis tolerance. *Eur Neuropsychopharmacol* 36:191-205 (doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.006)
27. Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D (2015). Endocannabinoids and mental disorders. In: *Endocannabinoids*. R. Pertwee (ed.). *Handb Exp Pharmacol*, Springer, 231:261-283 (doi: 10.1007/978-3-319-20825-1_9)
28. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH (2019). Molecular mechanism and cannabinoid pharmacology. In: M. Nader, Y. Hurd (eds). *Substance Use Disorders*. Springer, *Handb Exp Pharmacol*, vol 258, pp. 323-353 (doi: 10.1007/164_2019_298)
29. Starowicz K, Finn DP (2017) Cannabinoids and pain: Sites and mechanisms of action. *Adv Pharmacol* 80: 437-475 (doi: 10.1016/bs.apha.2017.05.003)
30. Tsagareli MG (2018). *Pain Concept and Treatment: from Alkmaeon to Patrick Wall*. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing.
31. Tsagareli N, Tsiklauri N, Kvachadze I, Tsagareli MG (2020a). Endogenous opioid and cannabinoid systems are involved in NSAIDs-induced antinociception in brain limbic areas. In: *Trends Pharmaceut. Res. Dev. SA*. Rizvi (ed.). London: Book Publish. Intern; Vol. 4, Chap. 7, pp. 53-71 (doi: 10.9734/bpi/tpdr/v4)

32. Tsagareli N, Tsiklauri N, Kvachadze I, Tsagareli MG (2020b). Endogenous opioid and cannabinoid systems contribute to antinociception produced by administration of NSAIDs into the insular cortex of rats. *Biomed Pharmacotherapy* 131: 110722 (doi: 10.1016/j.biopha.2020.110722)
33. Vučković S, Srebro D, Vujović KS, Vučetić Č, Prostran M (2018). Cannabinoids and pain: New insights from old molecules. *Front Pharmacol* 9: 1259 (doi: 10.3389/fphar.2018.01259)
34. Wakley AA, Wiley JL, Craft RM (2014). Sex differences in antinociceptive tolerance to delta-9-tetrahydro-cannabinol in the rat. *Drug Alcohol Depend* 143:22-28 (doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.07.029)
35. Wakley AA, Wiley JL, Craft RM (2015). Gonadal hormones do not alter the development of antinociceptive tolerance to delta-9-tetrahydrocannabinol in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 133:111-121 (doi: 10.1016/j.pbb.2015.03.021)
36. Walker JM, Hohmann AG (2005). Cannabinoid mechanisms of pain suppression. In: RG. Pertwee (ed.). *Cannabinoids. Handb Exp Pharmacol*, Springer; vol. 168, pp. 509–554 (doi: 10.1007/3-540-26573-2_17)
37. Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V (2017). The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacol* 124:105-120 (doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.06.015)
38. Zimmermann M (1983). Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 16(2): 109-110 (doi: 10.1016/0304-3959(83)90201-4)

SUMMARY

ANTINOCICEPTIVE TOLERANCE TO CANNABINOIDS IN ADULT MALE MICE: A PILOT STUDY

^{1,2}Tsagareli M., ²Kvachadze I., ³Simone D.A.

¹Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Department of Physiology, Georgia; ³University of Minnesota, Department of Diagnostic and Biological Sciences, Minneapolis, MN, USA

Over the past two decades, numerous tools have been developed to study the endocannabinoid system. Studies show the potential effectiveness of endocannabinoids for the relief of pain and neurological disorders. However, global targeting of the endocannabinoid system has also been associated with unwanted outcomes, including deleterious effects on cognitive and emotional functions, the development of tolerance and dependence, and withdrawal symptoms after drug cessation in humans. The main objective of the present study was to determine whether male mice develop tolerance to delta-9-tetrahydro-cannabinol (THC) and cannabinolic acid (CBNA)-induced antinociception with long-term treatment. Using behavioral tests of mechanical and thermal nociception, we found that systemic (intraperitoneal, i.p.) administration of THC and CBNA resulted in strong antinociception on the first day of the experiment. However, over the next four days, the behavior indices of antinociception to mechanical and thermal stimuli gradually decreased, indicating the development of tolerance following systemic administration of these drugs. Thus, the two main components of cannabis, THC and CBNA, are characterized by the development of tolerance in mice as a result of their repeated i.p. administration.

Keywords: allodynia, analgesia, hyperalgesia, nociception, pain, withdrawal reflexes.

РЕЗЮМЕ

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К КАННАБИНОИДАМ У ВЗРОСЛЫХ МЫШЕЙ-САМЦОВ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

^{1,2}Цагарели М.Г., ²Квачадзе И.Д., ³Симоне Д.А.

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Лаборатория боли и анальгезии, Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра физиологии, Грузия; ³Университет Миннесоты, департамент диагностических и биологических наук, Миннеаполис, Миннесота, США

За последние два десятилетия разработано множество подходов для изучения эндоканнабиноидной системы. Исследования показывают потенциальную эффективность эндоканнабиноидов для облегчения боли и неврологических расстройств. Однако глобальное нацеливание на эндоканнабиноидную систему также связано с нежелательными последствиями, включая угнетающее воздействие на когнитивные и эмоциональные функции, развитие толерантности и зависимости, а также симптомы отмены.

Цель исследования - определить, развиваются ли у самцов мышей толерантность к дельта-9-тетрагидроканнабинолу (THC)- и каннабиноловой кислотой (CBNA)-индуцированной антиноцицепции при длительном лечении.

Используя поведенческие тесты механической и температурной ноцицепции, обнаружено, что системное (внутрибрюшинное) введение THC и CBNA приводит к сильной антиноцицепции в первый день эксперимента. Однако в течение следующих четырех дней показатели поведения, связанные с антиноцицепцией к механическим и тепловым раздражителям, постепенно снижались, указывая на развитие толерантности после системного введения этих препаратов.

Таким образом, два основных компонента каннабиса, THC и CBNA характеризуются развитием толерантности у мышей в результате их повторного внутрибрюшинного введения.

რეზიუმე

ზრდასრულ მამრ თაგვებში კანაბინოიდებისადმი განვითარებული ანტინოციცეპტიკური ტოლერანტობა: წინასწარი კვლევა

^{1,2}მ. ცაგარელი, ²ი. კვაჭაძე, ³დ.ა. სიმონე

¹ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, ტკივილისა და ანალგეზიის ლაბორატორია, თბილისი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო; ³მინესოტას უნივერსიტეტი, დიაგნოსტიკური და ბიოლოგიური მეცნიერებების დეპარტამენტი, მინეაპოლისი, მინესოტა, აშშ

ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში შემუშავდა მრავალი მიდგომა ენდოკანაბინოიდური სისტემის შესასწავლად. როგორც კვლევებმა უჩვენეს ენდოკანა-

ბინოიდების პოტენციური ეფექტურობა ტკივილისა და ნევროლოგიური დარღვევების შემსუბუქებაში. თუმცა, ენდოკანაბინოიდური სისტემის მონაწილეობა ასევე ასოცირდება არასასურველ გვერდით მოვლენებთან, მათ შორის აღსანიშნავია შემეცნებითი და ემოციური ფუნქციების დათრგუნვა, ტოლერანტობისა და დამოკიდებულების განვითარება და პრეპარატის მოხსნის სინდრომი.

კვლევის მიზანი იყო იმის დადგენა, განუვითარდებოდათ თუ არა მამრ თაგვებს ტოლერანტობა დელტა-9-ტეტრაჰიდროკანაბინოლითა (THC)- და კანაბინოლის მქავეთ (CBNA)-ინდუცირებული ანტიინფლემაციის მიმართ.

მექანიკური და ტემპერატურის ქცევითი ტესტების გამოყენებით გამოვლინდა, რომ THC და CBNA სისტემურ (ინტრაპერიტონეალური) შეყვანამ გამოიწვია ძლიერი ანტიინფლემაციული ექსპერიმენტის პირველ დღეს. თუმცა, მომდევნო ოთხი დღის განმავლობაში ქცევითი მანევრები, რომლებიც დაკავშირებულია მექანიკურ და თერმულ სტიმულებთან, თანდათან დაქვეითდა, რაც მიუთითებს ტოლერანტობის განვითარებაზე ამ პრეპარატების მიმართ.

ამრიგად, კანაფის ორი ძირითადი კომპონენტი, THC და CBNA, ხასიათდება თაგვებში ტოლერანტობის განვითარებით მათი განმეორებითი ინტრაპერიტონეალური ინექციებისას.

Na, K-ATPase AND Cl-ATPase REGULATION BY DOPAMINE

Chkadua G., Tsakadze L., Shioshvili L., Nozadze E.

Iv. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

The neurotransmitter (NT)-dependent regulatory system of Na, K-ATPase, and Cl-ATPase have been discovered in the synaptic membranes of the rat brain. This regulation is implemented with noradrenaline (NA), dopamine (DA), serotonin (5HT), and acetylcholine (ACh). The action of NA, DA, and 5HT, in turn, is regulated by the factor found in the synaptosomal cytosol fraction (SFa). The addition of SFa abolishes Na, K-ATPase inhibition induced by the action of the above-mentioned NTs, leading to the enzyme activation [9,6].

Regulation of the Cl-ATPase and Na/K-ATPase with an NT and SFa has functional importance because it is specific for the synaptic membranes, while SFa is localized exclusively in the synaptic cytosol. The effect of NT and SFa action on the Na, K-ATPase is characterized by tissue specificity [9,3]. The effect is different in various regions of the brain and different types of synapses [9]. The ratios of activatory/inhibitory mechanisms and their depths at different stages of ontogenesis and in the animals of different habitats vary as well [10]. However, the molecular mechanisms of the NT and SFa action on Cl-ATPase and Na, K-ATPase are yet unknown. Clarification of these mechanisms will provide more information on the functional role of this regulation.

The material presented in this work is an endeavor to elucidate the above problem; we have investigated the action of dopamine on Cl-ATPase and Na, K-ATPase transport stoichiometry.

Material and methods. The synaptic fraction from rat brains served as the Cl-ATPase and Na, K-ATPase preparation, which was collected between the 1.2-0.9 M sucrose layers [2]. The protein concentration was evaluated by the Lowry method [14], the inorganic phosphorus by the modified Fiske-Subbarow [4], and the Kazanova-Maslova method [7]. The Na, K-ATPase activity (*V*) was assessed as the ouabain-sensitive part of the total ATPase activity, in $\mu\text{molP}_i \text{ h}^{-1} (\text{mg protein})^{-1}$.

The standard reaction medium for Na/K-ATPase assay contained: 2 mM ATP, 2 mM MgCl_2 , 140 mM NaCl, 5 mM KCl and 50 mM Tris-HCl, pH 7,7. Assessment of the Mg-ATPase was conducted in the incubation medium containing 0,2 mM ouabain, 2mM ATP, 2 mM MgCl_2 , 145 mM KCl, and 50 mM Tris-HCl, pH 7,7. With respect to Mg-ATP, the dissociation constant adopted was 0.085mM [1,10]. For Cl-ATPase reagent medium always contained 30 mM Tris-Malate (pH 7.65), 0,4 mM EGTA, and 0.3 mM ethacrynic acid (the specific inhibitor of Cl-ATPase [5,15]. Cl-ATPase was measured as the difference between Cl-containing incubation and ethacrynic acid-containing media.

The Cl-ATPase and Na, K-ATPase enzyme systems reaction is a function of many physiological ligand sands. Each one may exert an activating or inhibiting action on the enzyme. To analyze the enzymatic reaction's initial velocity, it is required to get $V = f(\text{MgATP}, \text{Mg}_f^{2+}, \text{ATP}_r, \text{Cl}^-)$ function for the Cl-ATPase and $V = f(\text{MgATP}, \text{Mg}_f^{2+}, \text{ATP}_r, \text{Na}^+, \text{K}^+)$ for the Na, K-ATPase to the one variable function, where the values of other ligands are constant.

In case the conditions are unchanged during the reaction, with the enzyme functional unit structure being stable, the initial velocity would be a one-variable function and would be reflected by the following analytical formula:

$$V = e_0 \frac{x^n \sum_{i=0}^p \alpha_i x^i}{\sum_{i=0}^s \beta_i x^i} \quad S = n + m + p$$

where α_1 and β_1 are the sum of products of individual velocity coefficients and constant ligands' concentrations. X is a variable ligand concentration; e_0 - is the enzyme overall concentration. n, m, and p represent power parameters and are positive integers. n is the number of sites for essential activators, m is the number of

sites assigned for full effect inhibitors, while p is the number of sites of partial effect modifiers [11]. To define n, m, and p parameters and correspondingly, decipher the molecular mechanism of the multi-sited enzyme systems a special method was used [11].

The principle of defining n parameter's numerical value is based on the following property of the function

$$U(r, t) = \left[\frac{t^n \sum_{i=0}^s \beta_i t^{-i}}{\sum_{i=0}^p \alpha_i t^{-i}} \right]^{\frac{1}{r}} \quad (U=1/V; t=1/x) \quad (x \text{ - is concentration of variable ligand})$$

For U (r, t) function there is an open interval ($t_0; +\infty$) (t_0 is for U (r,t) function the final turning point), where it has a concave shape at $r < n$, it has a convex shape when $r > n$, while when $r = n$ U(r,t) function has an asymptote [8,1,11]. Mean approximation coefficient (MV) and correction coefficient (CC) allow for the estimation of the existence of the asymptote and let us define the n parameter. The theory and method for defining m parameter are identical to those of n parameter [11], only argument of U(r,t) function should be replaced by x (x is the concentration of variable ligand). To define the numerical quantity of the p parameter a table is presented [11].

Ethics approval: Rats experienced no suffering before death, as their death was caused by decapitation. All experiments were approved by the animal care and use committee at the Iv. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine (N05/04.04.2021).

Results and discussion. In the case of relatively small Mg^{2+} , ATP_r and high substrate (S) concentrations, the Na, K-ATPase system works in the so-called OPS regime, while in the case of a low substrate and high free Mg^{2+} concentrations, the so-called OPM regime operates [1,13].

In the OPS regime, transport of Na^+ and K^+ occurs simultaneously at a constant stoichiometry ($Na^+/K^+=3/2$), while in the OPM regime transport is sequential and characterized by variable stoichiometry [1,13]. In the OPM regime, in the case of high, ($[K^+] > 100$ mM) concentration, the number of sites required for the essential activators for Na^+ alters and becomes equal to four, while transport of three Na^+ ions may be followed by transport of one K^+ ion.

For obtaining a more detailed picture of the action of any modifiers on the Na, K-ATPase, it is essential to study its working in every regime of operation. With this goal in mind, the action of the Na, K-ATPase regulating factor, NT, should be studied in both the MgATP dependent -OPS and Mg^{2+} dependent - OPM regimes. Specifically, it was necessary to study the mechanism of Na^+ and K^+ -induced Na, K-ATPase activation without and after the addition of DA. It was also intended to determine the number of sites for essential activators (n).

Na/K-ATPase activity dependence upon K^+ concentration in $u(r; t)/t$ coordinate system in the OPS regime under influence of DA is presented on Fig.1. The incubation medium was $[MgATP]=1,628$ mM, $[ATP_{free}]=0,372$ Mm, $[Mg_{free}]=0,372$ mM, $[NaCl]=147$ mM. In all case, linearization was attained at $r=1$, showing that the number of essential activators for K^+ ions equals one.

In the OPS regime under the influence of DA, the transport stoichiometry of K^+ changes and corresponds to the OPM regime stoichiometry ($n=1$) (Fig.1). Therefore, we can infer that under the influence of the DA, the enzyme system is converted from the OPS to the OPM regime, and the electrogenicity coefficient changes.

As shown in Fig. 1, with increased concentration of DA, the intercept on the ordinate increases, the slope increases, and the straight lines cross the abscissa at the same point, which indicates that, in this case, DA is a nonspecific inhibitor [11].

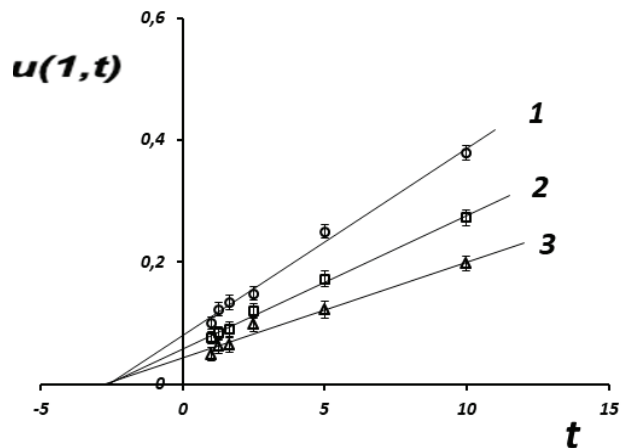


Fig. 1. Influence of different concentrations of DA on Na/K-ATPase in the OPS regime during activation with K^+ ; incubation medium was: $[DA]=0.01$ mM (3), 0.05 mM (2), 0.1mM (1); $[NaCl]=147$ mM, $[MgATP]=1.628$ mM, $[Mg]=[ATP]=0.372$ mM. $u(r; t)=f(t)$ ($r=1$; $u=1/V$; $t=1/[KCl]$).

Curve 1: $[DA]=0.100$ mM; $r=1$

Curve 2: $[DA]=0.050$ mM; $r=1$

Curve 3: $[DA]=0.01$ mM; $r=1$

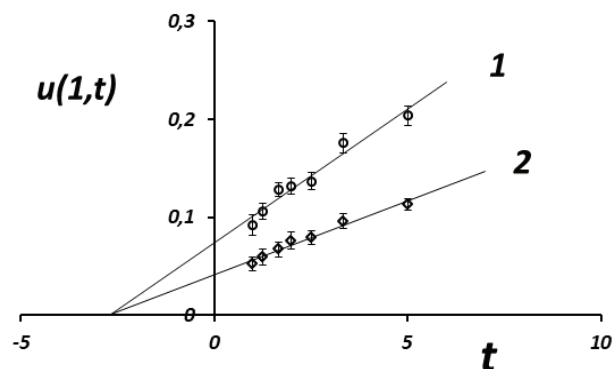


Fig. 2. Dependence of Na/K-ATPase activity upon K^+ concentration in the OPM regime, in the absence of $[DA]=0$ (2) and after addition of $[DA]=0.05$ mM (1). Incubation medium was: $[NaCl]=147$ mM; $[MgATP]=1.8$ mM, $[Mg]=3$ mM, $[ATP]=0.05$ mM. $u(r; t)=f(t)$ ($r=1$; $u=1/V$; $t=1/[KCl]$).

Curve 1: $[DA]=0.05$ mM; $r=1$

Curve 2: $[DA]=0$. $r=1$

Na/K-ATPase activity dependence upon K^+ concentration in $u(r; t)/t$ coordinate system in the OPM regime is shown on Fig.2. The reaction medium was: $[MgATP]=1,8$ mM, $[ATP_{free}]=0,05$ Mm, $[Mg^{2+}_{free}]=3$ mM, $[NaCl]=147$ mM. According to the data obtained in both cases, when $[DA]=0$ (curve 2) and $[DA]=0,05$ mM (curve 1), linearization occurs at the $r=1$ value, which shows that in the OPM regime the number of the essential activators for K^+ is unchanged.

Investigation of the K^+ activation mechanism of Na, K-ATPase system in OPM regime (Fig. 2) demonstrates that under the action of DA linearity occurs when $r=1$, so the number of the essential activators for K^+ equals one. In this regime, the slope increases, and the straight lines intercept the abscissa at a common point, which shows that in this regime DA again acts as a nonspecific inhibitor [11]. These data, as well as the results shown in Fig 1, support the earlier suggestion that DA transforms the Na, K-ATPase from the OPS into the OPM regime.

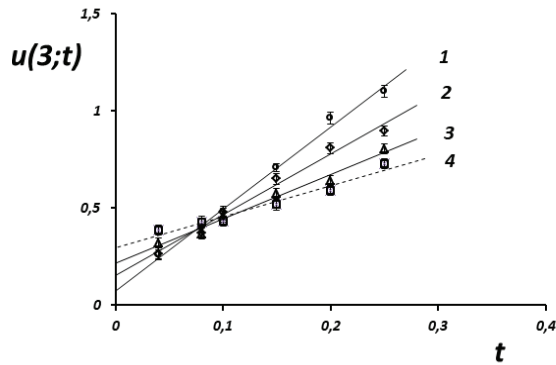


Fig. 3. Dependence of Na/K-ATPase activity upon Na^+ concentration in the OPS regime, in the absence of DA (1) and after DA (2;3;4) addition. Incubation medium: $[\text{MgATP}]=1.628 \text{ mM}$; $[\text{Mg}]=[\text{ATP}]=0.372$, $[\text{KCl}]=125 \text{ mM}$. $u(r, t)=\sqrt[3]{u}=f(t)$ ($r=3$; $u=1/V$; $t=1/[\text{NaCl}]$).

Curve 1: $[\text{DA}]=0$, $r=3$

Curve 2: $[\text{DA}]=0.01 \text{ mM}$, $r=3$

Curve 3: $[\text{DA}]=0.05 \text{ mM}$; $r=3$

Curve 4: $[\text{DA}]=0.1 \text{ mM}$, $r=3$

Fig 3 shows the dependence of the Na, K-ATPase activity upon Na^{2+} concentration in $u(r, t)/t$ coordinate system, in the OPS regime, in the absence of DA (1) and following the addition of DA to the incubation medium. The OPS regime was determined by the following constant of the incubation medium: $[\text{Mg}]/[\text{ATP}]=2/2 \text{ mM}$, $[\text{MgATP}]=1.628 \text{ mM}$, $[\text{Mg}^{2+}]=0.372 \text{ mM}$, $[\text{ATP}]_i=0.372 \text{ mM}$, $[\text{KCl}]=147 \text{ mM}$. Fig. 3 shows that the function has an asymptote only when $r=3$, both in the absence of DA (curve 1) and in the presence of different concentrations of DA: 0.01 mM (curve 2), 0.05 mM (curve 3), and 0.1 mM (curve 4), which confirms that the number of the Na^+ essential activators does not change in this regime after the addition of DA, and equals three. As follows from Fig. 3, during Na^+ -induced activation of the Na, K-ATPase, in the OPS regime and at either concentration of DA in the incubation medium, crossing of the straight lines always occurs in the first quadrant.

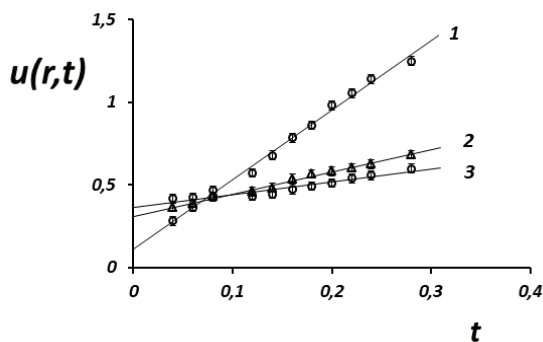


Fig. 4. Dependence of the Na/K-ATPase activity upon Na^+ concentration in the OPS regime, $[\text{DA}]=0$, $r=3$ (curve 1). In the OPM regime, when $[\text{DA}]=0$, $r=4$ (curve 3), and when $[\text{DA}]=0.05 \text{ mM}$, $r=3$ (curve 2). In the OPS regime, reaction medium was: $[\text{MgATP}]=1.628 \text{ mM}$, $[\text{Mg}]=[\text{ATP}]=0.372$, $[\text{KCl}]=125 \text{ mM}$. $u(r, t)=\sqrt[3]{u}=f(t)$ ($r=3$; $u=1/V$; $t=1/[\text{NaCl}]$). in the OPM regime Incubation medium was: $[\text{KCl}]=147 \text{ mM}$; $[\text{S}]=1.8 \text{ mM}$, $[\text{Mg}]=3 \text{ mM}$, $[\text{ATP}]=0.05 \text{ mM}$, $u(r, t)=\sqrt[3]{u}=f(t)$ ($r=3$ or 4 ; $u=1/V$; $t=1/[\text{NaCl}]$).

Curve 1: OPS, $[\text{DA}]=0$, $r=3$

Curve 2: OPM: $[\text{DA}]=0.05 \text{ mM}$, $r=3$

Curve 3: OPM: $[\text{DA}]=0$, $r=4$

From this study of Na^+ activation mechanism in the OPS regime (Fig3), it is apparent that all four straight lines, where $\text{DA}=0$ (curve 1) and where $\text{DA}=0.01 \text{ mM}$, 0.05 mM , and 0.1 mM (curves 2, 3, and 4), cross in the first quadrant of the coordinate system, which implies that DA- induced activation occurs at low concentration of Na^+ , while at high Na^+ concentration inhibition occurs [11]. As follows from Fig. 3, during Na^+ -induced activation of the Na, K-ATPase, in the OPS regime and at either concentration of DA in the incubation medium, crossing of the straight lines always occurs in the first quadrant and the number of sites for essential activators for Na^+ always equals three. When working in the same regime, in the case of K^+ activation, the number of the essential activators for K^+ equals two, whereas upon adding DA, it changes and becomes one (Fig. 1). This confirms that the DA is a modifier, the action of which may transfer the enzyme system from the OPS into the OPM regime because $n=1$ (in the case of K^+) is characteristic of the OPM regime. When the DA is added in the OPM regime, the number of the Na^+ essential activators is $n=3$ (Fig.4 curve2). Thus, it could be considered that the straight lines 2, 3, and 4 plotted in Fig 3 may correspond to the OPM regime. This probability is supported by the fact that in the OPM regime under influence of DA the number of sites for essential activators for Na^+ equals not four but three (Fig.4 curve2).

From the experimental results, it is evident that DA acts as a modifier bringing the Na, K-ATPase from the OPS into the OPM regime. The addition of DA changes the Na: K stoichiometry from 3:2 to 3:1, and thus the electrogenic coefficient changes.

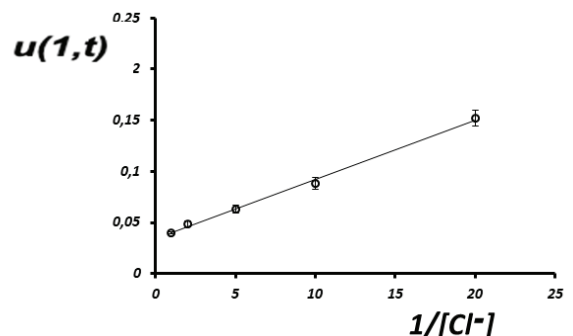


Fig. 5. Dependence of Cl-ATPase activity upon Cl^- concentration, Incubation medium was: $[\text{MgATP}]=1.8 \text{ mM}$, $[\text{ATP}]_i=[\text{Mg}]_i=0.2 \text{ mM}$

Fig. 5 shows Cl-induced activation of Cl-ATPase. The incubation medium was: $\text{MgATP}=1.8 \text{ mM}$, $\text{ATP}_i=\text{Mg}_i=0.2 \text{ mM}$. Linearity of the experimental curve occurs when $r=1$

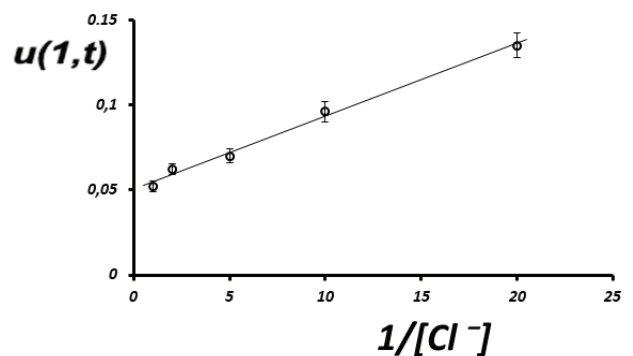


Fig. 6. Influence of DA on Cl-ATPase activity during activation with Cl^- . Incubation medium was: $[\text{MgATP}]=1.8 \text{ mM}$, $[\text{ATP}]_i=[\text{Mg}]_i=0.2 \text{ mM}$, $[\text{DA}]=0.05 \text{ mM}$

Fig. 6 shows the effect of DA on Cl⁻ activation of Cl-ATPase. The incubation medium was: MgATP=1.8mM, ATP_i=Mg_i=0.2mM, DA=0.05mM. Linearity of the experimental curve occurs when r=1, which confirms that the number of the Cl⁻ essential activators does not change after the addition of DA and equals one (Fig. 5, 6).

In conclusion, DA does not change the essential activator number of Cl⁻ and it remains 1, however brings the Na, K-ATPase from the OPS to the OPM regime. It was determined that the OPM regime is characteristic of the brain synaptic membranes Na, K-ATPase only and is not found in kidney tissue, where the Na, K-ATPase works in just one (OPS) regime, with Na⁺: K⁺ stoichiometry equal to 3:2 [12].

It is suggested that this transition from one regime to the other is induced by different isomeric states of the Na, K-ATPase [13], which would be subject to further study.

From the previous study, it was known, that neurotransmitters are modulators of Na, K-ATPase, and Cl-ATPase systems, as they change their activity. This study reveals a new mechanism of the DA effect. From the experimental results, it is evident that DA acts as a modifier bringing the Na, K-ATPase from the OPS into the OPM regime. DA changes the Na: K stoichiometry from 3:2 to 3:1, and thus the electrogenicity coefficient changes. DA does not change stoichiometry of Cl⁻ transport.

REFERENCES

1. Chkadua G, Nozadze E, Leladze M, Kometiani Z Na⁺ and K⁺-activation mechanism of Na, K-ATPase system at the excess of Mg²⁺ ions//J Biol Phys Chem 2002, 2:19-24.
2. De Robertis E, Rodrigues L Handbook of Neurochemistry. Plenum Press, New York, 1969.
3. De LoresArnaiz GR Effect of tissue specificity of brain soluble fractions on Na, K-ATPase activity//Neurochemical Research 1990, 15(3): 289-294.
4. Fiske GH, Subbarow the colorimetric determination of phosphorus//Biol Chem. 1925, 60:375-400.
5. Gassnez D, Komnick H. Inhibition of Cl/HCO₃⁻-ATPase in the avian salt gland by furosemide and ethacrinic acid//Cell Biol Int Rep 1981; 5: 239-246.
6. Hernández R.J. Na⁺/K⁺-ATPase regulation by neurotransmitters // Neurochem Int. 1992; 20(1): 1-10.
7. Казеннов А.М., Маслова М.Н., Шалабодов А.Д. Исследование активности Na,K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих / А.М. Казеннов, М.Н. Маслова, А.Д. Шалабодов // Биохимия 1984; Т. 49. № 7; 1089-1095.
8. Кометиани З.П. Метод анализа формы кривой для решения задач кинетики, ферментов. Сообщения АН ГССР 1982; т.105, №2: 401-404.
9. Kometiani Z, Tsakadze L, Jariashvili T. Functional significance of the effect of neurotransmitters on the Na, K-ATPase system // Neurochemistry 1984; 42: 1246-1250.
10. Kometiani Z, Jariashvili T. The Na, K-ATPase regulation by neurotransmitters in ontogeny//Arch Physiol Biochem. 2001, 108:360-370.
11. Kometiani Z. Kinetic analysis of multi-sited enzyme systems//. Sakartvelos matsne. Tbilisi: 2007.
12. Kutalia K, Vekua M, Kometiani Z. Kinetic action of EGTA on Na, K-ATPase // Proc Acad Sci GSSR Biol Ser. 1990, 16: 106-110.
13. Leladze M, Nozadze E, Kometiani Z. Molecular mechanism of Na, K-ATPase isoforms // J Biol Phys Chem. 2001, 1: 19-20.
14. Lowry O, Rosenbrough N, Randall R. Protein measurement with the folin phenol reagent // J Biol Chem. 1951, 193: 265-275.
15. Tanaka T, Inagaki C, Matsuda K, Takaori S. Characteristics of ethacrinic acid highly sensitive Mg-ATPase in microsomal fractions of the rat brain: functional molecular size, inhibition by SITS and stimulation by Cl⁻// Jpn Pharmacol. 1986; 42: 351-359.

SUMMARY

Na, K-ATPase AND Cl-ATPase REGULATION BY DOPAMINE

Chkadua G., Tsakadze L., Shioshvili L., Nozadze E.

Iv. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

The influence of dopamine (DA) on the Cl-ATPase and Na, K-ATPase in the synaptic membrane fraction of the rat brain has been investigated. The fraction was obtained by differential centrifugation. To analyze the function of Na, K-ATPase, and Cl-ATPase, we have applied the method of kinetic analysis of multi-sited enzyme systems, which has been described as the only method used for kinetic investigation of multi-sited enzyme systems.

Dopamine does not alter the stoichiometry of Cl⁻ transport. The number of the Cl⁻ sites intended for the essential activator (n) remains 1. During Na, K-ATPase activation with K⁺, with the application of DA, it was found that the number of the K⁺ sites intended for the essential activators (i.e. the stoichiometry of K⁺ transport) changes, and instead of two becomes one. The impact of DA on the mechanism of Na⁺-activation of Na, K-ATPase results in the unchanged number of essential activators for Na⁺ (n=3). The ratio of Na: K stoichiometry changes from 3:2 to 3:1 and so the electrogenicity coefficient is changed.

Keywords: Cl-ATPase, Na, K-ATPase, neurotransmitter, dopamine, regulation, stoichiometry.

РЕЗЮМЕ

РЕГУЛЯЦИЯ Na, K-АТФазы И Cl-АТФазы ДОФАМИНОМ

Чкадуа Г.Н., Цакадзе Л.Г., Шиошвили Л.Ш., Нозадзе Э.Г.

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Изучено влияние дофамина (DA) на Cl-АТФазу и Na/K-АТФазу, локализованных в синаптических мембранах головного мозга белых крыс, полученных методом дифференциального центрифугирования.

Для изучения указанных АТФаз использовался метод кинетического анализа для многоучастковых ферментативных систем.

В ходе исследования установлено, что дофамин не меняет стехеометрию транспорта Cl⁻ и число участков, предназначенных для обязательных активаторов (n), остается равным 1. Что касается Na/K-АТФазы, активированной ионами K⁺, установлено, что стехеометрия транспорта K⁺ и, соответственно, число участков, предназначенных для обязательных активаторов, меняется, т.е. вместо двух это число равно одному.

При активации ионами Na⁺ число участков, предназначенных для обязательных активаторов, не меняется и равно

трем. Следовательно получено соотношение 3:1. Соответственно этому меняется коэффициент электрогенности.

რეზიუმე

Na/K-ATP-აზას და Cl-ATP-აზას რეგულაცია დოფამინით

ბ. ჭკადუა, ლ. წაქაძე, ლ. შიოშვილი, ე. ნოზაძე

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია დოფამინის (DA) გავლენა თეთრი ვირთაგვას თავის ტვინის სინაფსურ მემბრანებში ლოკალიზებულ Cl-ATP-აზასა და Na/K-ATP-აზაზე. სინაფსური მემბრანების ფრაქცია მიღებულია დიფერენციალური ცენტრიფუგირების მეთოდით. Cl-ATP-აზასა და Na/K-ATP-აზას შესწავლისას გამოყენებული იყო

მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების კინეტიკური ანალიზის მეთოდები, რაც წარმოადგენს მრავალუბნიანი ფერმენტული სისტემების მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის შესწავლის ერთადერთ მეთოდს.

დადგენილია, რომ დოფამინი არ ცვლის Cl-ის ტრანსპორტის სტექიომეტრიას და Cl-ისათვის განკუთვნილი აუცილებელი აქტივატორების რიცხვი (n) რჩება 1-ის ტოლი. დოფამინის თანაობისას Na/K-ATP-აზას K⁺-ით აქტივაციის შესწავლისას დადგენილია, რომ K⁺-ის, როგორც აუცილებელი აქტივატორებისათვის განკუთვნილი უბნების რიცხვი და, შესაბამისად, K⁺-ის ტრანსპორტის სტექიომეტრია იცვლება და 2-ის ნაცვლად ხდება 1-ის ტოლი. Na/K-ATP-აზას Na⁺-ით აქტივაციაზე დოფამინის გავლენა არ იწვევს Na⁺-ის აუცილებელი აქტივატორებისათვის განკუთვნილი უბნების რიცხვის ცვლილებას (n=3). ამრიგად, DA-ის გავლენით Na/K-ATP-აზას Na:K სტექიომეტრია იცვლება და ნაცვლად 3:2, ხდება 3:1. შესაბამისად, იცვლება ელექტროგენულობის კოეფიციენტიც.

DYNAMICS OF ULTRASTRUCTURAL REARRANGEMENTS OF SKELETAL MUSCLE FIBROBLASTS AFTER SIMULATED GUNSHOT SHRAPNEL WOUNDS

¹Mikhaylusov R., ²Negoduyko V., ¹Pavlov S., ³Oklei D., ¹Svyrydenko L.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ²Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ministry of Defense of Ukraine; ³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The issues of diagnostics, treatment, and rehabilitation of surgical patients of gunshot wounds, in spite of the centuries-long history of fire weapon using, continues to be a topical issue of modern medicine [6,16]. Studies show that even increasing the reservation of a person does not fully guarantee the preservation of life and health after exposure to fragmentation ammunition [18].

When performing peace-support missions, counter-terrorism operations, in local military conflicts from 40 to 72% of injuries are shrapnel, of which more than 50% are blind, most commonly affects the lower limbs and the most massively damaged muscle tissue [3,5,8,12].

Muscle tissue regeneration after extensive injuries affects for regenerative process in terms of gunshot wounds and rehabilitation of the injured and is an important medical and social issue. After significant gunshot damage to the soft tissues, has been observed a longstanding and defective recovery of skeletal muscles with replacement dead fibers by conjunctive tissue [11,13]. Connective tissue cells – fibroblasts – perform an important function in wound healing, are capable of division, growth, and movement, synthesize extracellular matrix, secrete precursors of collagen, elastin, and mucopolysaccharides [9,17].

The question of the duration of reparative processes, full-fledged tissue restoration, and the formation of mature scar tissue after a gunshot shrapnel wound remains unclear. One of the methods allowing determine in-depth the recovery of the func-

tioning and structure of tissues at the subcellular level is the sub-microscopic [1,10].

To study the peculiarities of rearrangements of skeletal muscle fibroblasts surrounding the wound canal at various times after an experimentally modeled gunshot shrapnel wounds.

Material and methods. Experimental modeling of gunshot shrapnel wounds of soft tissues has been carried out on 20 laboratory animals – breeding rabbits of the breed «Chinchilla». The mass of animals was 2200-3000 g. The average weight of animals was 2620±120 g. To laboratory animal was caused a gunshot wound in the sartorius area with the gun «Fort-12» caliber 9 mm, with a reinforced cartridge loaded with cut-off (without a cap) metal screws SMK 3.5×9.5 («self-tapping screw») mass 0.9-1.1 g, from a distance of 3.0 m. The initial velocity of the fragment was 305 m/s. Gunshot shrapnel wounds were simulated in a certified shooting range while meeting the safety requirements.

Laboratory animals were kept in a vivarium of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education in standardized conditions using natural light and a standard diet, with free access to water and food, in accordance with the international rules of the «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» [7]. Experimental work was carried out in accordance with European animal handling requirements [2,4].

Research protocols using laboratory animals were approved by the local ethics committee of the Military Medical Clinical

Center of the Northern Region (positive decision of the Ethics Commission № 3/2 dated March 12, 2015 “On conducting research on gunshot wounds of soft tissues using laboratory animals”).

Pieces of tissue, taken after the withdrawal of the experimental animals from the experiment, for electron microscopic examination, were placed for provisional fixation in 2,5% buffered solution glutaric dialdehyde for 5-6 hours at a temperature 4°C. After finishing the pre-fixation, the tissue pieces were rinsed in buffer solution and transferred to a 1% buffered solution osmic anhydride for 2-3 hours at temperature 4°C. The tissue was dehydrated in alcohols of increasing concentration and acetone, impregnated with a mixture of epoxy resins (epo-araldite), and enclosed in blocks according to generally accepted methods. The polymerization of the blocks was carried out in a thermostat at a temperature of 60°C for two days.

From the blocks obtained, on the ultramicrotome UMTP-4 were prepared ultrathin sections, which, after contrasting with lead citrate, were studied under an electron microscope EM-125 at accelerating voltage 75 kV. The increase was chosen adequate to the research objectives and oscillate in the range 20000-60000 arm.

Quality control of the processing of histological tissue biopsies were intact experimental animals.

An electron microscopic study of the ultrastructural organization of skeletal muscle fibroblasts of intact experimental animals showed the adequacy of histological processing of tissue since the submicroscopic structures of the fibroblasts corresponded to modern outlooks and there was no destruction of their membrane structures. The ultrastructure of reparative processes in the tissues of gunshot wounds was studied 30 and 60 days after injury.

Results and discussion. Thirty days after the gunshot wound of the femoral muscle, metabolically active fibroblasts were found in the tissue filling the wound canal. The ultrastructural organization of most of these cells has not been changed. The fibroblast cytoplasm contained well-developed organelles (Fig. 1A). Cores had an elongated irregular shape and an electrodense matrix. The core membrane formed a large number of invagination, was moderately loosened. Perinuclear spaces are unevenly expanded and filled with an electronically transparent substance. Most of the core chromatin was in a condensed form and its osmophilic lumps were concentrated along the core membrane.

Decondensed chromatin granules were located mainly in the central region of the core matrix.

Thrust oneself forward of hyperplasia of the granular membranes, endoplasmic reticulum, the tank, which is flattened and filled with a substance of fine-grained structure and medium electron density. On the membranes of the granular endoplasmic reticulum were present numerous ribosomes, which indicates an intensive protein synthesis. It is discovered that in the cytoplasm a small number of small mitochondria having a compact-grained matrix and average electron density. Mitochondria contain a small number of short cristae. Lamellar cytoplasmic Golgi complex without significant changes. Its smooth membranes are parallel-oriented, stacked, and surrounded by many small vesicles. Fibroblasts were almost always surrounded by bundles of randomly oriented collagen fibers. Sometimes near fibroblast detected crimped bundles of collagen fibers having different osmiofiliey. The cytoplasmic membrane of fibroblasts clearly contoured without loosening and lysis.

Along with this, fibroblasts were found in the preparations, the submicroscopic organization of which indicated the course of various degenerative processes at the intracellular level. Their organelles had focal destruction of intracellular membrane structures (Fig. 1B). The core membrane was subject to loosening, had small foci of destruction. Perinuclear spaces are unevenly expanded and filled with an electronically transparent substance. In a short distance from the clusters of disorganized smooth membranes of the lamellar cytoplasmic Golgi complex, were found secondary lysosomes and small inclusions of lipids.

The matrix of swollen mitochondria had a low electron density. In some fibroblasts, the outer membranes and cysts of mitochondria were subject to focal destruction. Fragmentation of granular endoplasmic reticulum membranes was found in preparations.

During this period, the preparations show the appearance of definitive forms of development of fibroblasts – fibrocytes, the cytoplasm of which contained a small number of organelles subject to focal destruction, as well as the inclusion of lipids and secondary lysosomes. The cytoplasmic membrane of some fibrocytes is loosened, and in individual cells is subject to total destruction. Fibrocytes are usually surrounded by a large number of collagen fibers, in which lipid inclusions were often found (Fig. 1C).

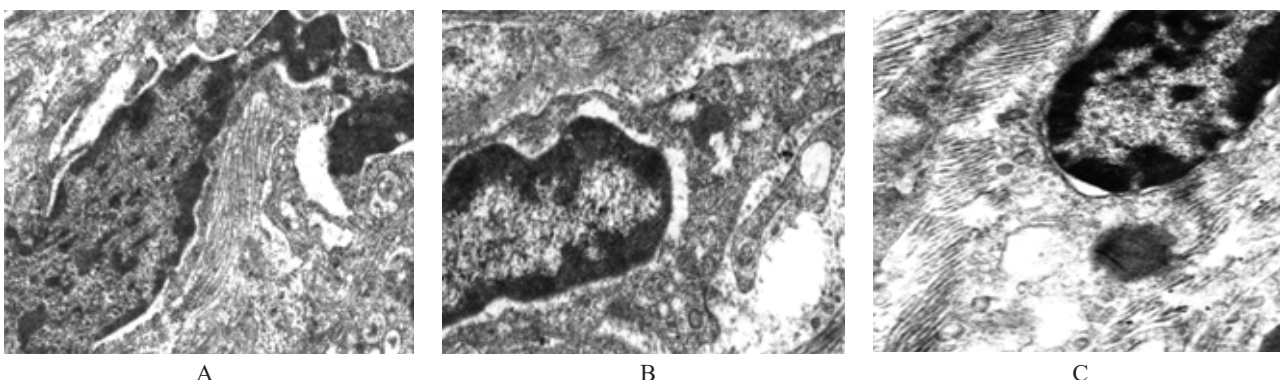


Fig. 1. The ultrastructure of fibroblasts of the scar tissue of the injured channel on the 30th day after the simulation of a gunshot wound.

A – core membrane tortuosity and invagination, expansion of perinuclear spaces, x 65000.

B – secondary lysosomes in the cytoplasm, x 63000.

C – a large number of collagen fibers surrounding the fibroblast inclusion of lipids near fibrocytes, x 55000

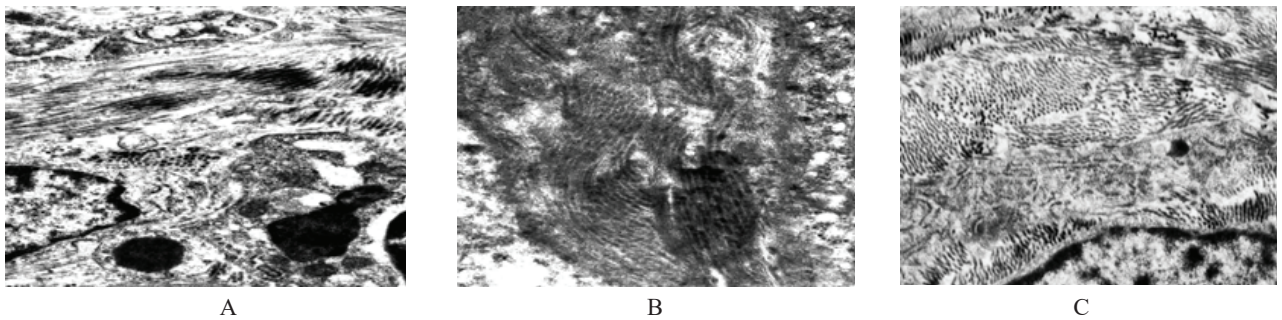


Fig. 2. Ultrastructure of fibroblasts from tissue surrounding the injured canal at 60 days after a gunshot wound.

A – incorrectly shaped nuclei. Fatty degeneration in the nuclei and cytoplasm. The cytoplasm is partly with invaginations, partly destroyed. The chromatin of the nuclei is large-granular, localized in the karyolemma with an enlightened middle of the nucleus, $\times 75000$. B – varying degrees of osmiophilia collagen fibers, $\times 62000$. C – the extensive chain of collagen fibers, $\times 50000$

Experimental animals, sixty days after a gunshot injury in the tissue surrounding the wound canal, are observed a rearrangement of the submicroscopic architectonic of fibroblasts, which is characteristic of reducing the synthetic activity of their organelles. Fibroblast cores had an irregular shape and an electron-transparent matrix. The nuclear membrane formed a small number of various depths, invaginations. There is patchy loosening of its structure. Perinuclear spaces were not changed and had a constant width. A significant part of the core chromatin was in a condensed state, in a state of osmiophilic lumps which was located on the karyotheca. A small number of facets of decondensed chromatin and ribosomes are diffusely scattered over the central area of the core matrix. In some cores detected dense osmiophilic cores. The cytoplasm of separate fibroblasts contained secondary lysosomes, which were visualized in the structure of which degeneratively altered fragments of the membranes of the granular endoplasmic reticulum. The fibroblast cytoplasm contained large lipid inclusions (Fig. 2A).

Mitochondria are small, containing truncated cristae. The outer mitochondrial membranes were loosened and contained foci of destruction. The mitochondrial matrix had a finely granular structure and average electron density. Lamellar cytoplasmic Golgi complex of fibroblasts is reduced and represented by clusters of randomly oriented, loosened fragments of smooth membranes. The cytoplasmic membranes of fibroblasts were loosened and contained a large number of foci of destruction. Next to the fibroblasts of the newly formed connective tissue filling the wound channel, a large number of bundles of randomly oriented collagen fibers with varying degrees of osmiophilia were found (Fig. 2B).

In the preparations, fibrocytes detected with totally destroyed intracellular membranes and organelles. Around the fibrocytes was an extensive network of randomly oriented collagen fibers with inclusions of osmiophilic lipid drops. Characteristic is the varying degree of osmiophilia of bundles of collagen fibers (Fig. 2C). Therefore, all fibroblasts found in the newly formed fibrous tissue filling the wound canal are secondary. That is, this fibrous tissue arose on the 60th day in place of the previously formed, but not resistant fibrous tissue, which is destroyed. This is evidenced by dying mature fibroblasts with atrophic and necrotic changes.

On the 30th day after the simulated gunshot shrapnel wound, неоднозначные changes in scar tissue fibroblasts were revealed. Nuclear membrane invaginations, secondary lysosomes in the cytoplasm were detected. These features indicate the metabolic activity of fibroblasts. The largest numbers of fibroblasts had a typical ultrastructural organization and were surrounded by a

large number of synthesized collagen fibers.

At the same time, some of the preparations of these terms showed fibroblasts, with signs of various dystrophic processes in the form of focal destruction of intracellular membrane structures. The nuclear membrane became tortuous and had small foci of destruction.

However, there were signs of maturity of fibrous tissue. This is evidenced by the definitive forms of fibroblast development – fibrocytes. The cytoplasm of fibrocytes contained a small number of organelles with signs of focal destruction, the inclusion of lipids and secondary lysosomes. Such changes are usually observed with focal destruction and ongoing processes of remodeling of the muscle scar at these times [15]. That is, against the background of the dominant number of active fibroblasts participating in the compensatory-adaptive processes, the mature fibrous tissue that forms the wound canal is destroyed. Consequently, the newly formed fibrous tissue up to 30 days, which filled the muscle defect in the wound channel, is not stable and is formed against the background of maturing, but decaying tissue, not for the first time.

On day 60, fibrocytes with totally destroyed intracellular membranes and organelles were detected. Around them was an extensive network of randomly oriented collagen fibers with inclusions of osmiophilic lipid drops. Such changes and a revealed decrease in the synthetic activity of fibroblasts correspond to the depletion of repair processes [14].

It was found that there are convoluted bundles of collagen fibers near fibroblasts with different osmiophilia. This can be caused by exposure to heavy metal ions. They could get into the wound channel as a result of the passage of the damaging element. It is also possible the sedimentation of metal ions dissolved in the tissue fluid from the material of the damaging element. The described dystrophic and destructive disorders of fibroblast organelle from the area of the gunshot canal do not depend on the timing of observation. These disorders are the result of mitochondrial dysfunction, which disrupts intracellular bioenergy.

Conclusion. On the 30th day after the gunshot wound, the scar tissue is not yet fully mature. This is documented by a significant number of fibroblasts and a smaller number of mature cells of fibrous tissue – fibrocytes.

On the 30th day after a gunshot wound, most of the cells of the scar tissue of the wound canal, femoral muscle of rabbits was represented by fibroblasts with a disturbed structure of nuclei and cytoplasm, often characteristic of compensatory-adaptive, synthetic and reparative processes. Fibroblasts were surrounded by a large number of collagen fibers.

It should be emphasized that a small number of fibroblasts were detected in the preparations, the субклеточная organization of which indicated the course of intracellular dystrophic processes. Single fibroblasts contained organelles whose ultrastructural architectonics indicated the occurrence of catabolic processes, accompanied by the formation of secondary lysosomes and foci of cytoplasm apoptosis. Consequently, already mature fibrous tissue undergoes destruction of non-gunshot genesis.

Sixty days after a gunshot wound, the submicroscopic organization of fibroblasts from the wound canal area subjected to disorders associated with a decrease in the synthetic activity of fibroblasts. A significant portion of fibroblasts is turned into fibrocytes. In the tissue areas surrounding fibrocytes, a large number of bundles of collagen fibers are determined, that have varying degrees of osmiophilia, which is probably caused by the presence of heavy metal ions in the wound channel remaining after the damaging element passed through the femoral muscle.

The above documents the good maturation of the formed connective tissue of the wound canal. However, the presence of young fibroblasts and their functional activity denies the complete completion of this process by day 60.

Limitations. This study has certain limitations. First of all, gunshot shrapnel wounds were modeled in the laboratory and may differ from actual shrapnel wounds received during a combat injury. The period of taking histological material is limited to 60 days after a simulated gunshot shrapnel wound. Further changes in skeletal muscle fibroblast rearrangements were not investigated. The results obtained may be useful for further studies of this problem.

Funding. This study was funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget.

REFERENCES

1. Brożek-Mucha Z. Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis for chemical and morphological characterisation of the inorganic component of gunshot residue: selected problems. // *Biomed Res Int.* 2014;2014:428038. doi: 10.1155/2014/428038.
2. Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>.
3. Elster EA, Butler KF, Rasmussen TE. Implications of Combat Casualty Care for Mass Casualty Events. // *JAMA.* 2013;310(5):475–6.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. ETS No.123, Strasbourg, 18.III.1986.
5. Franke A, Bieler D, Friemert B, Schwab R, Kollig E, Güssgen C. The First Aid and Hospital Treatment of Gunshot and Blast Injuries. // *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(14):237–43. doi: 10.3238/arztebl.2017.0237.
6. Graham SM, Wijesekera MP, Laubscher M, Maqungo S, Held M, Ferreira N, Harrison WJ. Implant-related sepsis in lower limb fractures following gunshot injuries in the civilian population: A systematic review. // *Injury.* 2019 Feb;50(2):235–43. doi: 10.1016/j.injury.2018.12.008.
7. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition. National Research Council. Washington, DC: The National Academies Press; 2011:246. <https://doi.org/10.17226/12910>.
8. Harjai MM. Combat wounds in Iraq and Afghanistan from 2005 to 2009. // *Med J Armed Forces India.* 2013;69(1):93. doi:10.1016/j.mjafi.2012.08.003.
9. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. // *Front Pharmacol.* 2014;5:123. doi: 10.3389/fphar.2014.00123.
10. Kourkoutis LF, Plitzko JM, Baumeister W. Electron Microscopy of Biological Materials at the Nanometer Scale. // *Annual Review of Materials Research.* 2012;42:33–58. doi: 10.1146/annurev-matsci-070511-155004.
11. Laumonier T, Menetrey J. Muscle injuries and strategies for improving their repair. // *J Exp Orthop.* 2016;3(1):15. doi: 10.1186/s40634-016-0051-7.
12. Lechner R, Achatz G, Hauer T, Palm HG, Lieber A, Willy C. Patterns and causes of injuries in a contemporary combat environment. // *Unfallchirurg.* 2010;113(2):106–13. German. doi: 10.1007/s00113-009-1732-9.
13. Liu J, Saul D, Böker KO, Ernst J, Lehman W, Schilling AF. Current Methods for Skeletal Muscle Tissue Repair and Regeneration. // *Biomed Res Int.* 2018;2018:1984879. doi: 10.1155/2018/1984879.
14. Masci VL, Taddei AR, Gambellini G, Giorgi F, Fausto AM. Ultrastructural investigation on fibroblast interaction with collagen scaffold. // *J Biomed Mater Res A.* 2016;104(1):272–82. doi: 10.1002/jbm.a.35563.
15. Mendias CL. Fibroblasts take the centre stage in human skeletal muscle regeneration. // *J Physiol.* 2017;595(15):5005. doi: 10.1113/JP274403.
16. Stroud RK, Hunt WG. Gunshot wounds: A source of lead in the environment. In Watson RT, Fuller M, Pokras M, Hunt WG, editors. *Ingestion of Lead from Spent Ammunition: Implications for Wildlife and Humans.* The Peregrine Fund, Boise, Idaho, USA; 2009. p. 119–25. doi: 10.4080/ilsa.2009.0109.
17. Tracy LE, Minasian RA, Caterson EJ. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. // *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(3):119–36. doi: 10.1089/wound.2014.0561.
18. Yakovenko VV, Grechanik EI, Abdullayev RYa, Gumenyuk KV, Sobko IV. Modeling of the influence of fragments of ammunition on the biological tissue of a military in protective elements of combat equipment. // *Azerbaijan Medical Journal.* 2020;5:107–15.

SUMMARY

DYNAMICS OF ULTRASTRUCTURAL REARRANGEMENTS OF SKELETAL MUSCLE FIBROBLASTS AFTER SIMULATED GUNSHOT SHRAPNEL WOUNDS

¹Mikhaylusov R., ²Negoduyko V., ¹Pavlov S., ³Oklei D., ¹Svyrydenko L.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ²Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ministry of Defense of Ukraine; ³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Purpose of the study the peculiarities of rearrangements of skeletal muscle fibroblasts surrounding the wound canal at various times after an experimentally modeled gunshot shrapnel wounds.

Experimental modeling of gunshot shrapnel wounds of soft tissues has been carried out on 20 laboratory animals – breeding rabbits of the breed «Chinchilla». To laboratory animal was caused a gunshot wound in the sartorius area with the gun «Fort-

12» caliber 9 mm. The initial velocity of the fragment was 305 m/s. Ultrathin muscle sections were examined using an EM-125 electron microscope at accelerating voltage of 75 kV, with a magnification of 20000 - 60000 arm.

In an experiment it was revealed that on the thirtieth day most of the fibroblasts of the wound canal in the femoral muscle tissue had an ultrastructure characteristic of the course of compensatory-adaptive, synthetic, and reparative processes. Sixty days after a gunshot wound, the submicroscopic organization of fibroblasts from the wound canal area undergoes disorders associated with a decrease in the synthetic activity of fibroblasts.

Keywords: fibroblast ultrastructure, simulated gunshot shrapnel wound, focal organelle destruction.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ПЕРЕСТРОЕК ФИБРОБЛАСТОВ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАННОГО ОГНЕСТРЕЛЬНОГО ОСКОЛОЧНОГО РАНЕНИЯ

¹Михайлусов Р.Н., ²Негодуйко В.В., ¹Павлов С.Б.,
³Оклей Д.В., ¹Свириденко Л.Ю.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования; ²Военно-медицинский клинический центр Северного региона Министерства обороны Украины; ³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Цель исследования – определить особенности перестройки фибробластов скелетных мышц, окружающих раневой канал, в разные сроки после экспериментально смоделированного огнестрельного осколочного ранения.

Экспериментальное моделирование огнестрельных осколочных ранений мягких тканей проведено на 20 лабораторных животных - племенных кроликах породы Шиншилла. Лабораторным животным наносилось огнестрельное ранение в область мышц бедра из пистолета «Форт-12» калибра 9 мм. Начальная скорость осколка 305 м/с. Ультратонкие срезы мышц исследованы на электронном микроскопе ЭМ-125 при ускоряющем напряжении 75 кВ, с увеличением 20000-60000 крат.

В эксперименте выявлено, что на тридцатые сутки большая часть фибробластов раневого канала в мышечной ткани бедра имела ультраструктуру, характерную для компенсаторно-приспособительных, синтетических и репаративных

процессов. Спустя шестьдесят дней после огнестрельного ранения субмикроскопическая организация фибробластов из области раневого канала претерпевает нарушения, связанные со снижением синтетической активности фибробластов.

რეზიუმე

ჩონჩხის კუნთების ფიბრობლასტების ულტრასტრუქტურული ცვლილებების დინამიკა ცეცხლნასროლი ნამსხვრევი ჭრილობის მოდელირების შემდეგ

¹რ.მიხაილუსოვი, ²ა.ნეგოდუიკო, ¹ს.პავლოვი, ³დ.ოკლეი,
¹ლ.სვირიდენკო

¹ხარკოვის დიპლომის შემდგომი სამედიცინო განათლების სამედიცინო აკადემია; ²უკრაინის თავდაცვის სამინისტროს ჩრდილოეთის რეგიონის სამხედრო-სამედიცინო კლინიკური ცენტრი; ³ხარკოვის ვ.კარაზინის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჭრილობის არხის მიმდებარე ჩონჩხის კუნთების ფიბრობლასტების გარდაქმნის თავისებურებების განსაზღვრა ექსპერიმენტულად მოდელირებული ცეცხლნასროლი ნამსხვრევი ჭრილობის შემდეგ სხვადასხვა ვადაზე.

რბილი ქსოვილებს ცეცხლნასროლი ნამსხვრევი ჭრილობის ექსპერიმენტული მოდელირება ჩატარდა 20 ლაბორატორიულ ცხოველზე – შინშილას ჯიშის ბოცვერებზე. ლაბორატორიულ ცხოველებს ცეცხლნასროლი ჭრილობა მიყენებული ჰქონდა თეძოს მიდამოში 9 მმ კალიბრის პისტოლეტიდან “ფორტი-12”; ნამსხვრევის საწყისი სიჩქარე – 305 მ/წმ.

კუნთების ულტრათხელი ანათლეები გამოკვლეულია ელექტრონულ მიკროსოპზე ЭМ-125, ამანქარებული ძაბვით 75 კვ, 20000-60000-ჯერადი გადიდებით.

ექსპერიმენტულად დადგენილია, რომ ოცდამეათე დღეს ჭრილობის არხის კუნთოვანი ქსოვილის ფიბრობლასტების ნაწილს ჰქონდა კომპენსაციურ-შემგუებლობითი, სინთეზური და რეპარაციული პროცესებისათვის დამახასიათებელი ულტრასტრუქტურა. ცეცხლნასროლი ჭრილობის მიყენებიდან სამოცი დღის შემდეგ ფიბრობლასტების სუბმიკროსკოპიულ ორგანიზებაში აღინიშნა ფიბრობლასტების სინთეზური აქტივობის დაქვეითებასთან დაკავშირებული დარღვევები

COMPARATIVE HYGIENIC CHARACTERIZATION OF AIR POLLUTION AND ITS IMPACT ON THE TBILISI POPULATION'S HEALTH

Bezarashvili S.

Tbilisi State Medical University. Department of Nutrition, Anti-Aging Medicine, Environment and Occupational Health

One of the current problems among preventive medicine and public health is the state of the environment. To solve it, the concept of green economy, designed to ensure a healthy ecology, is important. Thus, the solution of this problem implies the complexity of economic and ecological-hygienic measures.

The state of atmospheric air occupies a leading place in the complex of environmental factors affecting human health [8,12]. Quantitative depiction of the damage caused to humanity by air pollution is difficult, although its scale is beyond doubt. For example, at the end of the 20th century, the damage caused by air pollution in the United States amounted to 16 billion, reached 250 million pound sterling in the UK, and 200 million yens in Japan; In Europe, the 36 kg of particulate matter suspended in the atmosphere falls per person on average, while 25% of the population is exposed to NO₂. That is why the implementation of measures against air pollution should be considered as one of the important priorities of each state, especially considering that the so-called transboundary movement is typical for airborne pollutants [2].

It should be noted that a number of international conventions and agreements have been adopted on this issue, which provide for the need to improve the quality of ambient air and reduce its negative impact on public health [4,6,15], and that the Third Ministerial Conference on Environment and Health (London, United Kingdom, 1999) recognized that 50% of communicable diseases in the population are caused by environmental pollution [3].

The problem of atmospheric air protection is very urgent for our capital due to its peculiar geographical location, relief features and nature of construction, which often poses a serious problem for the natural ventilation of the celestial and other zones. There are studies according to which the degree of impact of ambient air on the health of the population is directly proportional to the intensity of pollution [11]. However, this impact is manifested not only in the direct cause of diseases, but also in the general reactivity of the organism, in the deterioration of well-being, in the ability to work, or in changes whose subjective assessment leads to the formation of certain nonspecific complaints in the population [14,9]. In this regard, it is interesting and informative to analyze by Tbilisi population the self-assessment data on the dependence of the state of own health on the air pollution. Such an analysis was conducted by us at the initial stage of the study, in 2017, on a relatively numerically limited contingent, which, consequently, revealed certain trends [7].

It is interesting, however, what kind of trend has emerged in the dynamics in this regard, given that the monitoring of the air condition of the capital has improved somewhat since 2016; in particular, the number of automatic stations has increased, and a gradual indicator survey of ambient air is also conducted annually [5].

The aim of the study was to investigate the dependence of the health self-assessment and well-being of the population of Tbilisi on the air pollution degree.

Materials and methods. To analyze the atmospheric air condition in Tbilisi, we used the data of the research conduct-

ed by the National Environmental Agency of the Ministry of Environment Protection and Agriculture of Georgia for years (2016-2019), in particular, average annual concentrations ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) of major air pollutants in Tbilisi by individual districts. We identified four districts according to the location of automatic air monitoring stations (Table 1). The population was surveyed by a special questionnaire to find out the nature of its connection with the self-assessment of its own health condition and its connection with air pollution. The questionnaire is based on a 2013 study by the WHO. We validated the questionnaire, after which the survey started in September 2017 and ended in March 2018. Respondents were selected through the door-to-door method in different districts of Tbilisi, taking into account the degree of air pollution. The visit was conducted in 830 families, out of which 335 female and 233 male respondents took part in the survey (568 in total). Criteria for inclusion in the anonymous study were relevant knowledge of the Georgian language knowledge, cognitive ability, age and living in the existing area for at least 5 years. 262 respondents were excluded from the study; 138 participants refused to participate, while 124 questionnaires were incompletely filled out and canceled. The questionnaire was statistically processed in the SPSS program.

The survey consists of three parts. The first part includes the respondent's passport data, while the second part includes questions about air pollution and the source of emissions in the existing area. The third part deals with the possible determination of the connection between the degree of air pollution and the deterioration of the state of health.

The survey data were processed using variational statistics methods; the reliability of the difference between the comparable values was assessed by the Student's reliability coefficient (t, P). The obtained data were processed using SPSS statistics.

Results and discussion.

A. Retrospective analysis of the air condition in the capital. According to the National Environment Agency of the Ministry of Environment Protection and Agriculture of Georgia, the level of air pollution in Tbilisi is average - data from automated stations in Tbilisi in 2017 show that the maximum concentrations of ozone, sulfur dioxide, nitrogen oxides and carbon monoxide in the air near the ground exceed the national maximum indicator (MAC) by 1.5-2 times [1,5].

It should be noted that the National Environmental Agency, in addition to constant monitoring through automatic stations, annually conducts an indicator survey of air pollution in four stages, several times a quarter: in March, June, September and December. The most congested streets in different parts of the capital have been selected for indicator survey in the capital. Concentrations of nitrous oxide, benzene and ozone in the air are measured as part of the indicator study. In 2019, at all four stages of this study, the maximum concentrations of NO₂ on Rustaveli Avenue (Mtatsminda-Sololaki district) were 2.1-2.5 times higher than the corresponding MAC (40 $\mu\text{kg}/\text{m}^3$); in the first and second stages, Melikishvili (Vake district) and Ketevan Tsamebuli (Isani-Samgori district) avenues were also distinguished in this respect, where the concentration was 1.85 times and, respectively, 1.93 times higher than allowed. In the second

phase of the study, the concentration of this gas exceeded MAC (1.88 times) in Varketili as well. It is noteworthy that very few of the surveyed locations were clean; almost in all the streets, especially Ushangi Chkheidze (Didube-Chugureti district), Irakli Abashidze (Vake district), Ioane Petritsi (Saburtalo district), Tsothe Dadiani (Didube-Chugureti district), as well as on Tsereteli and Gamsakhurdia avenues (Didube-Chugureti and Saburtalo districts, respectively), nitrogen oxide concentration was 1.03–1.7 times higher than the MAC.

Since 2016, as mentioned above, the number of automatic stations in Tbilisi has increased, although no significant change in the content of these pollutants, either in positive or negative terms, according to the maximum single concentration rate, has been observed. Average annual concentrations of major atmospheric air pollutants over a relatively long (2016-2019) observation period are determined along with the maximum single

concentrations [5]. The picture revealed as a result of the research conducted in all three years in this direction is presented in the table below.

As can be seen from the table, the average annual rates of dust and nitrous oxide, since 2016, remain steadily rising on Tsereteli Avenue (49 µg/m³- 63 µg/m³) and, partly, on Kazbegi Avenue (35 µg/m³ - 42 µg/m³).

B. Population survey results. As mentioned above, the selection of respondents took into account their residential area and the degree of air pollution in this area. The diagram presented below shows that most respondents were selected from the most polluted Vake-Saburtalo, Didube-Chugureti and Gldani-Nadzaladevi districts, relatively few - from Isani-Samgori and Mtatsminda-Sololaki districts. At the same time, most of them, i.e. 386 people out of 568 (68%) live in the district for more than 10 years, and 81 (14.3%) for 5 to 10 years.

Table. Average annual concentrations (µkg/m³) of major air pollutants in Tbilisi City by individual districts

Weather Station	Location	PM10 (µkg/m ³)				PM2.5 (µkg/m ³)				NO2 (µkg/m ³)			
		2016	2017	2018	2019	2016	2017	2018	2019	2016	2017	2018	2019
Air quality monitoring automatic weather station	Tsereteli Ave. 105, Tbilisi	63	59	51	49	29	26	23	24	58	58	56	38
	Kazbegi Ave. (Red Garden), Tbilisi	35	41	42	37	18	18	17	17	41	37	35	33
	Varketili, Tbilisi	33	39	38	39	19	20	19	20	30	29	9	35
	Marshal Gelovani Ave., 6 (mobile weather station)	-	-	36	35	-	-	17	19	-	-	36	35
	MAC	40 µkg/m ³				25 µkg/m ³				40 µkg/m ³			

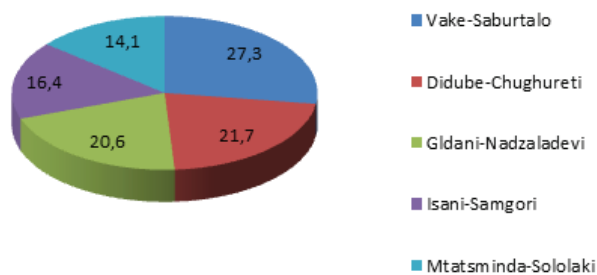


Fig. 1. Distribution of respondents by residential districts AQEDAN

62.3% of the respondents (354 people) think that the air condition in the area around their home is moderately or heavily polluted, while 37.7% (214 people) think that the air is less or not polluted at all. These respondents were therefore grouped into groups of appropriate names (less polluted and highly polluted).

Fig. 2 shows how the respondents of the groups distribute the main causes of atmospheric air pollution in the area around their dwelling according to the share of each of them. In particular, both groups believe that the main cause of ambient air pollution is motor vehicle exhaust gases, followed by atmospheric dust. It is noteworthy that both groups consider the share of industrial emissions to be very small ($P > 0.5$).

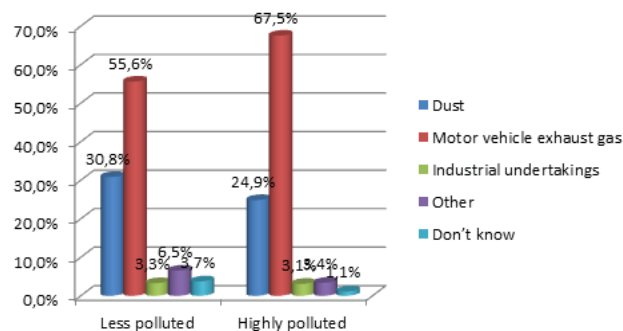


Fig. 2. What is the main cause of air pollution within the territory adjoining your lodging?

Interestingly, respondents in both groups had almost identical opinions when self-assessing the incidence of respiratory diseases (diagram 3). Namely, 44% of both groups believe that the incidence of respiratory diseases has really increased significantly, particularly in recent years; Slightly different but significant proportions of both groups deny the increase in the incidence of respiratory diseases during this period; also slightly different in number from each other, although a small proportion of both groups fails to observe such effects, and therefore does not have a clear opinion on this issue ($P > 0.5$).

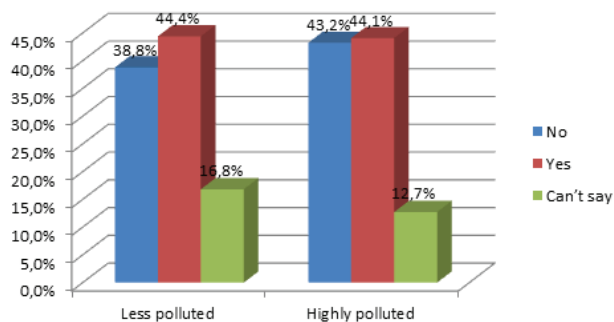


Fig. 3. Did respiratory disease incidence increase among respondents during the last five years?

What do respondents relate the increase in respiratory disease incidence in recent years to? Respondents from both groups gave similar answers to this question (Fig. 4). In the group that considers air to be highly polluted, 42.4% (150 respondents) attribute the increase in these diseases to motor vehicle exhaust gas; 38.4% (135 respondents) are not bothered by this problem. Presumably, this is the contingent that denies the increasing incidence of respiratory diseases in recent years. In the second group, 31% (67 respondents) also consider motor vehicles to be the cause of the increase in respiratory diseases; although about as many do not suffer from this problem.

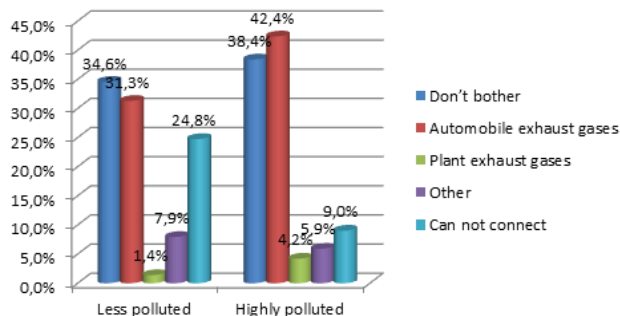


Fig. 4. What is the cause of prevalence of respiratory disease?

A very large proportion of respondents (76-87%) in both groups believe that air pollution in the area around their home affects their health status and a relatively small proportion do not consider the impact of these factors to be very significant ($P > 0.5$) (Fig. 5).

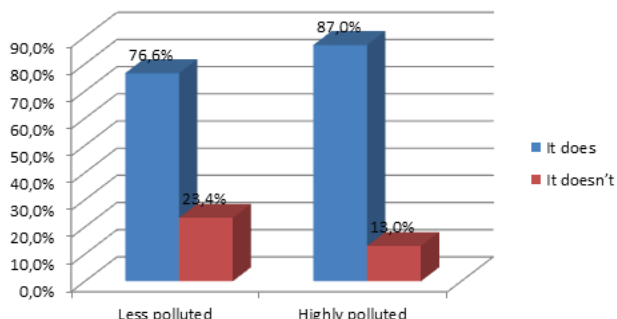


Fig. 5. Does the polluted environment affect your health?

A significant proportion of respondents in both groups (70-85%) also negatively assess the role of air pollution in general and consider it as a risk factor not only for their own health but also for the health of the population as a whole ($P > 0.5$) (Fig. 6).

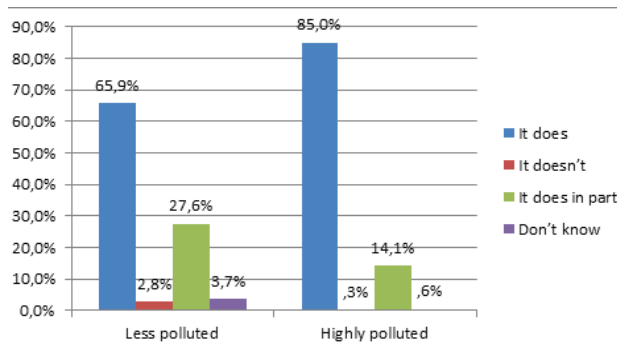


Fig. 6. Does the air pollution endanger the population's health?

It is important to note that the majority of respondents of both groups (53-54%) associate their own health with atmospheric air pollution in their residential area ($P > 0.5$) (Fig. 7).

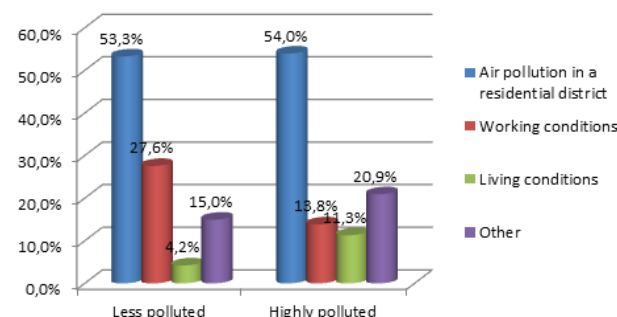


Fig. 7. What do you associate the deterioration of health with?

According to the results of the population survey, the residents of Vake-Saburtalo, Didube-Chugureti and Gldani-Nadzaladevi districts are among the representatives of the group of respondents who generally consider the air to be highly polluted. From the second group, the residents of Mtatsminda-Sololaki, Gldani-Nadzaladevi and Vake-Saburtalo districts characterize the air condition in the area around their residence as the most negative (Fig. 8).

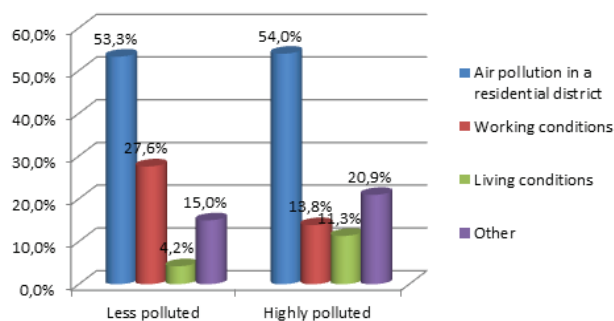


Fig. 8. Polluted air assessment by respondents according to districts

As we can see, dividing the respondents into two groups and discussing their responses in a differentiated manner did not reveal any significant differences in their self-assessments. In general, the vast majority of respondents consider the air in residential areas to be polluted (the most dissatisfied in this regard are the residents of Vake-Saburtalo, Didube-Chugureti and Gldani-Nadzaladevi districts), name motor vehicle emissions as

the main cause of pollution, connect the deterioration of their health condition with air pollution and realize the importance of polluted air as a risk factor, both for themselves and for the health of the whole population.

The survey data were compared with the objective data of the atmospheric air condition survey by individual districts of Tbilisi. As a result of their comparison, it can be concluded that the objective and subjective data of the survey are somewhat consistent with each other. The feelings of the majority of respondents surveyed in the districts allocated by us coincide with the results of the data of objective surveys conducted in the same districts. Self-assessment by the population of the atmospheric air status from data identifying the health factors correlates with the self-assessment of its impact on the health status and is consistent with objective indicators of air condition.

The survey results make it possible to develop the following appropriate preventive measures:

- Developing and adopting a national action plan in the field of air quality management; allocate financial resources and promote the establishment of best available technologies and practices for the elimination of existing air pollution in enterprises and municipalities.
- Developing and implementing specific air protection plans for the most problematic areas of the industry, based on the «polluter pays» principle.
- Carrying out complex studies and planning joint activities by the Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Labor, Health and Social Affairs of Georgia and the Ministry of Environment and Agriculture to identify population health «hotspots» related to air pollution.
- Gradual implementing on the territory of Georgia of the legal norms established by the EU legislation in the field of protection from atmospheric air pollution.

REFERENCES

1. ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურება საქართველოში – ევროინტეგრაციასთან დაკავშირებული გამოწვევები, ღია საზოგადოების ფონდი. თბილისი: 2018; 1-7.
2. კვერენხილაძე რ. ბუნებრივი გარემოს ჰიგიენა. თბილისი: თსსუ. – 2019. – 258.
3. კორძაია ქ. საქართველოს ატმოსფერული ჰაერის ხარისხობრივი მდგომარეობის შესწავლა და მისი დაბინძურებისგან დაცვის ზოგიერთი მეთოდი. დისერტაცია. – თბილისი: 2012.
4. საქართველოს გარემოსდაცვა და ბუნებრივი რესურსების დაცვის სამინისტროს ეროვნული მოხსენება გარემოს მდგომარეობის შესახებ (2001-2005 წწ)/ ორპუსის ცენტრი საქართველოში. – 2011.
5. საქართველოს ტერიტორიაზე ატმოსფერული დაბინძურების წელიწადეული, საქართველოს გარემოს დაცვის და სოფლის მეურნეობის სამინისტროს გარემოს ეროვნული სააგენტო. 2017; 7.
6. საქართველოს გარემოს დაცვის მოქმედებათა ეროვნული პროგრამა (2011-2015).
7. ს. ბეზარაშვილი. ქ. თბილისის ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურების მოსახლეობის ჯანმრთელობაზე გავლენის თვითშეფასების შესწავლის შედეგები. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2017; 2: 44-47.
8. Карелин Н.А., Ломтев А.Ю., Мозжухина Н.А., Еремин Г.Б., Никонов В.А. Методические проблемы мониторинга мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе населенных мест.// Гигиена и санитария. - 2016. - 10. - С. 980-985.

9. Allen JG, MacNaughton P, Satish U, Santanam S, Vallarino J, Spengler JD. Associations of Cognitive Function Scores with Carbon Dioxide, Ventilation, and Volatile Organic Compound Exposures in Office Workers: A Controlled Exposure Study of Green and Conventional Office Environments. *Environ Health Perspect.* 2016 Jun;124(6):805-12. doi: 10.1289/ehp.1510037.
10. DeMarini DM, Brooks LR, Warren SH, Kobayashi T, Gilmour MI, Singh P. Bioassay-directed fractionation and salmonella mutagenicity of automobile and forklift diesel exhaust particles. // *Environ Health Perspect.* 2004 Jun;112(8):814-9. doi: 10.1289/ehp.6578. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2019 Sep;127(9):99003.
11. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health.* 2020 Feb 20;8:14. doi: 10.3389/fpubh.2020.00014.
12. Ghorani-Azam A, Riahi-Zanjani B, Balali-Mood M. Effects of air pollution on human health and practical measures for prevention in Iran. *J Res Med Sci.* 2016 Sep 1;21:65. doi: 10.4103/1735-1995.189646.
13. Mannucci PM, Franchini M. Health Effects of Ambient Air Pollution in Developing Countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Sep 12;14(9):1048. doi: 10.3390/ijerph14091048
14. How does air pollution affect our health? Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/327447#air-pollution>
15. Pisoni E., Guerreiro C., Lopez-Aparicio S., Guevara M., Cuvelier C. Supporting the improvement of air quality management practices: The “FAIRMODE pilot” activity 2019; 122-130.
16. World Health Organization. Health Risk of air pollution in Europe. // Available in www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/234026/e96933.pdf

SUMMARY

COMPARATIVE HYGIENIC CHARACTERIZATION OF AIR POLLUTION AND ITS IMPACT ON THE HEALTH OF TBILISI POPULATION'S

Bezashvili S.

Tbilisi State Medical University. Department of Nutrition, Anti-Aging Medicine, Environment and Occupational Health

For the purpose of comparative hygienic characterization of the atmospheric air of Tbilisi, an analysis of the data of the National Environmental Agency of the Ministry of Environment Protection and Agriculture of Georgia on the Tbilisi City air condition according to separate districts was made. In addition, a population survey was conducted through a special questionnaire in order to assess the air pollution degree and its impact on the health. Respondents were selected in different districts of Tbilisi, taking into account the air pollution degree. According to the objective data of the survey, the air in different parts of Tbilisi is more or less polluted with dust and exhaust fumes; Vake-Saburtalo, Didube-Chugureti and Gldani-Nadzaladevi districts are especially distinguished in this respect. Subjective data are in some correlation with them: self-assessment of air condition by the population is related to self-assessment of its impact on health and corresponds to objective indicators of air condition. The obtained results form the basis for the development of appropriate preventive measures.

Keywords: Air Pollution, atmospheric air, state of health, self-assessment, air condition.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА Г. ТБИЛИСИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

Безарашвили С.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент питания, антивозрастной медицины, окружающей среды и гигиены труда, Грузия

С целью сравнительной гигиенической характеристики атмосферного воздуха г. Тбилиси проведен анализ данных Национального агентства по окружающей среде Министерства охраны окружающей среды и сельского хозяйства Грузии о состоянии воздуха в городе Тбилиси по отдельным районам и опрос населения с помощью специальной анкеты с целью оценки степени загрязнения воздуха и его влияния на здоровье. Респонденты отбирались в разных районах Тбилиси с учетом степени загрязнения воздуха. Согласно

объективным данным исследования, воздух в разных частях Тбилиси загрязнен пылью и выхлопными газами, особенно выделяются районы Ваке-Сабуртало, Дидубе-Чугурети и Глдани-Надзаладеви. Субъективные данные находятся в некоторой корреляции с ними: самооценка состояния воздуха населением связана с самооценкой его влияния на здоровье и соответствует объективным показателям состояния воздуха. Полученные результаты послужат основой для разработки соответствующих профилактических мероприятий.

რეზიუმე

ქ. თბილისის ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურებისა და მოსახლეობის ჯანმრთელობაზე გავლენის შედარებითი ჰიგიენური დახასიათება

ს. ბეზარაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კვების, ასაკობრივი მედიცინის, გარემოსა და პროფესიული ჯანდაცვის დეპარტამენტი, საქართველო

ქ. თბილისის ატმოსფერული ჰაერის შედარებითი ჰიგიენური დახასიათების მიზნით ჩატარდა საქართველოს გარემოს დაცვისა და სოფლის მეურნეობის სამინისტროს გარემოს ეროვნული სააგენტოს მონაცემების ანალიზი ქ. თბილისის ატმოსფერული ჰაერის მდგომარეობის შესახებ ცალკეული უბნების მიხედვით. სპეციალური ანკეტის საშუალებით ჩატარდა მოსახლეობის გამოკითხვა ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურების ხარისხის შეფასებისა და ჯანმრთელობაზე გავლენის თვითშეფასების მიზნით. რესპოდენტების შერჩევა ჩატარდა ქ. თბილისის სხვადასხვა რაიონში ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურების ხარისხის

გათვალისწინებით. კვლევის ობიექტური მონაცემების თანახმად, თბილისის სხვადასხვა უბანში ატმოსფერული ჰაერი დაბინძურებულია მტკრითა და ავტოტრანსპორტის გამონაბოლქვი აირებით, განსაკუთრებით გამოირჩევა ვაკე-საბურთალოს, დიდუბე-ჩუგურეთისა და გლდანი-ნაძალადევის რაიონები. მოსახლეობის მიერ ატმოსფერული ჰაერის მდგომარეობის თვითშეფასება კავშირშია ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე მისი გავლენის თვითშეფასებასთან და შეესაბამება ჰაერის მდგომარეობის ობიექტურ მანევრებს. მიღებული შედეგები საფუძველს ქმნის სათანადო პროფილაქტიკური ღონისძიებების შემუშავებისათვის.

MOLECULAR MARKERS OF THE PROGRESSION OF CONJUNCTIVAL NEOPLASTIC EPITHELIAL LESIONS

¹Nikolaishvili N., ¹Chichua G., ²Muzashvili T., ²Burkadze G.

¹The New Vision University, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Conjunctival lesions can vary from benign, premalignant and malignant lesions [1]. In USA, 52% of conjunctival tumors are benign, 18% of the lesions are pre-malignant and malignant lesions develop in 30% of cases [1]. Pterigea is the most common benign lesion of the conjunctiva. It is considered as degenerative disease; However it bears some molecular features common to malignant tumors. Ljubojevic et al., found that 44% of pterigea cases are characterised with the mutation of p53 gene and 9% of the lesions are characterised with high proliferative activity, based on Ki67 labelling index [2]. Several studies also indicate the PCNA and Cyclin D1 activity in pterigea. In addition to proliferation markers, the presence of growth factors, tumor suppressor genes including p63 and apoptotic markers, including BCL2 has been also shown. According to Chui et al., 12% of pterigea cases are characterised with the co-occurrence of atypical epithelial and melanocytic foci [3]. Based on this data, one can assume that pterigea might be characterised with the malignant progression potential. Therefore the study of the molecular characteristics of this entity is very important [4]. In addition to pterigea, there are number of other common lesions in conjunctiva. Ocular surface squamous neoplasia, includes conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma, in addition to other epithelial changes from mild to moderate and severe atypia. According to the study of Gichuhi et al., the mentioned nosology is developed from conjunctival basal epithelial cells and the dysregulation of p53 plays an important role [5]. The progression of conjunctival intraepithelial neoplasia and carcinoma in situ to conjunctival squamous cell carcinoma is very common. Aoki et al., showed that proliferation nuclear antigen (PCNA) is more commonly expressed in squamous cell carcinoma and is relatively rare in dysplastic lesions, whilst the presence of p53 mutations is more common to dysplastic lesions. The results of this study suggest that the investigation of proliferation and differentiation markers might guide us to detect the early signs of malignancy and therefore to determine correct treatment and prognosis of the disease [6]. The aim of our study was to analyse the proliferation and apoptotic characteristics in conjunctival epithelial lesions, including actinic keratosis, pterigea, conjunctival intraepithelial lesions 1 to 3 (CoIN1-3) and in squamous cell carcinoma.

Material and methods. Study included formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissue sections of 10 normal conjunctivas, 12 actinic keratosis, 25 pterigeas, 14 CoIN1, 12 CoIN2, 8 CoIN3 and 7 squamous cell carcinoma, altogether 88 cases. FFPE tissue blocks were retrieved from the teaching, research and diagnostic laboratory of Tbilisi State Medical University. H&E stained sections were revised and diagnosed by two independent pathologists (T.M., G.B.). Squamous-glandular index was evaluated in H&E stained specimens as the number of glands in 10HPF. Tissue sections were stained by standard immunohistochemical procedure, using antibodies against: Ki67, Cyclin D1, Bcl2, phosphohistone H3, p53, p63 and CK7. The evaluation of marker

expression has been performed by two independent pathologists (T.M., G.B.) in two major compartments of the lesion, including the basal cell layer and superficial cell layer. The percentage of marker positive cells has been recorded and analysed with the following statistical methods: correlations were assessed using Spearman's rank test and comparisons between groups were evaluated using Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test. The sensitivity and specificity of the test was assessed using 95% confidence interval. P value <0.05 was considered as statistically significant. All statistical tests were performed using SPSS statistical software V20.00.

Results and discussion. The evaluation of squamous index in conjunctival epithelial lesions showed that the squamous index in normal conjunctiva was 67 ± 5.2 , in actinic keratosis it was 93.2 ± 6.7 , in pterigea squamous index was 69 ± 8.6 in CoIN1 squamous index was 76 ± 6.7 , in CoIN2 squamous index was 81 ± 10.8 , in CoIN3 squamous index was 95.3 ± 6.7 and in CSCC squamous index was 98.7 ± 1.1 . The evaluation of glandular index in conjunctival epithelial lesions showed that, the glandular index in normal conjunctiva was 33 ± 4.9 , in actinic keratosis the glandular index was 8 ± 4.4 , in pterigea the glandular index was 31 ± 4.3 , in CoIN1 the glandular index was 24 ± 6.1 , in CoIN2 the glandular index was 19 ± 5.6 , in CoIN3 the glandular index was 5.7 ± 2.3 and in CSCC the glandular index was 1.3 ± 0.4 . The calculation of squamous-glandular index (SGI) in conjunctival epithelial lesions showed the following results: the SGI in normal conjunctiva was 2 ± 1.1 , SGI in actinic keratosis was 11.25 ± 1.5 , SGI in pterigea was 3.1 ± 2 , SGI in CoIN1 was 3.2 ± 1 , SGI in CoIN2 was 4.3 ± 1.9 , SGI in CoIN3 was 16.7 ± 2.9 and the SGI in CSCC was 75.9 ± 2.8 .

The evaluation of proliferation markers in conjunctival epithelial lesions showed the following results: Ki67 labelling index in basal layer of normal conjunctiva was 5.4 ± 2.1 and in superficial layer it was 0 ± 0 , in actinic keratosis Ki67 labelling index was 19.7 ± 3.6 in basal layer and 3.8 ± 1.2 in superficial layer. In pterigea Ki67 labelling index was 8.1 ± 2.4 in basal layer and 2.2 ± 0.9 in superficial layer. In CoIN1 Ki67 labelling index was 19.6 ± 6.2 in basal layer and 0 ± 0 in superficial layer. In CoIN2 Ki67 labelling index was 21.3 ± 7.8 in basal layer and 2.5 ± 1 in superficial layer. In CoIN3 Ki67 labelling index was 25.3 ± 4.2 in basal layer and 23.7 ± 5.2 in superficial layer in CSCC Ki67 labelling index was 40.6 ± 4.6 in basal layer and 36.7 ± 7.3 in superficial layer.

The PHH3 labelling index in normal conjunctiva was 1 ± 0.4 in basal layer, in actinic keratosis PHH3 labelling index was 7 ± 2.1 in basal layer and 6.1 ± 2.3 in superficial layer, in pterigea PHH3 labelling index was 5 ± 1.9 in basal layer, in CoIN1 PHH3 labelling index was 8 ± 2.3 in basal layer, in CoIN2 PHH3 labelling index was 10 ± 3.7 in basal layer. The PHH3 labelling index in the superficial layer of normal conjunctiva, pterigea, CoIN1 and CoIN2 was 0 ± 0 . The PHH3 labelling index in CoIN3 was 12 ± 4.2 in basal layer and 10.7 ± 2.9 in superficial layer. The PHH3 labelling index in CSCC was 17 ± 5.5 in basal layer and 15.2 ± 3.3 in superficial layer.

Table 1. The distribution of squamous, glandular and squamous-glandular indexes in conjunctival epithelial lesions

	Squamous Index	Glandular index	Squamous-Glandular Index
Normal Conjunctiva	67±5.2	33±4.9	2
Actinic Keratosis	93.2±6.7	8±4.4	11.25
Pterigea	69±8.6	31±4.3	3.1
CoIN1	76±6.7	24±6.1	3.2
CoIN2	81±10.8	19±5.6	4.3
CoIN3	95.3±6.7	5.7±2.3	16.7
CSCC	98.7±1.1	1.3±0.4	75.9

Table 2. The distribution of proliferation index based on Ki67 and PHH3 labelling indexes in basal and superficial layers of conjunctival squamous lesions

	Ki67		PHH3	
	Basal	Superficial	Basal	Superficial
Normal Conjunctiva	5.4±2.1	0	1±0.4	0
Actinic Keratosis	19.7±3.6	3.8±1.2	7±2.1	6.1±2.3
Pterigea	8.1±2.4	2.2±0.9	5±1.9	0
CoIN1	19.6±6.2	0	8±2.3	0
CoIN2	21.3±7.8	2.5±1	10±3.7	0
CoIN3	25.3±4.2	23.7±5.2	12±4.2	10.7±2.9
CSCC	40.6±4.6	36.7±7.3	17±5.5	15.2±3.3

Table 3. The distribution of apoptotic index, based on Bcl2 and p53 in conjunctival epithelial lesions

	BCL2		P53	
	Basal	Superficial	Basal	Superficial
Normal Conjunctiva	94±5.6	92.2±9.3	0	0
Actinic Keratosis	6.7±1.9	12.9±4.5	24±4.3	16±2.6
Pterigea	23.2±3.7	91.9±7.2	12±3.8	0
CoIN1	60.3±10.9	87.6±6.3	11±3.6	0
CoIN2	20.5±5.1	90.2±10.7	15±2.2	0
CoIN3	5.4±2.1	10.7±2.6	27±4.3	13.7±3.3
CSCC	2.5±0.8	4.2±1.1	36±5.4	16.9±5.2

The evaluation of apoptotic index showed the following results: the Bcl2 labelling index in normal conjunctiva was 94±5.6 in basal layer and 92.2±9.3 in superficial layer; in actinic keratosis the Bcl2 labelling index was 6.7±1.9 in basal layer and 12.9±4.5 in superficial layer; in pterigea the Bcl2 labelling index was 23.2±3.7 in basal layer and 91.9±7.2 in superficial layer; in CoIN1 the Bcl2 labelling index was 60.3±10.9 in basal layer and 87.6±6.3 in superficial layer; in CoIN2 the Bcl2 labelling index was 20.5±5.1 in basal layer and 90.2±10.7 in superficial layer; in CoIN3 the Bcl2 labelling index was 5.4±2.1 in basal layer and 10.7±2.6 in superficial layer; in CSCC Bcl2 labelling index was 2.5±0.8 in basal layer and 4.2±1.1 in superficial layer.

The p53 mutations which were detected as complete loss of p53 or strong overexpression of p53 protein was not seen in normal conjunctiva; in actinic keratosis p53 mutations were detected in 24±4.3 cells in basal layer and 16±2.6 in superficial layer; in pterigea p53 mutations were detected in 12±3.8 cells in basal layer, in CoIN1 it was detected in 11±3.6 in basal layer and in

CoIN2 it was detected in 15±2.2 in basal layer; p53 mutations were not detected in superficial layer of pterigea, CoIN1 and CoIN2; p53 mutations were detected in 27±4.3 in basal layer and 13.7±3.3 cells in superficial layer in CoIN3; p53 mutations were detected in 36±5.4 in basal layer and 16.9±5.2 in superficial layer in CSCC.

The study of epithelial squamous and glandular epithelial markers, such as p63 and CK7 respectively showed the following results: the distribution of p63 in normal conjunctiva was 45±5.2 in basal cell layer and 50.5±5.5 in superficial layer; p63 distribution in actinic keratosis was 76±4.9 in basal layer and 82.5±5.6 in superficial layer; p63 distribution in pterigea was 52±2.4 in basal layer and 79.3±9.1 in superficial layer; in CoIN p63 distribution was 65±3.7 in basal layer and 67.2±8.2 in superficial layer; in CoIN3 the p63 distribution was 80±6.1 in basal layer and 86.8±10.2 in superficial layer; in CSCC the p63 distribution was 90±4.3 in basal layer and 95.2±12.3 in superficial layer.

Table 4. The distribution of P63, CK7 and P63/CK7 index in conjunctival epithelial lesions

P63		CK7		P63/CK7 Index	
Basal	Superficial	Basal	Superficial	Basal	Superficial
45±5.2	50.5±5.5	10±2.9	48±10.3	4.5	1.0
76±4.9	82±5.6	2.7±1.7	4.3±1.3	28.1	19.0
52±2.4	79.3±9.1	9±1.8	42±9.9	5.7	1.9
65±3.7	67.2±8.2	7.9±3.4	34±8.3	8.2	2.0
74±4.8	76.1±7.1	7±3.1	25±6.7	10.6	3.0
80±6.1	86.8±10.2	2.1±0.9	2.3±1.2	38	37.7
90±4.3	95.2±12.3	1.7±0.2	1.9±0.7	52.9	50.1

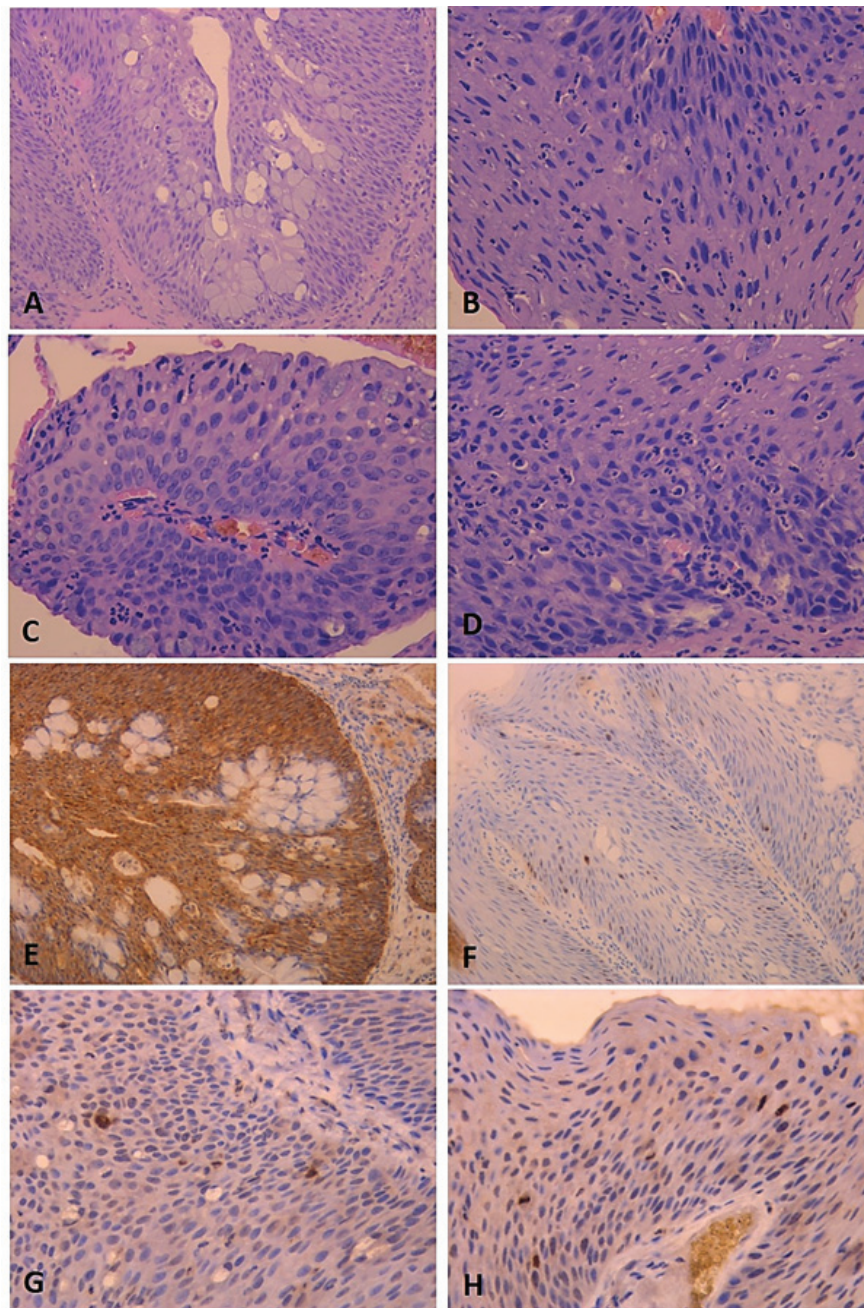
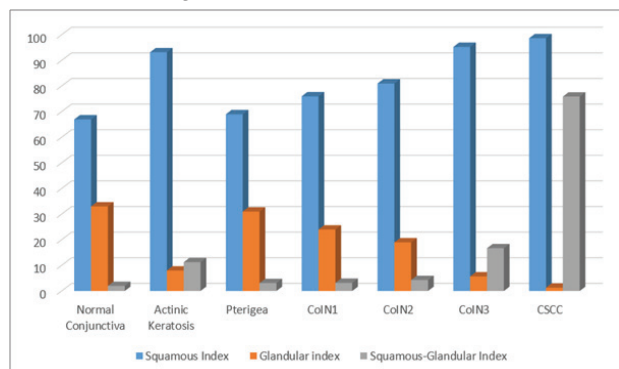


Fig. 1. A. Pterigea, H&E, x100; B. CoIN2, H&E, x200; C. CoIN3, H&E, x200; D. CSCC, H&E, x200; E. Bcl2 expression in pterigea, IHC, x100; F. Ki67 expression in CoIN1, IHC, x100; G. PHH3 expression in CoIN1, IHC, x200; H. PHH3 expression in CoIN2, x200

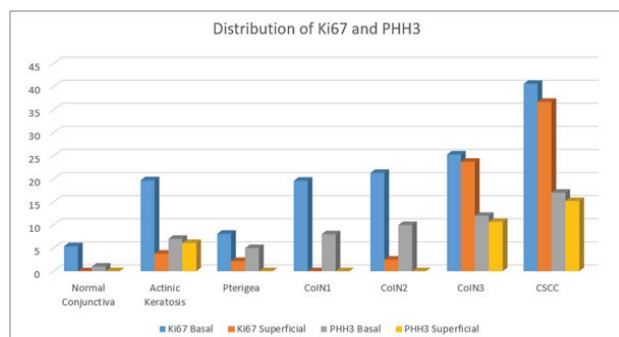
The distribution of CK7 showed the following results: in normal conjunctiva 10 ± 2.9 in basal layer and 48 ± 10.3 in superficial layer; in actinic keratosis 2.7 ± 1.7 in basal layer and 4.3 ± 1.3 in superficial layer; in pterigea 9 ± 1.8 in basal layer and 42 ± 9.9 in superficial layer; in CoIN1 7.9 ± 3.4 in basal layer and 34 ± 8.3 in superficial layer; in CoIN2 7 ± 3.1 in basal layer and 25 ± 6.7 in superficial layer; in CoIN3 2.1 ± 0.9 in basal layer and 2.3 ± 1.2 in superficial layer; in CSCC 1.7 ± 0.2 in basal layer and 1.9 ± 0.7 in superficial layer.

The study of P63/CK7 index showed the following results: in normal conjunctiva 4.5 ± 1.8 in basal layer and 1 ± 0.5 in superficial layer; in actinic keratosis 28.1 ± 3 in basal layer and 19 ± 4.3 in superficial layer; in pterigea 5.7 ± 1.3 in basal layer and 1.9 ± 0.9 in superficial layer; in CoIN1 8.2 ± 1 in basal layer and 2 ± 1 in superficial layer; in CoIN2 10.6 ± 1.5 in basal layer and 3 ± 1 in superficial layer; in CoIN3 2.1 ± 0.9 in basal layer and 2.3 ± 1.2 in superficial layer; in CSCC 52.9 ± 21.5 in basal layer and 50.1 ± 17.6 in superficial layer.

The analysis of the results of squamous index, glandular index and squamous-glandular index have shown that the squamous index is lowest in normal conjunctiva and it is significantly increased in line with the increase of atypia in squamous epithelial lesions. The highest proportion of squamous index has been found in CSCC. Whilst, the opposite trend has been seen with regards to glandular index. Hence, squamous-glandular index is also increased in line with the increase of atypia, with the dramatic increase in CSCC. In actinic keratosis the changes of squamous index, glandular index and squamous glandular index is similar to CoIN3.



Graph 1. The distribution of squamous index, glandular index and squamous-glandular index in conjunctival epithelial lesions

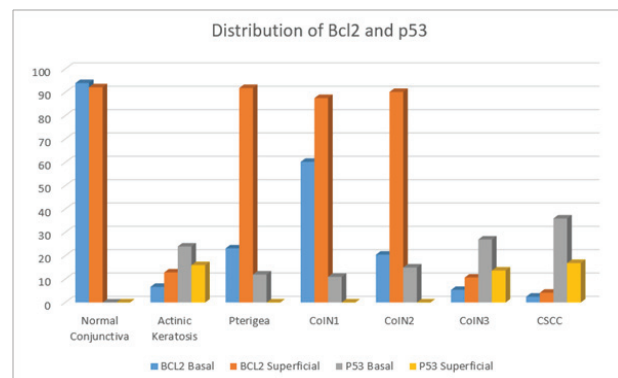


Graph 2. The distribution of proliferation index, based on Ki67 and PHH3 in conjunctival epithelial lesions

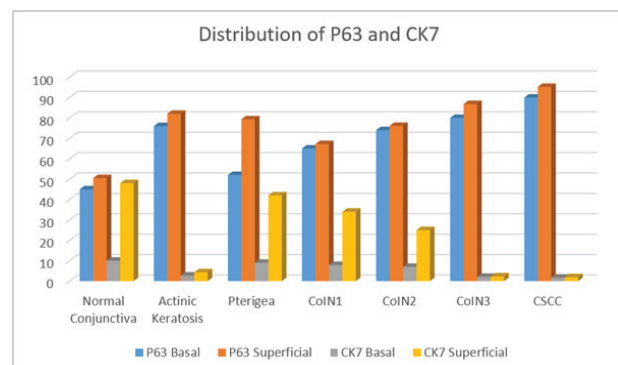
The analysis of the distribution of proliferation markers Ki67 and PHH3 in conjunctival epithelial lesions showed that the lowest proliferation index is seen in pterigea, followed by ac-

tinic keratosis, CoIN1 and CoIN2. The maximal proliferation index was detected in CSCC. The Ki67 labelling index was always higher compared to PHH3 labelling index in all cases and all lesions. PHH3 positivity was not detected in superficial layer of normal conjunctiva, pterigea, CoIN1 and CoIN2. In rest of the lesions, basal cell layer was characterised with higher proliferation index, compared to superficial layer in all cases.

The analysis of apoptotic index, based on Bcl2 labelling, showed that the highest apoptotic index is characteristic to normal conjunctiva and it is significantly decreased in conjunctival epithelial lesions. The lowest apoptotic index was seen in CSCC. In addition, Bcl2 labelling was always higher in superficial layer to all cases, compared to basal layer. With regards to p53 mutations, detected as the complete absence of p53 or the strong expression of p53 protein, it was not seen in normal conjunctiva. Lowest rates of p53 mutations were detected in basal layer of actinic pterigea, CoIN1 and CoIN2, whilst superficial layer did not show any sign of p53 mutations. P53 mutations were detectable in both layers of actinic keratosis, CoIN3 and CSCC.



Graph 3. The distribution of Bcl2 and p53 in conjunctival epithelial lesions

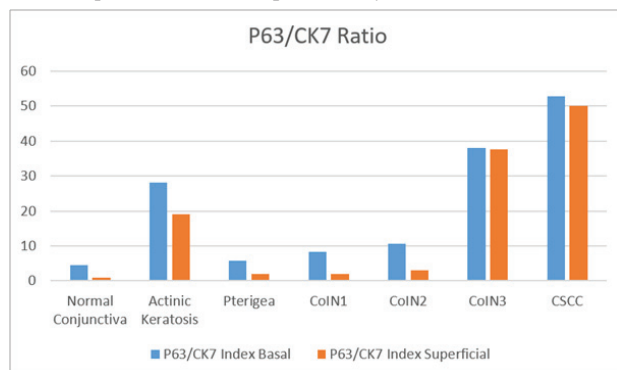


Graph 4. The distribution of epithelial markers in conjunctival epithelial lesions

The analysis of squamous epithelial marker P63 and glandular epithelial marker CK7 showed that the distribution of P63 is nearly equal to the distribution of CK7 in normal conjunctiva. Whilst the expression of P63 is significantly increased in conjunctival epithelial lesions and CK7 is significantly decreased. The CSCC epithelium is almost virtually represented by squamous epithelium marked by P63.

The analysis of squamous-glandular index, based on the ratio of P63 and CK7, showed that the highest P63/CK7 ratio is detected in actinic keratosis, CoIN3 and CSCC. In addition, this index is significantly higher in basal layers of normal conjunc-

tiva, actinic keratosis, pterigea, CoIN1 and CoIN2, whilst it is almost equal in basal and superficial layers of CoIN3 and CSCC.



Graph 5. The distribution of P63/CK7 ratio in conjunctival epithelial lesions

To the best of our knowledge we are first who analysed the squamous-glandular index in conjunctival epithelial lesions, by the evaluation of standard H&E specimens and as the ratio of P63/CK7 by immunohistochemistry. We have found that this ratio is significantly increased with the progression of conjunctival intraepithelial neoplasia and reaches its maximum in squamous cell carcinoma. Therefore, we suggest that squamous-glandular index may be used as an objective measure of CoIN progression. Moreover, one of the previous study of P63 did not show any relationship of P63 expression with the progression of CoIN, although it was significantly higher compared to normal conjunctiva [7]. With regards to proliferation and apoptosis markers, they are not also very well studied in conjunctival intraepithelial lesions. The study from Ohara et al., showed that Ki67 labelling index is significantly increased during the progression of CoIN [8] and this finding is in line to our results. To the best of our knowledge, we are also first who demonstrated the expression of PHH3 in conjunctival intraepithelial lesions. Based on our study results, this marker could be also used for the defining the malignant progression risk of conjunctival epithelial lesions.

Conclusions. Squamous-glandular index, based on the evaluation of H&E stained specimens as well as P63/CK7 ratio, represents the objective measure of the progression of conjunctival epithelial lesions. During this process the glandular epithelium is gradually, almost virtually, replaced by squamous epithelium. Based on proliferation, apoptotic and epithelial characteristics, CoIN2 is more similar to CoIN1, whilst there is a dramatic difference between CoIN1/2 and CoIN3. Therefore, we suggest that CoIN1 and 2 should be considered as low grade dysplasia, whilst CoIN3 should be considered as high grade dysplasia. Based on our study results, pterigea represents the benign entity. However, the presence of p53 mutations in pterigea indicates its potential malignant progression potential. Actinic keratosis, represents the intermediate entity between low grade dysplasia and high grade dysplasia of the conjunctival epithelium, which can also be progressed in high grade dysplasia.

REFERENCES

- Shields C.L. et al. Conjunctival Tumors in 5002 Cases. Comparative Analysis of Benign Versus Malignant Counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. American journal of ophthalmology 2017; vol. 173: 106–133.
- Pregled V., Ljubojevi V., Amidži L. The expression and signif-

- icance of p53 protein and Ki-67 protein in pterygium Ekspresija i značaj proteina p53 i Ki-67 u pterigijumu. 2016; 73(1): 16–20.
- Chui J., Coroneo M.T., Tat L.T., Crouch R., Wakefield D., Di Girolamo N. Ophthalmic Pterygium A Stem Cell Disorder with Premalignant Features. AJPA 2011; vol. 178, no. 2, 817–827.
- Feng Q., Hu Z., Song X., Pan H. Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis. 2017; vol. 10, no. 6; 973–981.
- Gichuhi S., Sagoo M.S. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Community eye Heal. 2016; vol. 29, no. 95; 52–53.
- Aoki S. et al. Possible prognostic markers in conjunctival dysplasia and squamous cell carcinoma. Jpn. J. Ophthalmol. 1998; vol. 42, no. 4; 256–261.
- Auw-Haedrich C. et al. Expression of p63 in conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol. 2006; vol. 244, no. 1; 96–103.
- Ohara M., Sotozono C., Tsuchihashi Y., Kinoshita S. Ki-67 labeling index as a marker of malignancy in ocular surface neoplasms. Jpn. J. Ophthalmol. 2004; vol. 48, no. 6: 524–529.

SUMMARY

MOLECULAR MARKERS OF THE PROGRESSION OF CONJUNCTIVAL NEOPLASTIC EPITHELIAL LESIONS

¹Nikolaishvili N., ¹Chichua G., ²Muzashvili T., ²Burkadze G.

¹The New Vision University, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Conjunctival epithelial lesions vary from benign to borderline malignancy to malignant, therefore it is extremely important to detect the molecular markers of the malignant progression of conjunctival intraepithelial lesions. The aim of our study was to analyse the molecular markers of the progression of conjunctival intraepithelial lesions. We have analysed Ki67, PHH3, Bcl2, P53, P63 and CK7 using standard immunohistochemistry. In addition, we have calculated the squamous-glandular index based on the evaluation of H&E stained specimens and as the ratio of P63/CK7. The results of our study indicated that the presence of squamous epithelium is significantly increased during the progression of conjunctival intraepithelial lesions, and therefore the squamous-glandular index is also increased. In addition, it is possible to divide conjunctival intraepithelial lesions as low grade and high grade lesions based on the distribution of proliferation and apoptosis markers.

Keywords: conjunctival neoplasia, molecular markers.

РЕЗЮМЕ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ КОНЬЮНКТИВЫ

¹Николаишвили Н.Д., ¹Чичуа Г.А., ²Музашвили Т.З., ²Буркадзе Г.М.

¹Университет New Vision, Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

К эпителиальным поражениям конъюнктивы относятся как доброкачественные, так и пограничной злокачествен-

ности и злокачественные процессы. Следовательно, весьма значимо выявление молекулярных маркеров прогрессии этих поражений.

Целью исследования явилось изучение молекулярных маркеров, определяющих риск прогрессии эпителиальных неопластических процессов конъюнктивы.

Стандартным иммуногистохимическим методом изучены молекулярные маркеры: Ki67, PNH3, Bcl2, P53, P63 и CK7. Рассчитан плоскоклеточно-железистый индекс по оценке препаратов стандартной гематоксилин-эози-

новой окраски и соотношением P63/CK7. Результаты исследования показали, что в процессе прогрессии интраэпителиальных неоплазий конъюнктивы значительно увеличивается количество плоскоклеточного эпителия, следовательно, увеличивается плоскоклеточно-железистый индекс. По пролиферативным и апоптозным показателям возможно разделение интраэпителиальных поражений конъюнктивы на 2 группы - интраэпителиальные неоплазии низкой степени и интраэпителиальные неоплазии высокой степени.

რეზიუმე

კონიუნქტივის ეპითელიური ნეოპლაზიური პროცესების პროგრესიის მოლეკულური მარკერები

¹ნ.ნიკოლაიშვილი, ¹გ.ჩინუა, ²თ.მუხაშვილი, ²გ.ბურკაძე

¹ნიუ ვიქენ უნივერსიტეტი, თბილისი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კონიუნქტივის ეპითელიური დაზიანებები მოიცავს როგორც კეთილთვისებიან, ისე გარდამავალი ავთვისებიანობის და ავთვისებიან დაზიანებებს. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია ამ დაზიანებათა ავთვისებიანი პროგრესიის მოლეკულური მარკერების გამოვლენა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კონიუნქტივის ეპითელიური ნეოპლაზიური პროცესების პროგრესიის რისკის განმსაზღვრელი მოლეკულური მარკერების შესწავლა.

სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით გამოვლენილია შემდეგი მარკერები: Ki67, PNH3, Bcl2, P53, P63 და CK7. გამოანგარიშებულია ბრტყელუჯრედოვან-ეპითელიური ინდექსი სტანდარტული ჰემატო-

ქსილინ-ეოზინით შედგებილი ანათლების შეფასებით და P63/CK7 შეფარდებით.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ კონიუნქტივის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიების პროგრესიის პროცესში მნიშვნელოვნად მატულობს ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის შემცველობა და, შესაბამისად, ბრტყელუჯრედოვან-ჯირკვლოვანი ინდექსი. გარდა ამისა, პროლიფერაციული და აპოპტოზური მახასიათებლების მიხედვით შესაძლებელია კონიუნქტივის ინტრაეპითელიური დაზიანებების ორ ჯგუფად დაყოფა, კერძოდ, დაბალი ხარისხის ინტრაეპითელიურ ნეოპლაზიად და მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელიურ ნეოპლაზიად.

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ *VINCA ROSEA L.*, ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ

¹Вачнадзе В.Ю., ¹Вачнадзе Н.С., ²Бакуридзе А.Дж., ³Джохадзе М.С., ¹Мшвиладзе В.Д.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, ¹Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, ²департамент фармацевтической технологии; ³направление фармакогнозии и фармацевтической ботаники, Грузия

Среди интродуцированных в Грузию алкалоидосодержащих кустарников, полукустарников, деревьев и травянистых растений особое место занимают полукустарники видов рода *Catharanthus G.D.* Из них на побережье Черного моря Аджарии интродуцированы: *Catharanthus rosea (L.) G.D. (Vinca rosea L.)* и *Catharanthus rosea f. Albus (Sweet) G.D.*, который изучен в Институте фармакохимии им. И. Кутателадзе Тбилисского государственного медицинского университета на содержание биологически активных алкалоидов [1,2,13].

Помимо указанных видов, ранее были исследованы: *C. ovalis Mgf.*; *C. longifolius Pichon*; *C. lanceus (Bojex A.Dc.) Pichon*; *C. pussilus (Murr.)* [7,8]. *Vinca rosea*, как лекарствен-

ное растение, издавна использовалась народами Южной Африки, Италии, Австралии, Южного Вьетнама, Филиппин и Англии. Листья употреблялись в виде чая в качестве диабетического средства, а в Южной Африке и Англии имелись патентованные препараты „Covinca“ и „Vinculine“, являющиеся настоем листьев розовой винки [7,10].

Особый интерес к виду *V. rosea* вызван выделением в 1958-1959 гг. алкалоида винкалейкобластина, который после фармакологического и клинического испытаний рекомендован для лечения болезни Ходжкина и хориокарциномы как средство, вызывающее С-митотические изменения в клетках и нарушение деления клеток в метафазе [7-9]. Из того же вида, несколько позднее, выделен димерный алкало-

ид леуокристин (винкристин), который после клинического испытания, был рекомендован в качестве эффективного средства при острой лейкемии у детей и взрослых, а также при лимфогранулематозе, даже в устойчивых к винбластину случаях [11].

Известно, что основной задачей при сборе лекарственного растительного сырья для проведения фитохимических исследований является сохранение биоэкологического равновесия во флоре и сохранение способности растения к восстановлению в природе и в культуре. Исходя из указанного, целью исследований явилось выделение фракции индольных алкалоидов из надземных органов *V. rosea* способом жидкость - жидкостной экстракции; идентификация и изучение их биологической активности как потенциального источника с цитотоксической активностью; проведение необходимой идентификации растительного сырья для определения особенностей микроструктуры строения надземных органов растения.

Материал и методы. Объектами исследования были надземные органы *Vinca rosea*, собранные в фазах цветения на побережье Черного моря Аджарии. Существующие на сегодняшний день способы выделения некоторых алкалоидов из видов *Catharanthus*, основаны, преимущественно, на двухступенчатой обработке общей суммы оснований: осаждение алкалоидов петролейным эфиром и полибуферным распределением [4,5]. На стадии очистки в качестве экстрагента использованы водные растворы уксусной кислоты [5,12].

1,0 кг воздушно - сухих измельченных надземных органов *Vinca rosea* экстрагировали по методу Atta-ur-Rahmana [4]. Полученную реакционную массу сгущали до густого экстракта и обрабатывали 5% раствором соляной кислоты. Кислую фазу подщелачивали 25% NH_4OH , алкалоиды извлекали хлороформом. Хлороформные извлечения сгущали, обрабатывали 10% раствором уксусной кислоты. Объединенные кислые извлечения подщелачивали 25% NH_4OH до pH 9-10, алкалоиды исчерпывающе экстрагировали хлороформом. Объединенные хлороформные извлечения сгущали под вакуумом до сухого остатка, в результате получили растворимую в эфире сумму алкалоидов в количестве 4,0 г и тоже количество (4,0 г) в хлороформе растворимую сумму алкалоидов. Из них способами осаждения петролейным эфиром и полибуферным распределением получали фракции с выходом 0,25 г и 0,32 г, соответственно. 200 г воздушно-сухих измельченных корней обрабатывали по методу Gordon, с выходом 0,198 г эфирной фракции [6].

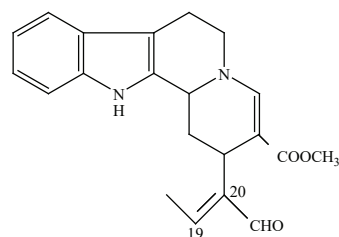
Идентификацию алкалоидов проводили методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией LS-MS/MS и газовой хроматографией с масс-спектрометрическим детектированием GC/MS на аппаратах Agilent technologies 1290 infinity 6460 Triple quad LC/MS и PerkinElmer.

Качественный анализ спектра алкалоидов во фракциях оценивали хроматографированием в тонком слое на пластинках Silicagel₂₅₄, Merck в системах: I) бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:1); II) этилацетат-абсолютный этанол (3:1). Детекторы: реактив Драгендорфа и церий амоний сернокислый (ЦАС) в 85% ортофосфорной кислоте [3,7].

Цитотоксичность субстанций мономерных алкалоидов оценена на A-549 (клетки линии рака легкого), DLD-1 (клетки линии аденокарциномы прямой кишки) и W-1 (клетки линии нормальных человеческих фибробластов). Цитотоксическая активность *in vitro* выражена как концентрация алкалоидов, препятствующих росту клеток на 50% (IC_{50}). Ли-

нии клеток получены из Американской Коллекции Типовых Культур (ATCC). Все клетки линий культивированы в минимальной поддерживающей среде, содержащей соли Эрла и L-глутанина (Mediatech Cellgro YA), к которым добавлены: 10% фетальной бычьей сыворотки (Hyclon), витамины, пенициллин (100 IU/ml) и стрептомицин (100 mg/ml), незаменимые аминокислоты и пируват натрия (Mediatech Cellgro YA). Клетки хранились при температуре 37°C во влажной среде, содержащей 5% CO_2 [13]. Исследования проводились в лаборатории LASEVE, в отделе фундаментальных наук Университета Квебека в г. Шикутине, Канада профессорами Андре Пичеттом и Жаном Лерау, за что выражаем им глубокую признательность и благодарность.

Результаты и обсуждение. В результате анализа фракций алкалоидов, полученных экстракцией уксусной кислотой, осаждением петролейным эфиром и полибуферным распределением методами LS-MS/MS и GC/MS идентифицированы 14 известных соединений, принадлежащих хромоформным системам индола, индолина, индоленина и карболина (таблица 1). Согласно экспериментальным данным, среди индольных алкалоидов доминируют производные сарпагина, среди индолинов - производные виндолина. Что касается низкомолекулярных соединений и карболинов, то чаще всего в природе они встречаются в виде продуктов распада комплексных индольных алкалоидов [7]. В анализируемых субстанциях они представлены соединениями: Norharmame, Kumujuane B. и карболинами (№1, №2) с молекулярными массами M^+226 , которые, возможно, возникли как результаты распада виндолини-на и изовиндолинина. Хиназолиновый фрагмент с M^+202 также может быть результатом распада хиназолинкарболиновых алкалоидов, содержащих ядро карболина и хиназолина. Подобные соединения встречаются в растениях сем. Rutaceae, например: *Evodia rutaecarpa* Hook. f. Et Thomas, *Zanthoxylum rhetsa* A. DC. [7]. Среди иохимбановых алкалоидов, помимо *Tetrahydroalstonine* и *Ajmalicine*, идентифицированы производные лабильного основания *Vallesiahotamine*, выделенного из *Vallesia dichotama* [7] - это продукты восстановления альдегидной группы при C-20 до первичной спиртовой - *Vallesiahotaminol* ($\text{M}^+ 324$); C19-C20 dihydrovallesiahotamine ($\text{M}^+ 352$) и *vallesiahotamine lactone* ($\text{M}^+ 322$) [7].

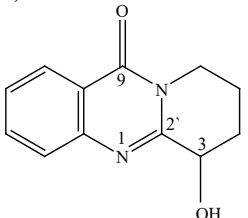
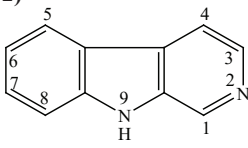
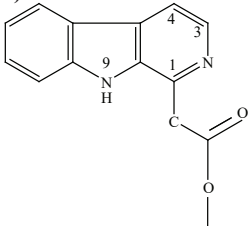
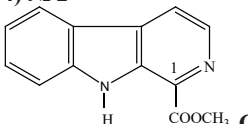


Vallesiahotamine

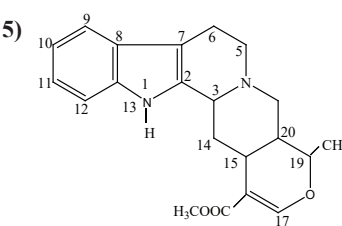
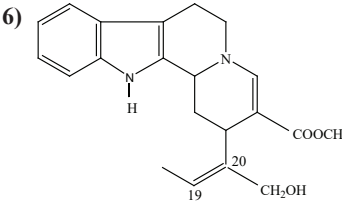
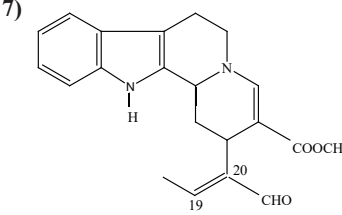
Качественный анализ алкалоидов эфирной суммы корней *V. rosea* провели методом тонкослойного хроматографирования на пластинках Silicagel₂₅₄, Merck в системе II (этилацетат-абсолютный этанол 3:1). Детекторы: реактив Драгендорфа и ЦАС) в присутствии достоверных образцов алкалоидов *Ajmalicine*, *Tetrahydroalstonine*, *Akuammicine*. Установлено, что по подвижности и по характерной реакции с реактивом ЦАС в эфирной сумме корней доминируют эти основания. Результаты исследования *in vitro* цитотоксической активности биологически активных фракций I, II, III приведены в таблице 2.

Идентифицированные алкалоиды и фрагменты:

I. Низкомолекулярные карболиновые соединения

<p>1)</p>  <p>$C_{11}H_{10}N_2O_2$</p>	<p>1H-Pyrrolo-[2,1-b]-quinazolin-9-one, 3-hydroxy-2,3-dihydro- M⁺202(100 %); m/e 185; 174; 155; 146; 130; 119; 102; 90; 76; 63; 55; 50</p>
<p>2)</p>  <p>$C_{11}H_8N_2$</p>	<p>9H-Pyrido[3,4-b]indole M⁺168(100 %); m/e 153; 140; 128; 114; 101; 84; 70; 63; 50 синоним: α-carboline; Norharmane</p>
<p>3) № 1</p>  <p>$C_{13}H_{10}N_2O_2$</p>	<p>9H-Pyrido[3,4-b]indole-1 carboxylic acid, methyl ester M⁺226; m/e 194; 166(100 %); 140; 114; 83 (I). синоним: Kumuiane B</p>
<p>4) № 2</p>  <p>$C_{13}H_{10}N_2O_2$</p>	<p>1 – carbomethoxy – β - carboline M⁺226; m/e 197; 184; 170; 169 (100 %); 156 (II).</p>

II. Алкалоиды с хромофорной системой индола, индолина, метилиндолина

<p>5)</p>  <p>$C_{21}H_{24}N_2O_3$</p>	<p>16 – carbomethoxy – 19 – methyl-yohimbane M⁺352; m/e 184; 170; 169(100 %); 156. синоним: tetrahydroalstonine</p>
<p>6)</p>  <p>$C_{21}H_{22}N_2O_3$</p>	<p>C20 – dihydrovallesiahotaminole M⁺324; m/e 323 (M-1, 100 %); 184; 170; 169; 156.</p>
<p>7)</p>  <p>$C_{21}H_{24}N_2O_3$</p>	<p>C₁₉-C₂₀ dihydrovallesiahotamine M⁺ 352; m/e 294; 281; 263; 184; 169; 156.</p>

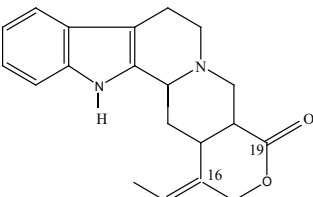
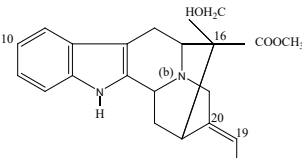
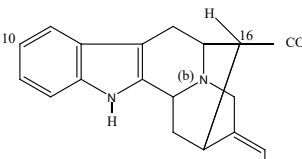
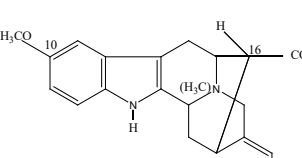
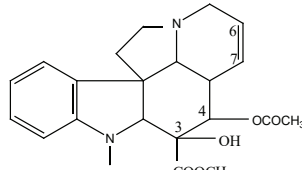
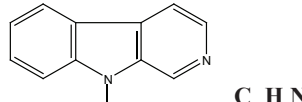
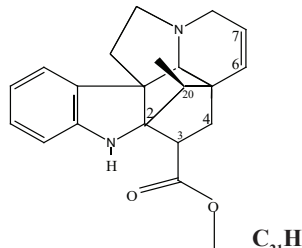
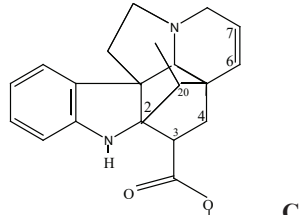
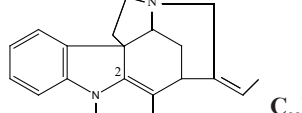
<p>8)</p>  <p>$C_{20}H_{22}N_2O_2$</p>	<p>Оxayochimbane -19 – one – 16 – ethylidene M^+322(100 %); m/e 277; 249; 221; 184; 169; 156; 115. синоним: vallesiahotamine lactone.</p>
<p>9)</p>  <p>$C_{21}H_{24}N_2O_3$</p>	<p>16 – carbomethoxy – 16 epi – 10 deoxy -sarpagine M^+ 352; m/e 294; 275; 261; 249; 170; 169; 168. синоним: polyneuridine</p>
<p>10)</p>  <p>$C_{20}H_{22}N_2O_2$</p>	<p>16 – carbomethoxy – normacusine B M^+ 322(100 %); m/e 321; 307; 263; 249; 169 (97%); 168; 154. синоним: pericyclivine</p>
<p>11)</p>  <p>$C_{21}H_{27}N_2O_2^+$</p>	<p>10-O-Methyl - N_b -metholochnerine M^+ 339; m/e 307; 281; 249; 169; 157. синоним: lochnerame</p>
<p>12)</p>  <p>$C_{24}H_{30}N_2O_5$</p>	<p>Δ^6- 4β- acetoxy-3α-carbomethoxy -3β hydroxy – Nα methyl- 6,7 didehydro M^+ 426; m/e 279; 278; 265; 174; 135(100 %). синоним: vindrosine</p>
<p>14)</p>  <p>$C_{11}H_8N_2$</p>	<p>α-carboline M^+ 168 (100%); m/e 153; 140; 128; 114; 84; 70; 50.</p>
<p>16)</p>  <p>$C_{21}H_{24}N_2O_2$</p>	<p>2,20-cycloaspidospermidine-3-epi-carboxylic acid-6,7-didehydro, methyl ester M^+336; m/e 321; 305; 277; 247; 230; 183; 170; 156; 134(100 %); 120; 91. Синонимы: 3-epi-vindolinine, isovindolinine</p>
<p>17)</p>  <p>$C_{21}H_{24}N_2O_2$</p>	<p>2,20-cycloaspidospermidine-3-carboxylic acid-6,7-didehydro, methyl ester M^+ 336; m/e 321; 305; 277; 249; 230; 216; 180; 170; 156; 135(100%); 107; 93. синоним: vindolinine</p>
<p>18)</p>  <p>$C_{22}H_{22}N_2O_2$</p>	<p>2- methylene-16-carbomethoxy-indoline M^+ 322 (31%); m/e 307; 263; 221; 207; 180; 121 (51%) синоним: acuammicine</p>

Таблица 1. Содержание алкалоидов во фракциях I, II, III, IV

№	Фракция	Алкалоиды	Хромофорная система алкалоида
I	петролейный эфир (надземная часть)	Vindoline Isovindoline Фрагмент M ⁺ 202	индолин индолин хиназолин
II	РН-3,0 (надземная часть)	Norharmine Lohneram	индол индол
III	10% уксусная кислота (надземная часть)	Фрагмент I- M ⁺ 226 Фрагмент II- M ⁺ 226 Norharmine Tetragidroalstonine Vallesiahotaminole C19-C20 dihydrovallesiahotamine Vallesiahotamine lacton Lohneram Polyneuridine Pericyclivine Vidorosine Vindoline Isovindoline Akuammicine	индол индол индол индол индол индол индол индол индол индолин индолин индолин метилениндолин
IV	Эфирная сумма (корни)	Ajmalicine Tetragidroalstonine Akuammicine	индол индол метилениндолин

Таблица 2. In vitro цитотоксическая активность алкалоидов V. rosea

№	Фракция	Вегетив- ный орган	Линии клеток					
			Resazurine			Hoechs		
			A-549 mg/ml	DLD-1 mg/ml	WS-1 mg/ml	A-549 mg/ml	DLD-1 mg/ml	WS-1 mg/mlcy
1	Петролейный эфир (I)	надземная часть	<1.563	< 1.563	8±3	< 1.563	< 1.563	7±3
2	Эфирная сумма (II)	корни	3,7±0,2	3,8±0,4	11±2	1,6±0,4	2±0,4	7±2
	Etaposite		2.3±0.2µm	2.8±0.4 µm	19±3 µm	0.45±0.09µm	0.6±0.2 µm	19±7 µm
3	Экстракт 10% уксусной кислоты (III)	надземная часть	4,6±0,2	3,57±0,08	2,3±0,1	0,45±0,4	2,7±0,1	2±0,2
	Etaposite	-	-	-	-	1,5±0.1µm	3,0±0.3 µm	3,1±0,5µm

Согласно *in vitro* исследованиям, субстанции I, II, III проявили выраженную цитотоксическую активность: наиболее сильную активность проявила фракция петролейного эфира (I), что касается показателей эфирной суммы корней (II) и 10% уксусной кислоты из надземных органов *Vinca rosea* (III), то с некоторой избирательностью действия на линии клеток, активности обеих субстанций практически идентичны. В результате идентификации мономерных алкалоидов установлено, что во фракции 10% уксусной кислоты РН-3,0 и 10% уксусной кислоты эфирной суммы корней доминантными являются основания с хромоформной системой индола, фракция петролейного эфира обогащена производными индолина.

ЛИТЕРАТУРА

- ვანნაძე ვ., ჯაყელი ე., მუჯირი მ., ბეშიტაიშვილი ლ., ჩხიკვაძე გ., კინწურაშვილი ლ., სულაძე თ., ვანნაძე ნ. საქართველოში მოზარდი და ინტროდუცირებული მცენარეების შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე. თსსუ, შრომათა კრებული, 2012, XVI, 13.
- Вачнадзе Н.С., Кинцурашвили Л.Г., Суладзе Т.Ш., Бакурдзе А.ДЖ., Вачнадзе В.Ю. Алкалоиды интодучированной в Западной Грузии *Vinca rosae* L. Georgian Medical News, 2013, 11(224), 85-87.
- Государственная фармакопея М. изд. Медицина, XI(1), 1987, 334; XI(2), 1990, 398.

4. Atta-ur-Rahman, Bashir M., Hafeez M., Derpeen N., Fatima F. and Misky A.N. A rapid procedure for the isolation of cataranthine, vindoline and vinblastine. *Journal of Planta medica*. 1983, 47, 246-247.
5. Elias R., Oliver E., Baghalikian B. *Medical plants: innovative process of extraction*. 3th international sciences, may 29-31, Tbilisi, Georgia, 2015, 10-11.
6. Gordon H. Svoboda. *The methodology of selective extraction and gradient ph extraction*. *Lloydia*, 1964, 27,4, 299-301.
7. Manske R.H.F. *The alkaloids chemistry and physiology*. New York, London. Academic Press, XX, 1981, 341.
8. Almagro, L., Fernández-Pérez, F., & Pedreño, M. (2015). Indole Alkaloids from *Catharanthus roseus*: Bioproduction and Their Effect on Human Health. *Molecules*, 2015 20(2), 2973–3000.
9. Телетаев Г.М., Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С., Лалипова Д.Х., Клименко В.В., Котова З.С., Семенова А.И., Проценко С.А., Семиглазов В.В. Пероральные формы цитостатиков в лечении метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2016, 10, 74-83.
10. Timothy Omara et al. *Medicinal plants used in traditional management of cancer in Uganda: a review of ethnobotanical surveys, phytochemistry, and anticancer studies*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1-26
11. Mirjam E. van de Velde, Gertjan L. Kaspers a,b, Floor C.H. Abbink, Abraham J. Wilhelm, Johannes C.F. Ket d, Marleen H. van den Berga. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017, 114-130.
12. Vachnadze V., Bakuridze A., Vachnadze N., Kintsurashvili L., Suladze T. Technological process of liquid-liquid extraction of indol group alkaloids. *International scientific conference, Urci, Georgia*, 2016, 94.
13. Vachnadze V., Vachnadze N., Kintsurashvili L., Suladze T., Mshvildadze V., Mchedlidze K. Same alkaloid – containing plants grown and introduced in Georgia and their biological activities. *Experimental and Clinical medicine*, 2017, 3, 31-36.

SUMMARY

STUDY OF THE CYTOTOXIC ACTIVITY OF INDOLE ALKALOIDS FROM THE ABOVEGROUND ORGANS OF *VINCA ROSEA L.* INTRODUCED IN WESTERN GEORGIA

¹Vachnadze V., ¹Vachnadze N., ²Bakuridze A., ³Jokhadze M., ¹Mshvildadze V.

Tbilisi State Medical University, ¹Institute of Pharmacochimistry. Kutateladze, ²Department of Pharmaceutical Technology, ³Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Georgia

The objects of this research were the aboveground and underground parts of *Vinca rosea L.*, a species of periwinkle introduced in Western Georgia. The sum of alkaloids and biologically active fractions of monomeric alkaloids were obtained by liquid-liquid extraction, precipitation with petroleum ether (I), polybuffer distribution (II) and 10% acetic acid (III). 14 known compounds were identified by LC-MS/MS and GC/MS: Low molecular weight compounds (M⁺226, M⁺202, №1,2, M⁺168) and alkaloids Ajmalicine, Tetragidroalstonine, C20-dihydrovallesiahotamine, C19-C20 Vallesiahotaminole, Vallesiahotamine

lacton, Polyneuridine, Pericy clivine, Lochnerame, Norharmane, Vidorosine, Vindolinine, Isovindolinine, Akuammicine. The cytotoxicity of monomeric alkaloids was evaluated for A-549 (cells of the lung cancer line), DLD-1 (cells of the rectal adenocarcinoma line) and W-1 (cells of the normal human fibroblast line). All three substances (I, II, III) showed pronounced cytotoxic activity.

Keywords: alkaloid, monomeric alkaloids, cytotoxic activity, *Vinca rosea L.*

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ *VINCA ROSEA L.*, ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ

¹Вачнадзе В.Ю., ¹Вачнадзе Н.С., ²Бакуридзе А.Дж., ³Джохадзе М.С., ¹Мшвильдадзе В.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, ¹Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, ²департамент фармацевтической технологии, ³направление фармакогнозии и фармацевтической ботаники, Грузия

Объектами исследования являлись надземные и подземные органы *Vinca rosea L.*, интродуцированной в Западной Грузии. Сумму алкалоидов и биологически активные фракции мономерных алкалоидов получали способом жидкость-жидкостной экстракцией, осаждением петролейным эфиром (I), полибуферным распределением (II) и 10% уксусной кислотой (III). Методами LC-MS/MS и GC/MS идентифицированы 14 известных соединений: низкомолекулярные (M⁺226, M⁺202, №1,2, M⁺168) и алкалоиды Ajmalicine, Tetragidroalstonine, C20-dihydrovallesiahotamine, C19-C20 Vallesiahotaminole, Vallesiahotamine lacton, Polyneuridine, Pericyclivine, Lochnerame, Norharmane, Vidorosine, Vindolinine, Isovindolinine, Akuammicine. Цитотоксичность субстанций мономерных алкалоидов оценена на A-549 (клетки линии рака легкого), DLD-1 (клетки линии аденокарциномы прямой кишки) и W-1 (клетки линии нормальных человеческих фибробластов). Все три субстанции (I, II, III) проявили выраженную цитотоксическую активность.

რეზიუმე

დასავლეთ საქართველოში ინტროდუცირებული *Vinca rosea L.* მიწის ზედა ორგანოებიდან გამოყოფილი ინდოლის ჯგუფის ალკალოიდების ციტოტოქსიკური აქტივობის შესწავლა

¹ვ. ვაჩნაძე, ¹ნ. ვაჩნაძე, ²ა. ბაკურიძე, ³მ. ჯოხაძე, ¹ვ. მშვილდაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, ²ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, ³ფარმაკოგნოზისა და ფარმაცევტული ბოტანიკის მიმართულება, საქართველო

კვლევის ობიექტის წარმოადგენდა ინტროდუცირებული დასავლეთ საქართველოში *Vinca rosea L.* მიწის ზედა და მიწის ქვეშა ორგანოები. ბიოლოგიურად

აქტიური მონომერული ალკალოიდების ფრაქციების გამოყოფისათვის გამოყენებული იყო სითხე - სითხოვანი ექსტრაქცია, დალექვა პეტროლეინის ეთერით (I), პოლიბუფერული დაყოფის ხერხი (II) და 10% ძმარმეხავს ექსტრაქცია (III). LC-MS/MS და GC/MS მეთოდებით იდენტიფიცირებულია 14 ცნობილი შენაერთი: დაბალმოლეკულური (M+226, M+202, №1,2, M+168) და ალკალოიდები: *Ajmalicine, Tetragidroalstonine, C20-dihydrovallesiahotamine, C19-C20 Vallesiahotaminole, Val-*

lesiahota mine lacton, Polyneuridine, Pericyclivine, Lochnerame, Norharmane, Vidorosine, Vindolinine, Isovindolinine, Akuammicine. მონომერული ალკალოიდების ციტოტოქსიკურობა შეფასდა A-549 (ფილტვის კიბოს საზოგადოებრივი უჯრედები), DLD-1 (სწორი ნაწლავის ადენოკარცინომის საზოგადოებრივი უჯრედები) და W-1 (ადამიანის ნორმალური ფიბრობლასტების საზოგადოებრივი უჯრედები). სამივე (I, II, III) სუბსტანცია ამჟღავნებს მკვეთრად გამოხატულ ციტოტოქსიკურ აქტივობას.

THE EFFECT OF HIGH INTENSITY WHITE NOISE ON THE ULTRASTRUCTURE OF AXO-DENDRITIC SYNAPSES IN COLLICULUS INFERIOR OF ADULT MALE CATS. QUANTITATIVE ELECTRON MICROSCOPIC STUDY

¹Gogokhia N., ^{1,2}Pochkhidze N., ²Japaridze N., ²Bikashvili T., ^{1,2}Zhvania M.

¹Ilia State University, Tbilisi, Georgia. ²Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Every day, people are exposed to various types of undesirable or harmful sounds created by various sources, including transport, household machines, recreational or industrial activities [1,2]. Chronic loud noise is known to produce numerous adverse effects on different levels of the organism. In addition to behavioral changes, the involvement of different auditory and non-auditory regions of the brain were described. Thus, structural and molecular modifications in subcortical auditory structures, and some “non-auditory” regions (the hippocampus, cerebellum, reticular formation, amygdala nuclei, others), involved in the processing of auditory information were detected [3-5]. The analysis of such modifications revealed that as a result of chronic noise exposure the alterations in neurotransmission take place. Therefore, of special interest should be the elucidation of the effects of chronic noise on the fine structure of synapses. Earlier, we show that high intensity white noise provokes ultrastructural alterations in porosome complex of auditory regions of cat brain [6]. Porosomes are the universal neurotransmitter-release or secretory machinery in cell plasma membrane – special site, where synaptic vesicles transiently dock to expel their content [7,8]. Each type of secretory cell porosome is characterized with specific shape and size, which is dictated by vesicle unique content, speed of release and volume of content. In neurons (fast secretory cells) porosome range in size from 10 to 20 nm, where 35-50 nm synaptic vesicles are found to dock [6,9,10]. Neuronal porosome has central plug - unique structure, atypical gatekeeper during neurotransmission, which is absent in other types of secretory cells. Using atomic force microscopy, electron microscopy, solution X-ray, 3D contour mapping and some other modern approaches, three conformational states of porosome plug – fully pushed outward, halfway retracted and completely retracted into porosome cup has been described [8,11]. The process of neurotransmission closely depends from such positions of central plug. Describing ultrastructural changes in porosome complex as a result of noise, we have found modifications in

the position of porosome plug also. Such data indicate that the alterations in neurotransmission provoked by white noise may be reflected on the finest structural level of synapses.

In the present study, we continue our experimental electron microscopic studies of the effects of loud noise on fine morphology of the brain. In particular, we describe the consequences of high intensity prolonged noise on the morphology of axo-dendritic synapses, and size and diameter of synaptic vesicles in such types of synapses of adult male cats. We are focused on subcortical auditory area – a central part of inferior colliculus, the region of midbrain, which performs one of the key roles in auditory signal integration, frequency recognition, pitch discrimination. In addition, this region is actively involved in transfer of auditory sensory signals to and from the superior colliculus [12,13].

Material and methods. *Animals and Noise exposure.* Adult male cats (14-16 months old) were used. The animals were housed 1/cage, in a wire cages (38 × 30 × 25 cm) that ensured acoustic transparency. The room was well controlled (a light/dark cycle of 12:12 h; the temperature – 20°C – 22°C, humidity – 55-60%). The animals had free access to food and water. Experimental animals were exposed to 100 dB (5-20 kHz) white noise in their home cage for one hour per day, for 10 consecutive days. The noise was provided by two Paradigm Signature S1 P- Be loudspeakers (Paradigm Electronics Inc., Canada), which were mounted 55 cm above the floor of the cages. The same approach was used in our early studies performed on rats [14,15]. Sound levels were constantly monitored using the microphone, suspended in a line 45 cm above the cage. On the next day after the last noise exposure the brains for electron microscopy were taken. Control animals were not exposed to noise. The animal maintenance and other procedures were conducted in accordance with European Union Directive on the protection of animals used for scientific research (Regulation (EU)2019/1010, adopted by the European Parliament, on 5 June 2019). The Committee of Animal Care at Ivane Beritashvili Center of Ex-

perimental Biomedicine and Committee on Ethics at Ilia State University approved the protocols.

For electron microscopic studies, conventional techniques, described in our early studies was used [15,16]. Briefly, under pentobarbital injection, animals underwent cardiac perfusion with ice cold heparinized 0.9% NaCl, followed by 500 mL of 4% paraformaldehyde and 2.5% glutaraldehyde in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, at a perfusion pressure of 120 mm Hg. The left hemispheric brain tissue blocks containing the areas of interest were post-fixed in 1% osmium tetroxide and cut into 400-micron thick coronal slices using a cryostat. The inferior colliculus and medial geniculate body were identified with an optical microscope Leica MM AF, cut out from the coronal slices, dehydrated in graded alcohols and acetone and embedded in araldite. Blocks were trimmed and 70–75 nm thick sections were cut with an ultra-microtome Reichert, picked up on 200-mesh copper grids, double-stained with uranyl-acetate and lead-citrate, and examined with a JEM 100 C (JEOL, Japan) and HF 3300 (Hitachi, Japan) transmission electron microscopes. For each case, 120 sections were observed. On EM micrographs, taken from these sections, we were focused on large axon profiles (~ 2mm² in area), which made asymmetric junctions and contained 25-40 spherical synaptic vesicles. Thus, the 250 axon endings from control animals and 250 endings from noise-exposed animals (50 endings from each cat) were randomly selected and the diameter of synaptic vesicles were measured. For this purpose, the tracings of axon terminals were scanned, using the scan plug-in for Adobe Photoshop CS3 and saved as 150 dpi tiff files. The scans were imported into ImageJ software (version 1.44, The National Institute of Mental Health). The images of the axon terminals were enlarged onto the computer screen and each vesicle was sequentially marked, using the brush tool. The diameter of docked and undocked spherical synaptic vesicles were measured with "Image J" software (version 1.44, The National Institute of Mental Health). To determine whether white noise impacted vesicle size, one-way ANOVA was performed. Multiple comparisons were made using the two-sample ttest. A P-value less than 0.05 was considered to be statistically significant. In addition to quantitative analysis, qualitative description of the ultrastructure of axo-dendritic synapses in abovementioned brain areas was made.

Results and discussion. *Ultrastructure of central part of colliculus inferior:* In this subcortical auditory region, a number of

ultrastructural modifications of synapses were observed. In particular, in ~ 15% large synaptic terminals the clustering of synaptic vesicles, as well as swelling, partial vacuolization or degeneration of presynaptic mitochondria were observed. In some cases, partially destructed/moderately vacuolated mitochondria and/or vacuoles of identified origin were detected in some post-synaptic regions. In comparing with control material, comparatively often large presynaptic terminals contained only few or even single synaptic vesicles in parallel with relatively large and highly osmiophilic active zone. In addition to such changes, some axons were slightly demyelinated; a number of large dendrites contained vacuoles; in some cells moderate chromatolysis is observed (Fig. 1A,B,C).

Such data indicate that chronic auditory stimulation provokes in inferior colliculus the depletion of some synapses, which should be related with their hyperactivity as a result of noise. We suggest that the biggest part of such synapses are made by projections from cochlear nucleus and lateral lemniscus, since they represent major afferents of this regions; moreover, ~60% of these projection have large terminals, contain spherical synaptic vesicles and made asymmetric excitatory axo-dendritic synapses [17,18]. At the same time, absolute majority of small presynaptic terminals with spherical vesicles (probably terminals of interneurons), remained unchanged. Therefore, we show that different by origin axonal projections of colliculus inferior are differentially vulnerable to white noise.

The size of synaptic vesicles. The results of morphometric analysis demonstrate that in both control and experimental animals, the size of docked vesicles in comparing with undocked vesicles is lesser. In experimental animals such difference is especially prominent. Thus, in control cats, the loss of the diameter of docked synaptic vesicles over undocked vesicles is 5.7% (42.62 ± 0.68 nm vs. 45.04 ± 0.35 nm, $P < 0.001$), while in noise-exposed cats, such decrease constitutes 11.3% (34.27 ± 0.69 nm vs. 38.13 ± 0.24 nm, $P < 0.001$). Significant difference was also detected when comparing the diameters of docked and undocked synaptic vesicles in control and noise-exposed cats. Thus, in experimental animals there was a 19.6% drop in diameter in the docked synaptic vesicles over those in control (42.62 ± 0.68 nm vs. 34.27 ± 0.69 nm, $P < 0.001$), while a 15.3% decrease in undocked synaptic vesicles diameter was observed in experimental animals over control (45.04 ± 0.35 nm vs. 38.13 ± 0.24 nm $P < 0.001$), Fig. 2.

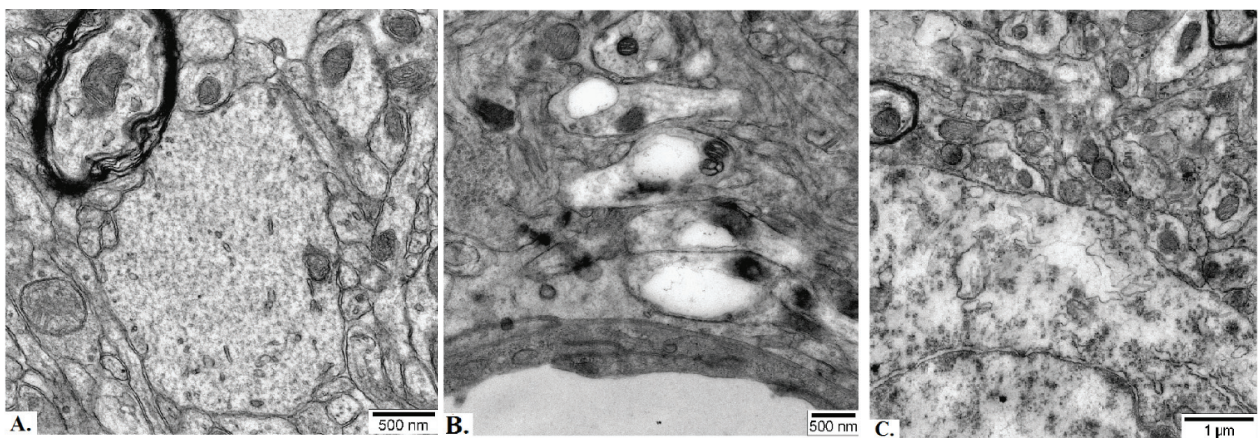


Fig. 1. Ultrastructural changes in the colliculus inferior of noise-exposed cat.

A – In neuropil slightly demyelinated large axon is seen.

B – The part of neuropil a number of dendrites contain large vacuoles and destructed mitochondria.

C – The part of neuron with signs of moderate chromatolysis

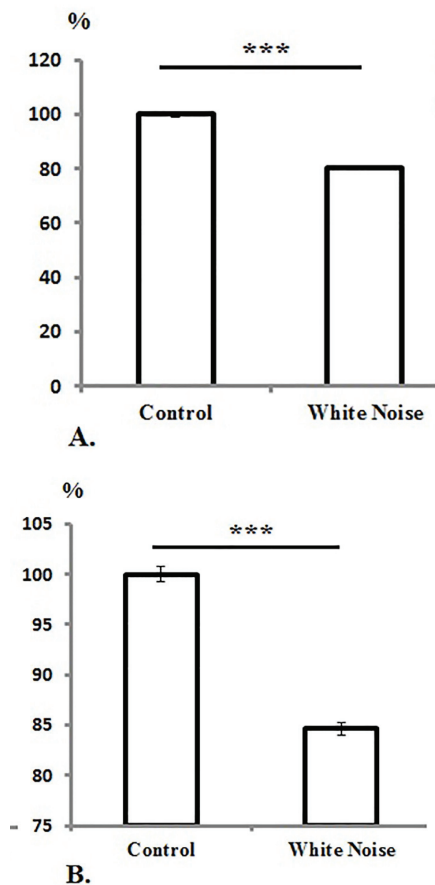


Fig. 2. Size of docked and undocked synaptic vesicles in the inferior colliculus of control and noise-exposed cats, demonstrating the decrease in size of both docked and undocked vesicles as a result of white noise exposure. A - Bars represent percent difference in mean values of docked vesicles' diameters in control animals vs. noise-exposed animals; B - Percent difference in mean values of undocked vesicles in control animals vs. noise-exposed animals. *** $P < 0.001$

Therefore, in both groups of animals, docked synaptic vesicles show more prominent decrease in size/diameter than undocked synaptic vesicles (Figure 2). Such results suggest that due to continuous transmission, the majority of vesicles are unable to replenish their cargo via transporters. On the other hand, since both control and experimental animals show the decreased size of docked vesicles in comparing to undocked vesicles, the fractional discharge of vesicular content via porosome-mediated kiss-and-run mechanism of synaptic vesicle fusion and neurotransmitter release at large axon terminal is interfered [17,18]. Such data are reminiscent with our earlier studies, demonstrating that chronic noise-exposure in cats alters the main structural parameters of porosome complex – diameter and depth [6].

It is well established that secretory vesicle swelling is required for the process of secretion, including neurotransmission [19,20] recent studies using fluorescence correlation spectroscopy and cryogenic electron microscopy, show that glutamatergic synaptic vesicles reversibly increase their size upon filling with glutamate [21-23] The increase in diameter usually corresponds to an increase in surface area and in volume [20] The large size increase implies a large structural change in vesicles upon loading with neurotransmitters, and or ion and water transport. Other

studies report the changes in both number and size of trafficking synaptic vesicles following stimulation [21, 22, 24]. Our data reminiscent with these studies.

In summary: the results of our electron microscopic morphometric study revealed that high intensity chronic loud noise affects the ultrastructure of subcortical auditory regions – inferior colliculus. In addition to ultrastructural changes in a number of presynaptic regions, we show the depletion of synaptic vesicles in some large terminals forming axo-dendritic synapses.

Evaluation of synaptic vesicles size undertaken in the current electron microscopic study has advanced the understanding of the pathophysiology of white noise exposure on auditory brain processing regions, in addition to our understanding of fractional neurotransmitter release at the nerve terminal and on overall brain function.

Financial support was provided by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia: Grant – DP2016_17.

REFERENCES

1. Aliko S, Camargo A, Artus J, Hossain E. Neuroscience, urban regeneration and urban health. // Journal of Urban Regeneration and Renewal. 2020;13:280-9.
2. World Health Organization, Deafness, (2019) <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/deafness-and-hearing-loss>. (accepted 20 March 2019).
3. Konkle KA, Keith SE, McNamee JP, Michaud D. Chronic noise exposure in the spontaneously hypertensive rat. // Noise Health. 2017; 19:213–221.
4. Zhang GW, Sun W, Zingg B, Shen L, He, J, et al. A Noncanonical reticular-limbic central auditory pathway via medial septum contributes to fear conditioning. // Neuron. 2018; 97:406–417.
5. Cheng L, Wang SH, Huang Y, Liao XM. The hippocampus may be more susceptible to environmental noise than the auditory cortex. // Hear. Res. 2016; 333: 93–97.
6. Zhvania MG, Bikashvili TZ, Japaridze NJ, Lazrlishvili II, Ksovreli M. White noise and neuronal porosome complex: transmission electron microscopic study. // Discoveries (Craiova). 2014 Aug 19;2(3):e25. doi: 10.15190/d.2014.17.
7. Jena BP. Porosome: the secretory portal in cells. // Biochemistry. 2009; 48:4009-18.
8. Kovari LC, Brunzelle JS, Lewis KT, Cho WJ, Lee JS, et al. X-ray solution structure of the native neuronal porosome-synaptic vesicle complex: Implication in neurotransmitter release. // Micron. 2014; 56:37-43.
9. Jena BP. Neuronal Porosome-The Secretory Portal at the Nerve Terminal: It's Structure-Function, Composition, and Reconstitution. // J Mol Struct. 2014; 1073:187-195.
10. Zhvania MG, Pochkidze N. Neuronal Porosome Complex: Secretory Machinery at the Nerve Terminal. // Discoveries. 2017 Jul 28;5(3):e77. doi: 10.15190/d.2017.7.
11. Cho W-J, Lee J-S, Jena B. Conformation states of the neuronal Porosome complex. // Cell Biol. Int. 2010; 34:1129-1132.
12. Malinowski ST, Wolf J, Kuenzel T. Intrinsic and synaptic dynamics contribute to adaptation in the core of the avian central nucleus of the inferior colliculus. // Front. Behav. Neurosci. 2019;16:13-46.
13. Loftus WC, Bishop DC, Oliver DL. Differential patterns of inputs create functional zones in central nucleus of inferior colliculus. // J. Neurosci. 2010;30:13396-408.
14. Gogokhia N, Japaridze N, Tizabi Y, Pataraya L, Zhvania MG. Gender differences in anxiety response to high intensity white noise in rats. // Neurosci. Lett. 2021 Jan 18;742:135543.

- doi: 10.1016/j.neulet.2020.135543. Epub 2020 Dec 2.
15. Zhvania M, Gogokhia N, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkidze N, et al. Behavioral and neuroanatomical effects on exposure to White noise in rats. // *Neurosci Lett.* 2020 May 29;728:134898. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134898. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32224224.
16. Lomidze N, Zhvania MG, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkhidze N, et al. Age-related behavioral and ultrastructural changes in the rat amygdala. // *Dev. Neurobiol.* 2020; 80:433-442.
17. Ito T, Bishop DC, Oliver DL. Functional organization of the local circuit in the inferior colliculus. // *Anat Sci Int.* 2016; 91:22-34.
18. Ito T, Furuyama T, Hase K, Kobayasi KI, Hiryu S. Organization of projection from brainstem auditory nuclei to the inferior colliculus of Japanese house bat (*Pipistrellus abramus*). // *Brain Behav.* 2018 Aug;8(8):e01059. doi: 10.1002/brb3.1059. Epub 2018 Jul 12.
19. Kelly M, Cho WJ, Jeremic A, Abu-Hamdah R, Jena BP. Vesicle swelling regulates content expulsion during secretion. // *Cell Biology International* 2004;28:709-16.
20. Shin L, Basi N, Lee J-S., Cho W-J., Chen Z, Abu-Hamdah R, et al. Involvement of vH⁺-ATPase in synaptic vesicle swelling. // *Journal of Neuroscience Research* 2010;88 :95-101.
21. Budzinski KL, Allen RW, Fujimoto BS, Kensel-Hammes P, Belnap DM, et al. Large structural change in isolated synaptic vesicles upon loading with neurotransmitter. // *Biophysical Journal* 2009;97:2577-84.
22. Hackett JT, Ueda T. Glutamate Release. // *Neurochem Res* 2015;40:2443-60.
23. Kim JH, Kim H-J, Yu D-H, Kweon H-S, Huh YH, Kim HR. Changes in numbers and size of synaptic vesicles of cortical neurons induced by exposure to 835 MHz radiofrequency – electromagnetic field. // *PLoS One* 2017;12:e0186416. doi: 10.1371/journal.pone.0186416.
24. Hori T. The rate of synaptic vesicle filling with neurotransmitter glutamate. // *Seikagaku* 2014;86:11-14.

SUMMARY

THE EFFECT OF HIGH INTENSITY WHITE NOISE ON THE ULTRASTRUCTURE OF AXO-DENDRITIC SYNAPSES IN COLLICULUS INFERIOR OF ADULT MALE CATS. QUANTITATIVE ELECTRON MICROSCOPIC STUDY

¹Gogokhia N., ^{1,2}Pochkhidze N., ²Japaridze N., ²Bikashvili T., ^{1,2}Zhvania M.

¹Iliia State University, Tbilisi, Georgia. ²Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Environmental noise is a serious problem for the society and medicine. Chronic loud noise is known to produce numerous adverse effects on different levels of the organism. In addition to behavioral changes, the involvement of different regions of the brain was documented. The analysis of structural modifications provoked by noise in brain give the possibility to suggest that one of the effects of noise may be the alterations in neurotransmission. Therefore, of special interest should be the elucidation of the effects of chronic noise on the fine structure of synapses of brain areas participating in the processing of auditory information. In the present study, using transmission electron microscope. We elucidate the effects of high intensity chronic white

noise on the morphology of axo-dendritic synapses, and size and diameter of synaptic vesicles in auditory region, inferior colliculus of adult male cats. Experimental animals were exposed to 100 dB (5-20 kHz) white noise for one hour per day, for 10 consecutive days. On 11th day, after special procedures, the area of interest was examined under electron microscope. In ~ 15% large synaptic terminals the clustering of synaptic vesicles, as well as swelling, partial vacuolization or degeneration of pre-synaptic mitochondria were detected. Morphometric analysis of docked (with presynaptic membrane) and undocked synaptic vesicle size revealed that docked vesicles are smaller than undocked vesicles. It was observed in both control and experimental animals, however, in experimental animals, such difference was more significant. Such results suggest that due to continuous transmission, the majority of vesicles are unable to replenish their cargo via transporters. Evaluation of synaptic vesicles size undertaken in the current electron microscopic study has advanced the understanding of the pathophysiology of white noise exposure on auditory brain processing regions, in addition to our understanding of fractional neurotransmitter release at the nerve terminal and on overall brain function.

Keywords: high intensity chronic white noise. transmission electron microscope. colliculus inferior. descriptive and morphometric analysis of synapses. cat.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТ БЕЛОГО ШУМА ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ АКСО-ДЕНДРИТНЫХ СИНАПСОВ НИЖНИХ БУГРОВ ДВУХОЛМИЯ ВЗРОСЛЫХ КОШЕК-САМЦОВ. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ЭЛЕКТРОННОЕ МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Гогохия Н.Г., ^{1,2}Почхидзе Н.О., ²Джапаридзе Н.Д., ²Бикашвили Т.З., ^{1,2}Жвания М.Г.

¹Государственный университет им. Ильи, Тбилиси; ²Центр экспериментальной биомедицины им. Иване Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Экологический шум - серьезная проблема общества и медицины. Хронический экологический шум вызывает многочисленные негативные эффекты на разных уровнях организма. Описаны как изменения в поведении, так и вовлечение разных областей головного мозга. Анализ структурных модификаций указывает на возможные изменения в процессах трансмиссии. Соответственно, большой интерес представляет изучение эффектов экологического шума на ультраструктуру областей мозга, участвующих в обработке слуховой информации.

В исследовании с использованием трансмиссионного электронного микроскопа описан эффект хронического шума на морфологию аксо-дендритных синапсов и размер синаптических везикул в слуховом отделе – нижнем двухолмия взрослых котов. Экспериментальные животные в течение 10 дней, 1 час каждый день подвергались воздействию белого шума - 100 dB (5-20 kHz). Животных выводили из опыта перфузией на 11 день. В 15% широких синаптических терминалей отмечались кластеры синаптических везикул и набухшие, частично вакуолизованные или разрушенные пресинаптические и постсинаптические митохондрии. Морфометрический анализ синаптических везикул выявил,

что как у контрольных, так и экспериментальных животных размеры стыкованных с пресинаптической мембраной везикул меньше, чем размеры свободных везикул. Такое отличие более выражено у экспериментальных животных. Таким образом, следует предположить, что ввиду продолжительной трансмиссии некоторые везикулы неспособны полностью загрузиться с помощью транспортеров. Электронномикроскопическое исследование размеров синаптических везикул расширяет знание о патофизиологических механизмах воздействия белого шума на слуховые области мозга, участвующие в переработке слуховой информации, а также понимание фракционного выделения нейротрансмиттеров из нервных терминалей.

რეზიუმე

მაღალი ინტენსიობის თეთრი ხმაურის ეფექტი ზრდასრული მამრი კატების ქვედა ორგორაკის აქსო-დენდრიტული სინაფსების ულტრასტრუქტურაზე. რაოდენობრივი ელექტრონულ-მიკროსკოპული ანალიზი

¹ნ.გოგოხია, ^{1,2}ნ.ფონხიძე, ²ნ.ჯაფარიძე, ²თ.ბიკაშვილი, ^{1,2}მ.ჟვანია

¹ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი; ²ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

გარემოს ხმაური საზოგადოების და მედიცინის უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა. ქრონიკული ხმაური ორგანიზმის სხვადასხვა დონეებზე მრავალრიცხოვან უარყოფით ეფექტებს იწვევს. ქცევითი აღტერაციების გარდა, ცვლილებები თავის ტვინის სხვადასხვა და-

ნაყოფებში ვლინდება. ასეთი მოდიფიკაციების ანალიზი იძლევა საშუალებას დაშვებისთვის, რომ ხმაურის ერთ-ერთი ეფექტი ნეიროტრანსმისის ცვლილებებს წარმოადგენს. ამგვარად, საინტერესოა ქრონიკული ხმაურის ეფექტების შესწავლა სმენითი ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართული თავის ტვინის უბნების სინაფსების აღნაგობაზე. წარმოდგენილ კვლევაში, ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით, შესწავლილია მაღალი ინტენსიობის თეთრი ხმაურის გავლენა მამრი ზრდასრული კატების ქვედა ორგორაკის სინაფსების აღნაგობასა და სინაფსური ვეზიკულების დიამეტრზე. ექსპერიმენტული ცხოველები 10 დღის განმავლობაში, ყოველდღიურად 1 საათი, იმყოფებოდნენ 100 dB (5-20 kHz) თეთრი ხმაურის ზემოქმედების ქვეშ. დიდი ზომის სინაფსური ტერმინალების ~15%-ში გამოვლინდა სინაფსური ვეზიკულების კლასტერიზაცია, პრესინაფსური და პოსტსინაფსური მიტოქონდრიების გაჯირჯვება, მათი ნაწილობრივი ვაკუოლიზაცია და/ან დეგენერაცია. მორფომეტრული ანალიზის მიხედვით, ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ცხოველებში პრესინაფსურ მემბრანასთან უშუალოდ მიახლოებული ვეზიკულების ზომები თავისუფალი ვეზიკულების ზომებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირეა. განსხვავება განსაკუთრებით გამოხატული იყო ექსპერიმენტულ ცხოველებში. არ არის გამოვლინებული, რომ გახანგრძლივებული ტრანსმისიის გამო, ვეზიკულების ნაწილი ვერ ახერხებს კარგად შევსებას ტრანსპორტიორების მეშვეობით. სინაფსური ვეზიკულების ზომების ანალიზი ხელს უწყობს ხმაურის შედეგად განვითარებული უჯრედული ცვლილებების პათოფიზიოლოგიის გაშუქებას, ასევე ნერვულ ტერმინალებში ნეიროტრანსმისიტერების ფრაქციულ გამოყოფასთან დაკავშირებული მექანიზმების შესწავლას.

* * *